

volume 4
ISSUE 2
2016 May



QUADERNI

dell'Italian Journal of Medicine

*A Journal of Hospital
and Internal Medicine*

Editor in Chief
Roberto Nardi

The official journal of the Federation of Associations
of Hospital Doctors on Internal Medicine (FADOI)

**Management del paziente con cefalea, vertigine e sincope:
dalle evidenze alla pratica clinica**

Guest Editors: P. Gnerre, T.M. Attardo, a nome del Gruppo FADOI Giovani

Società Scientifica FADOI - Organigramma

PRESIDENTE NAZIONALE

Mauro Campanini, Novara, Italy

PRESIDENTE ELETTO

Andrea Fontanella, *Napoli, Italy*

PAST PRESIDENT

Carlo Nozzoli, *Firenze, Italy*

SEGRETARIO

Giuseppe Augello, *Canicattì (AG), Italy*

TESORIERE

Dario Manfellotto, *Roma, Italy*

DIRETTORE RIVISTA ITALIAN JOURNAL OF MEDICINE

Roberto Nardi, *Bologna, Italy*

RESPONSABILE RAPPORTI SOCIETÀ SCIENTIFICHE E ISTITUZIONI

Antonino Mazzone, *Legnano (MI), Italy*

RESPONSABILE SISTEMA GESTIONE QUALITÀ

Franco Berti, *Roma, Italy*

RESPONSABILE SITO NAZIONALE

Francesco Cipollini, *Ascoli Piceno, Italy*

DELEGATO FADOI ITALIAN STROKE ORGANIZATION

Michele Stornello, *Siracusa, Italy*

COMMISSIONE FADOI GIOVANI

Paola Gnerre, *Savona, Italy*

Fondazione FADOI - Organigramma

PRESIDENTE

Giorgio Vescovo, Padova, Italy

COORDINATORE

Domenico Panuccio, *Bologna, Italy*

DIRETTORE SCIENTIFICO

Gualberto Gussoni, *Milano, Italy*

DIRETTORE DIPARTIMENTO PER LA FORMAZIONE ED AGGIORNAMENTO

Mauro Silingardi, *Guastalla (RE), Italy*

DIRETTORE DIPARTIMENTO PER LA RICERCA CLINICA

Giancarlo Agnelli, *Perugia, Italy*

CONSIGLIO DI AMMINISTRAZIONE

<i>Consigliere</i>	Paolo Arullani, <i>Roma, Italy</i>
<i>Consigliere</i>	Davide Croce, <i>Castellanza (VA), Italy</i>
<i>Consigliere</i>	Francesco D'Amore, <i>Roma, Italy</i>
<i>Consigliere</i>	Salvatore Di Rosa, <i>Palermo, Italy</i>
<i>Consigliere</i>	Sandro Fontana, <i>Biella, Italy</i>
<i>Consigliere</i>	Ranieri Guerra, <i>Roma, Italy</i>
<i>Consigliere</i>	Ido Iori, <i>Reggio Emilia, Italy</i>
<i>Consigliere</i>	Giovanni Mathieu, <i>Pinerolo (TO), Italy</i>
<i>Consigliere</i>	Cecilia Politi, <i>Isernia, Italy</i>

QUADERNI - Italian Journal of Medicine

RASSEGNE

Approccio clinico alle cefalee: dalle evidenze alla pratica clinica . . .	1
<i>P. Gnerre, O. Para, F. De Antoniis, D. Cavalieri, M. Piombo</i>	
Approccio al paziente con vertigine	14
<i>P. Gnerre, C. Casati, M. Frualdo, M. Cavalleri, S. Guizzetti</i>	
Management del paziente con sincope: razionale e obiettivi	25
<i>T.M. Attardo, E. Magnani, N. Artom, S. Barco, N. Battino, D. Cervo, M. Chiuch, M. Frualdo, M. Gino, F. Pasin, C. Zaninetti</i>	

Non-commercial use only

Approccio clinico alle cefalee: dalle evidenze alla pratica clinica

Paola Gnerre,¹ Ombretta Para,² Francesco De Antoniis,³ Danilo Cavalieri,⁴ Marianna Piombo⁵

¹Medicina Interna, Ospedale San Paolo, Savona; ²Medicina Interna e D'Urgenza, AOU Careggi Firenze; ³Pronto Soccorso, Ospedale Misericordia e Dolce, Prato; ⁴Medicina Interna, Campus Biomedico, Roma; ⁵Neurologia, Campus Biomedico, Roma, Italia

Introduzione

La cefalea è un disturbo doloroso della testa talora associato a dolorabilità di faccia e/o collo.¹ Nel 1988 la *International Headache Society* (IHS) ha redatto un sistema di classificazione internazionale delle cefalee (*The International Classification of Headache Disorders*, ICHD), oggi arrivato alla sua terza edizione.² I criteri dell'IHS, per quanto non facilmente applicabili nella pratica clinica, sono utili soprattutto per la distinzione delle cefalee in due categorie: le forme primarie e le forme secondarie.² Le forme primarie (Tabella 1)³ si manifestano in assenza di qualunque altra condizione o patologia che possa giustificare la cefalea mentre le forme secondarie riconoscono quale fattore causa altra condizione o patologia, come ad esempio la meningite, l'emorragia intracranica, il tumore cerebrale o l'arterite temporale. Sebbene la maggior parte delle cefalee croniche siano di origine benigna, ogni caso deve essere opportunamente studiato allo scopo di ricercare ed individuare la possibile etiologia e di avviare il corretto approccio diagnostico-terapeutico.⁴ L'obiettivo di questa monografia è quello di fornire raccomandazioni *evidence-based* per il corretto *management* delle cefalee sulla base delle linee-guida attualmente disponibili.

Epidemiologia

La cefalea è il più comune disturbo neurologico e tra i più frequenti sintomi che si osservano nella pra-

tica clinica. La cefalea giustifica circa il 30% delle visite neurologiche specialistiche e rappresenta una frequente causa di ricorso alle cure in pronto soccorso, giustificando circa il 2% di tutti gli accessi.⁵ Il 50% della popolazione generale ha sofferto di cefalea nell'ultimo anno e più del 90% dei soggetti ha sofferto di cefalea nell'arco della vita.⁶ Il solo studio epidemiologico italiano (studio PACE)⁷ ha mostrato che il 52% degli uomini e il 43% delle donne intervistate hanno sofferto di cefalea nell'ultimo anno.⁸

Cefalee primarie

Emicrania

Introduzione

L'emicrania è una cefalea primaria frequente e disabilitante, caratterizzata da attacchi ricorrenti di dolore di intensità severa e disturbi del sistema nervoso autonomo, che possono essere preceduti in alcuni pazienti da sintomi neurologici focali noti come aura.^{3,9} L'emicrania è la seconda forma più frequente per diffusione, dopo la cefalea di tipo tensivo, tra le cefalee primitive con una prevalenza di circa l'11-12% della popolazione adulta.^{10,11} La prevalenza è tre volte maggiore nelle donne, interessando circa il 18% della popolazione femminile contro il 6% di quella maschile.^{11,12} Il meccanismo fisiopatologico alla base dell'emicrania rimane al momento non completamente chiarito. Si pensa infatti che l'emicrania sia un disordine neuro-vascolare con un iniziale partenza a livello cerebrale e un successivo coinvolgimento dei vasi ematici. L'emicrania è comune anche nei bambini: la prevalenza è del 3% nei bambini di 3-7 anni, del 4-11% in quelli di 7-11 anni e dell'8-23% negli adolescenti.¹² L'emicrania determina un marcato impatto sulla qualità di vita del paziente, tanto da venire annoverata dall'Organizzazione Mondiale della Sanità al 19° posto nella graduatoria delle patologie disabilitanti.¹³ Nonostante ciò, l'emicrania rimane spesso non diagnosticata e non trattata con un conseguente incremento delle conseguenze psicofisiche e socioeconomiche della patologia.¹⁴⁻¹⁶ In considerazione di questo

Corrispondente: Paola Gnerre, Medicina Interna, Ospedale San Paolo, via Genova 30, 17100 Savona, Italia.
Tel.: +30.019.8404082.
E-mail: pgnerre@yahoo.it

Articolo pubblicato secondo la Creative Commons Attribution NonCommercial 4.0 License (CC BY-NC 4.0).

©Copyright P. Gnerre et al., 2016
Licensee PAGEPress, Italy

QUADERNI - Italian Journal of Medicine 2016; 4(2):1-13

risulta fondamentale migliorare la diagnosi ed ottimizzare il trattamento al fine di ridurre il peso globale della malattia.

Clinica

L'emicrania è distinta in due principali sottotipi: *emicrania senza aura* (anche nota come emicrania comune) ed *emicrania con aura* (chiamata anche emicrania classica). L'emicrania è caratterizzata da attacchi di cefalea pulsante, a localizzazione bilaterale o più frequentemente unilaterale, generalmente fronto-temporale, di intensità moderato-severa, peggiorata dall'attività fisica di routine e associata a nausea, vo-

mito, fotofobia e fonofobia (Tabella 2).¹⁷ Alcune caratteristiche peculiari di questa cefalea ci permettono di distinguere dalle altre forme (Tabella 3).¹⁷ Quando non trattati gli attacchi hanno una durata di 4-72 ore e si presentano con una frequenza settimanale/annuale, in media una volta al mese, ma comunque meno di 15 giorni al mese (*emicrania episodica*).^{3,9} Quando gli attacchi si presentano con una frequenza ≥ 15 giorni al mese per almeno 3 mesi, vengono codificati come *emicrania cronica*.¹⁸ La più comune causa di emicrania cronica è l'uso eccessivo di farmaci per la cefalea stessa. In un terzo dei pazienti gli attacchi emicranici sono preceduti, accompagnati o talora sostituiti da sintomi neurologici focali che configurano l'aura. La dia-

Tabella 1. Cefalee primarie.

Cefalee primarie	
Emicrania con o senza aura	
Cefalea tensiva	
Cefalgie autonomico-trigeminali	Cefalea a grappolo
	Emicrania parossistica
	Cefalea di tipo nevralgico di breve durata con iniezione congiuntivale e lacrimazione
	Cefalea di tipo nevralgico di breve durata con sintomi craniali autonomici
	Emicrania continua
Altre cefalee	Cefalea primaria trafittiva
	Cefalea primaria da tosse
	Cefalea primaria da attività fisica
	Cefalea primaria associata ad attività sessuale
	Cefalea ipnica
	Cefalea giornaliera persistente

Tabella 2. Manifestazioni cliniche dell'emicrania.

Localizzazione del dolore	Unilaterale o bilaterale	
Tipo di dolore	Pulsante	
Intensità del dolore	Moderata o severa	
Effetto sulle attività giornaliere	Aggravata o scatenata dall'attività giornaliera	
Sintomi	Sensibilità alla luce e ai suoni o nausea e vomito	
	Aura	
	Sintomi che si verificano con o senza cefalea: i) sono completamente reversibili; ii) si sviluppano in circa 5-20 minuti; iii) dura dai 5 ai 60 minuti	
Durata	4-72 ore	
Frequenza	<15 giorni per mese	>15 giorni per mese per più di tre mesi
Diagnosi	Emicrania episodica (con o senza aura)	Emicrania cronica (con o senza aura)

gnosi per questi pazienti è di *emicrania con aura*.^{19,20} In base alla presentazione clinica si distinguono aura tipica con cefalea emicranica e aura tipica senza cefalea. L'aura è caratterizzata da un misto di segni positivi e negativi: più comunemente si presentano sintomi visivi (scotomi scintillanti o disturbi emianoptici), ma è possibile riscontrare anche sintomi sensoriali (ipoestemie o parestesie ipsilaterali del volto, del braccio e della mano), disturbi dell'eloquio (afasia) o sintomi motori (emiparesi). Tali sintomi si sviluppano gradualmente in 5-20 minuti e durano non più di 60 minuti, con completa regressione del disturbo; un'aura di più lunga durata è rara, può essere indice di una possibile complicanza e giustifica accertamenti ulteriori.^{3,9} Un quadro di aura caratterizzato da sintomi quali disartria, vertigini, acufeni, ipoacusia, diplopia, atassia, disartria, riduzione del livello di coscienza, parestesie bilaterali simultanee in assenza di deficit stenici, sintomi visivi bilaterali, associati o seguiti da cefalea dalle caratteristiche emicraniche sono tipici di un sottotipo

specifico di emicrania definito *emicrania dell'arteria basilare*. Questi sintomi sarebbero determinati dal coinvolgimento del tronco encefalo e/o da un interessamento bilaterale degli emisferi cerebrali.^{3,9} L'emicrania con aura che presenta sintomi di debolezza motoria è indicata come *emicrania emiplegica*. Si parla di emicrania emiplegica familiare se ricorre in più parenti di primo e secondo grado. Le complicanze di emicrania includono 4 entità: lo stato emicranico *status migrainous*, uno stato di emicrania che dura per più di 72 ore, l'aura persistente senza alterazioni ischemiche *persistent aura without infarction*, un'aura che persiste per una settimana o più ma in assenza di alterazioni radiologiche, l'emicrania ischemica *migrainous infarction* che si caratterizza invece per il riscontro di lesioni ischemiche cerebrali e la crisi epilettica scatenata da un attacco di emicrania con aura *migraine aura-triggered seizure*. La presenza di attacchi episodici, stereotipati nel singolo paziente, di intensa nausea e vomito associati a pallore e letargia

Tabella 3. Caratteristiche delle principali cefalee primarie.

Caratteristiche della cefalea	Cefalea tensiva		Emicrania (con o senza aura)		Cefalea a grappolo	
Localizzazione del dolore	Bilaterale		Unilaterale o bilaterale		Unilaterale (attorno agli occhi, sopra l'occhio e lungo il lato della faccia)	
Tipo di dolore	Pressante (non pulsante)		Pulsante		Variabile (può essere puntorio, pressante o pulsante)	
Intensità del dolore	Lieve o moderato		Moderato o severo		Severo o molto severo	
Effetto sulle attività giornaliere	Non aggravata dall'attività routinaria		Aggravata o scatenata dall'attività giornaliera		Irrequietezza e agitazione	
Sintomi associati	Nessuno		Sensibilità alla luce e ai suoni o nausea e vomito Aura Sintomi che si verificano con o senza cefalea: i) sono completamente reversibili; ii) si sviluppano in circa 5-20 minuti; iii) dura dai 5 ai 60 minuti È caratterizzata da sintomi visivi (scotomi scintillanti o disturbi emianoptici), sintomi sensoriali (ipoestemie o parestesie ipsilaterali del volto, del braccio e della mano), disturbi dell'eloquio (afasia) o sintomi motori (emiparesi)		Dallo stesso lato della cefalea: - Iniezione congiuntivale e/o lacrimazione - Congestione nasale e/o rinorrea rosa - Edema palpebrale - Sudorazione della fronte e del viso - Miosi e/o ptosi	
Durata	30 minuti o continua		4-72 ore		15-180 minuti	
Frequenza	<15 giorni per mese	>15 giorni per mese per più di tre mesi	<15 giorni per mese	>15 giorni per mese per più di tre mesi	A giorni alterni e 8 al giorno con remissione >1 mese	A giorni alterni e 8 al giorno con remissione <1 mese in un periodo di 12 mesi
Diagnosi	Cefalea tensiva episodica	Cefalea tensiva cronica	Emicrania episodica (con o senza aura)	Emicrania cronica (con o senza aura)	Cefalea a grappolo episodica	Cefalea a grappolo cronica

(*vomito ciclico*) o di attacchi di dolore addominale sordo, di media-severa entità, localizzato a livello della linea mediana ed associato a sintomi vasomotori (*emicrania addominale*) o ancora di attacchi episodici ricorrenti caratterizzati da vertigini intense, che si verificano senza alcun sintomo premonitore e si risolvono spontaneamente nell'arco di minuti o ore (*vertigine parossistica benigna dell'infanzia*) configurano la categoria delle *sindromi periodiche di vomito*.^{3,9} Infine l'ICHD-III definisce anche l'entità di *emicrania probabile*: rientrano in questa categoria attacchi e/o cefalee cui manca una delle caratteristiche necessarie a soddisfare tutti i criteri per i tipi codificati precedentemente. Nell'ambito di questa classe sono riconosciute due sottocategorie: *probabile emicrania con aura e probabile emicrania senza aura*. Una grande varietà di fattori esogeni ed endogeni sono stati riconosciuti quali fattori scatenanti gli attacchi emicranici. Diversi studi hanno dimostrato che lo stress psicosociale, la mancanza di sonno, fattori ormonali nelle donne, profumi o odori, consumo elevato di bevande alcoliche o di caffeina, fumo, alcuni alimenti (quali cioccolato) o digiuno prolungato sono tra i più comuni fattori trigger.²¹ Le linee guida raccomandano di considerare la necessità di neuro-imaging negli emicranici in cui si riscontrino anomalie all'esame obiettivo neurologico e nei pazienti con caratteristiche atipiche di emicrania, mentre non è generalmente indicato nei pazienti con emicrania ed esame obiettivo nella norma.

Terapia

In considerazione del marcato peggioramento della qualità di vita dei soggetti che soffrono di emicrania è importante ottimizzare il trattamento. Un approccio terapeutico comprensivo dovrebbe includere un primo step di misure non farmacologiche e secondariamente una terapia farmacologica mirata, a scopo abortivo e profilattico per gli attacchi cefalalgici. Le terapie non farmacologiche includono l'educazione del paziente sulla malattia e le modifiche dello stile di vita. Ad esempio una corretta igiene del sonno, pasti regolari, esercizio fisico, controllo dello stress psicofisico attraverso tecniche di rilassamento, astensione dagli alimenti triggers possono risultare utili tattiche nel ridurre gli attacchi di cefalea. Il messaggio cruciale è che il paziente deve avere quale obiettivo quello di condurre quanto più possibile uno stile di vita sano e regolare.^{22,23} Per quanto riguarda le terapie farmacologiche il trattamento viene distinto in profilattico, che deve essere assunto quotidianamente, anche quando la cefalea non è presente, al fine di ridurre la frequenza e la severità degli attacchi (propranololo, metoprololo, amitriptilina, flunarazina, valproato, topiramato),^{23,24} e terapia d'attacco, che viene adoperata per trattare in acuto il singolo episodio. La terapia d'attacco può pre-

vedere l'uso di farmaci non specifici [quali aspirina, farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS), paracetamolo] oppure di farmaci specifici per l'emicrania (ergotamina, diidroergotamina, triptani).^{22,25} Comunque i triptani sono i farmaci di prima scelta qualora si renda necessario un trattamento.

Cefalea tensiva

Introduzione

La cefalea di tipo tensivo (*tension type headache*, TTH) è un disordine neurologico caratterizzato da attacchi di cefalea di intensità lieve-moderata.²⁶ La TTH è la più comune causa di cefalea nella popolazione generale ed è generalmente autogestita dal paziente, risultando pertanto la meno studiata. La prevalenza della forma di cefalea tensiva episodica varia tra il 12 ed il 78%.²⁷ Il picco di prevalenza in entrambi i sessi è a 40-49 anni ma anche i bambini sono spesso interessati.²⁸ La forma di cefalea tensiva cronica è meno comune ed interessa circa il 3% della popolazione generale.²⁹ È stato dimostrato che la prevalenza di TTH episodica aumenta con il livello di educazione.³⁰ L'eziopatogenesi del disturbo rimane tuttavia poco noto; la spiegazione più verosimile riconosce il possibile ruolo di un'ipereccitabilità della rete neuronale sensitiva afferente dai muscoli della testa e del collo, mentre indolenzimento muscolare e tensione psicologica sarebbero probabilmente associati con forme a minore frequenza. In alcuni pazienti affetti da cefalea tensiva cronica sono state individuate, invece, alterazioni del processo di trasmissione centrale del dolore.³¹

Clinica

I pazienti riferiscono tipicamente un dolore localizzato a livello frontale bilaterale, delle tempie o della regione cervicale, a carattere gravativo-costrittivo (non pulsante), di intensità lieve-moderata e non aggravato dall'attività fisica di routine (Tabella 4).¹⁷ La cefalea può durare da ore a giorni e non è associata con sintomi costituzionali o neurologici. A distinzione dell'emicrania, non vi sono infatti nausea o vomito, tuttavia, come nell'emicrania, possono esservi fotofobia e fonofobia; la cefalea tensiva, inoltre, non presenta prodromi o aura.³² La diagnosi si basa generalmente sulla storia clinica e sull'esame neurologico, mentre di rado sono richiesti studi di neuroimaging come la risonanza magnetica. La TTH è distinta in forma episodica e cronica sulla base della frequenza degli attacchi: la *forma episodica* è contraddistinta da cefalea con durata <15 giorni al mese, mentre la *forma cronica* si verifica >15 giorni al mese.² La *forma episodica* di cefalea tensiva è distinta in due sottotipi: *frequente e infrequente*. La prima si caratterizza per episodi che si verificano ≥ 1 , ma <15 giorni al mese (≥ 12 e <180 giorni all'anno); la seconda, invece,

per episodi che si verificano in media <1 giorno al mese (<12 giorni all'anno) con minimo impatto sulla vita quotidiana.³³ Mentre la forma episodica è raramente severa o disabilitante e generalmente non interferisce nelle attività del vivere quotidiano, la forma cronica è una patologia importante che causa notevole impatto sulla qualità di vita del paziente, disabilità e conseguenti alti costi socio-economici. In ultimo la cefalea tensiva probabile *probable tension type headache* è una forma che non soddisfa completamente tutti i criteri di TTH.

Terapia

La migliore misura preventiva per la TTH è evitare l'esposizione a fattori scatenanti la cefalea. Il trattamento può includere FANS (come ibuprofene) ed analgesici (paracetamolo), terapia comportamentale (come meditazione, biofeedback, yoga), controllo della postura e esercizi di stretching/tecniche di rilassamento.³¹

Cefalgie autonomico-trigeminali

Introduzione

Le cefalgie autonomico-trigeminali (*trigeminal autonomic cephalgias*, TACs) sono un gruppo di cefalee primarie caratterizzate da attacchi di dolore di severa entità localizzato unilateralmente nella regione di innervazione trigeminale. Le TACs includono la cefalea a grappolo, l'emicrania parossistica (*paroxysmal hemicranias*), la cefalea di tipo nevralgico di breve durata con iniezione congiuntivale e lacrimazione (*short-lasting unilateral neuralgiform headache attacks with conjunctival injection and tearing*, SUNCT) e la cefalea di tipo nevralgico di breve durata con sintomi craniali autonomici (*short-lasting unilateral neuralgiform headache attacks with cranial autonomic symptoms*, SUNA), l'emicrania continua e la probabile cefalea autonoma trigeminale.³ È possibile distinguere le varie forme (Tabella 5)³⁴ sulla base della

Tabella 4. Manifestazioni cliniche della cefalea tensiva.

Localizzazione del dolore	Bilaterale	
Tipo di dolore	Pressante non pulsante	
Intensità del dolore	Lieve o moderata	
Effetto sulle attività giornaliere	Non aggravata o scatenata dall'attività giornaliera	
Sintomi	Nessuno	
Durata	30 minuti o continua	
Frequenza	<15 giorni per mese	>15 giorni per mese per più di tre mesi
Diagnosi	Cefalea tensiva episodica	Cefalea tensiva cronica

Tabella 5. Manifestazioni cliniche delle cefalgie autonome trigeminali.

	Cefalea a grappolo	Emicrania parossistica	Cefalea di tipo nevralgico di breve durata con iniezione congiuntivale e lacrimazione
Tipo di dolore	Martellante, trafittivo	Martellante	Lancinante e bruciante
Intensità del dolore	Molto severa	Molto severa	Molto severa
Localizzazione del dolore	Orbitale e temporale	Orbitale e temporale	Zona periorbitaria
Frequenza degli attacchi	La frequenza degli attacchi è compresa tra uno ogni due giorni e 8 al giorno	1-40 volte al giorno	1 volta die a 30 volte all'ora
Durata	15-180 minuti	2-30 minuti	5-240 secondi
Manifestazioni dell'emicrania	Sì	Sì	Molto raramente
Effetto dell'indometacina	-	++	-
Trattamento abortivo	Sumatriptano per via endovenosa o per via nasale, ossigeno	Niente	Niente
Trattamento profilattico	Verapamil, litio, topiramato	Indometacina	Lamotrigina, topimarato, gabapentin

frequenza degli attacchi, dell'intensità del dolore e della risposta alla terapia medica, in modo tale da configurare la diagnosi clinica, che risulta fondamentale per un opportuno orientamento terapeutico.

Clinica

La *cefalea a grappolo* è la TACs più comune. L'insorgenza di questo tipo di cefalea si verifica tipicamente intorno ai 20-40 anni e la patologia ha una prevalenza di 80-100 su 100.000 persone.³⁵ Il sesso maschile è interessato con una frequenza tra le 5 e le 7 volte in più rispetto a quello femminile. Sebbene la prevalenza nella popolazione generale sia molto più bassa dell'emicrania e della cefalea di tipo tensivo, la cefalea a grappolo è una forma importante da conoscere, in considerazione del notevole impatto disabilitante del dolore, che le donne descrivono come peggiore di quello del parto.³⁴ Il meccanismo patogenetico alla base della cefalea a grappolo è tuttora sconosciuto. Un'ipotesi è che la cefalea sia associata ad un'attivazione della sostanza grigia dell'ipotalamo posteriore ad opera di nervi afferenti sensitivo-dolorifici. Le caratteristiche cliniche sono facilmente riconoscibili (Tabella 6):³⁶ la cefalea è caratterizzata da dolore bruciante e trafittivo, di severa entità, unilaterale, in sede orbitaria, sovraorbitaria e/o temporale.³⁷ Nella maggior parte dei casi lo stesso lato è interessato in tutti gli attacchi ma il dolore può talora presentarsi contralateralmente. Il dolore ha mediamente una durata di 45-90 minuti (tra i 15 ed i 180 minuti) e può presentarsi più volte in un giorno, più spesso la notte tipicamente 1-2 ore dopo l'addormentamento. In alcuni pazienti gli attacchi si verificano all'incirca alla stessa ora ogni giorno e nello stesso periodo dell'anno. La cefalea è associata generalmente ad almeno uno dei

seguenti sintomi/segni autonomici nella sede omolaterale al dolore: iniezione congiuntivale, lacrimazione, ostruzione nasale, rinorrea, sudorazione facciale e frontale, miosi, ptosi, edema palpebrale, tutti indici di iperattività parasimpatica e inibizione simpatica. Si associano, inoltre, agitazione ed irrequietezza. Possono verificarsi anche sintomi simil-emicranici quali nausea, fotofobia, fonofobia. La remissione permanente è possibile, ma dopo 15 anni di malattia l'80% dei pazienti presenta ancora attacchi; il 10-15% dei soggetti presenta, invece, un andamento cronico senza periodi di remissione.³⁸ La IHS classifica la cefalea a grappolo in forma episodica e cronica.³ La *forma* più comune è quella *episodica* (80-90% dei casi) nella quale gli intervalli di remissione tra un *grappolo* e il successivo possono durare qualche mese o, nelle forme più benigne, anche alcuni anni; nella *forma cronica* (10% dei casi), invece, gli attacchi si verificano più volte al giorno, anche senza interruzione, e con remissioni che durano meno di un mese. Alcuni pazienti possono passare da una forma cronica a quella episodica. Altra entità delle TACs è *l'emicrania parossistica*, caratterizzata da attacchi che hanno caratteristiche del dolore e sintomi associati simili a quelli della cefalea a grappolo ma di minore durata (2-30 minuti) e più frequente (più di 5 episodi al giorno) con una prevalenza maggiore nel sesso femminile ed una risposta totale all'indometacina. La SUNCT è caratterizzata, invece, da attacchi di breve durata di dolore unilaterale, spesso accompagnati da abbondante lacrimazione ed arrossamento dell'occhio ipsilaterale. La frequenza degli attacchi è tra i 3 e i 200 al giorno. Nella SUNA, infine, possono presentarsi altri sintomi autonomici cranici oltre l'iniezione congiuntivale e la lacrimazione.³⁸ L'emicrania continua è caratterizzata da do-

Tabella 6. Manifestazioni cliniche della cefalea a grappolo.

Localizzazione del dolore	Unilaterale (attorno agli occhi, sopra l'occhio e lungo il lato della faccia)	
Tipo di dolore	Variabile (può essere puntorio, pressante o pulsante)	
Intensità del dolore	Severo o molto severo	
Effetto sulle attività giornaliere	Irrequietezza e agitazione	
Sintomi	Dallo stesso lato della cefalea: - Iniezione congiuntivale e/o lacrimazione - Congestione nasale e/o rinorrea rosa - Edema palpebrale - Sudorazione della fronte e del viso - Miosi e/o ptosi	
Durata	15-180 minuti	
Frequenza	A giorni alterni e 8 al giorno con remissione >1 mese	A giorni alterni e 8 al giorno con remissione <1 mese in un periodo di 12 mesi
Diagnosi	Cefalea a grappolo episodica	Cefalea a grappolo cronica

lore unilaterale, continuo, di entità da moderata a severa, di intensità fluttuante con possibili esacerbazioni di dolore grave e disturbi autonomici. È fortemente responsiva all'indometacina.²

Terapia

Per gli attacchi acuti di cefalea a grappolo è raccomandata come prima scelta la somministrazione di 6 mg di sumatriptan per via sottocutanea, mentre in pazienti che non tollerano tale terapia vengono adoperati in alternativa sumatriptan o zolmitriptan sotto forma di spray nasale e ossigenoterapia al 100% (7-12 litri/minuto). Per la profilassi della cefalea a grappolo è raccomandato il verapamil 240-960 mg mentre l'indometacina fino a 225 mg è indicata sia per il trattamento profilattico sia per il trattamento dell'evento acuto. L'indometacina è inoltre il trattamento consigliato per l'emicrania parossistica. La lidocaina infine è efficace in alcuni casi di SUNCT e SUNA.³⁸

Altre cefalee

Questo capitolo include un gruppo di cefalee clinicamente eterogenee, la cui patogenesi non è stata ancora individuata ed il cui trattamento è suggerito sulla base di report aneddotici o trials non controllati. Si tratta di forme che si verificano in soggetti predisposti solo dopo l'esposizione a situazioni particolari, come ad esempio la cefalea da tosse, da attività fisica o da attività sessuale.³ La *cefalea primaria trafittiva*³⁹ è caratterizzata da transitorie e localizzate fitte di dolore alla testa che si manifestano spontaneamente in assenza di malattia organica delle strutture sottostanti o dei nervi cranici. In un singolo studio descrittivo, l'80% delle fitte dura 3 secondi o meno. Il dolore trafittivo è molto più frequentemente sperimentato dalle persone soggette ad emicrania (circa il 40%) o da cefalea a grappolo (circa il 30%). Una risposta positiva all'indometacina è stata descritta in alcuni studi non controllati. La *cefalea primaria da tosse* è una cefalea scatenata dalla tosse o dallo sforzo in assenza di alcun disordine intracranico. È usualmente bilaterale e affligge prevalentemente i pazienti con oltre 40 anni di età. L'indometacina risulta usualmente efficace nel trattamento di questa forma di cefalea.⁴⁰ La *cefalea primaria da attività fisica* è una cefalea scatenata da ogni forma di esercizio, che tende a manifestarsi prevalentemente con il tempo caldo o l'elevata altitudine. L'indometacina è efficace nella maggior parte dei casi. La *cefalea primaria associata ad attività sessuale* è una cefalea scatenata dall'attività sessuale, che usualmente insorge con un dolore sordo bilaterale nel momento in cui cresce l'eccitazione sessuale che diventa improvvisamente intenso nel momento dell'orgasmo, in assenza di altri disordini intracranici;⁴⁰ può essere distinta in cefalea pre-orgasmica e cefalea orgasmica.

Alcuni autori riportano, inoltre, lo sviluppo di una cefalea posturale post-coitale simile a quella da bassa pressione del fluido cerebro-spinale. Un'associazione tra cefalea primaria da sforzo ed emicrania è riportata approssimativamente nel 50% dei casi. La *cefalea ipnica*, precedentemente chiamata *alarm clock*, è caratterizzata da attacchi di cefalea sorda che spesso svegliano il paziente dal sonno. Il dolore è usualmente lieve-moderato, ma un dolore severo si presenta approssimativamente nel 20% dei pazienti.⁴⁰ Il dolore è bilaterale in circa 2/3 dei casi. Gli attacchi usualmente durano da 15 a 180 min, ma sono stati descritti dolori di più lunga durata. Caffè e litio si sono dimostrati efficaci nel trattamento in numerosi *case report*. La nuova cefalea giornaliera persistente (*new daily-persistent headache*) è una cefalea con un dolore che ha caratteristiche o di emicrania o di cefalea tensiva o di entrambe.²

Cefalea da abuso di farmaci

Una cefalea che si verifica in regione temporale in relazione all'esposizione o alla sospensione di una sostanza è codificata come cefalea secondaria correlata all'esposizione o alla sospensione di una sostanza.² La cefalea da abuso di farmaci *medication overuse headache* che rientra in questa categoria è una cefalea che si verifica per 15 o più giorni al mese per più di 3 mesi come conseguenza di un abuso di farmaci impiegati per il trattamento della cefalea.² L'abuso di alcune categorie di farmaci come i triptani, i derivati dell'ergotamina, gli oppioidi o la combinazione di analgesici usati per il trattamento della cefalea nelle fasi acute può condurre allo sviluppo di questa entità. La cefalea da abuso di farmaci deve essere esclusa in tutti i pazienti con cefalea cronica quotidiana (cefalea >15 giorni/mese per >3 mesi).⁴¹ Il trattamento richiede la sospensione dal farmaco quale step iniziale, quindi l'approccio ad un trattamento preventivo e l'educazione del paziente.

Cefalea a rombo di tuono

La cefalea a rombo di tuono (*thunderclap headache*, TH) è caratterizzata da una cefalea ad esordio improvviso che raggiunge il picco massimo in pochi secondi o minuti, *come un fulmine a ciel sereno*.⁴² La TH ha un'incidenza stimata nei paesi occidentali di 43 casi su 100.000⁴³ e costituisce uno dei più comuni sintomi di presentazione di malattia neurologica in un dipartimento di emergenza.⁴⁴ La prima eziologia da ricercare ed escludere in caso di *thunderclap* è rappresentata dall'emorragia sub-aracnoidea (ESA):⁴⁵ molte reviews sistematiche e studi osservazionali hanno dimostrato come circa il 70% delle ESA siano caratterizzate da un pattern *thunderclap*. Tuttavia l'ESA è misdiagnosticata in 1/3 dei pazienti, in particolare quelli che manifestano solo cefalea ed un *Glasgow*

coma score (GCS) normale. L'ESA è causato nell'85% dei casi dalla rottura di un aneurisma dell'arteria cerebrale, ma bisogna considerare che questo rappresenta approssimativamente l'11-25% di tutte le cause di TH⁴² e pertanto devono essere considerate altre possibili eziologie come la trombosi dei seni venosi cerebrali, la dissezione dell'arteria cervicale, l'ictus ischemico, l'apoplezia ipofisaria, la sindrome da vasocostrizione cerebrale reversibile e la leucoencefalopatia posteriore reversibile. Le eziologie non vascolari comprendono l'ipotensione cerebrale e la cisti colloide del terzo ventricolo.⁴² La cefalea a rombo di tuono primaria è diagnosticata quando non vengono evidenziate cause patologiche sottostanti. Le cefalee secondarie devono essere tenute in importante considerazione, non solo per la loro potenziale gravità, ma anche per la loro diffusione. Sebbene non ci siano forti evidenze sulla prevalenza delle cefalee secondarie, esistono numerosi dati epidemiologici riguardanti i più noti disordini sottostanti le forme secondarie e numerosi studi che riportano la proporzione dei pazienti che svilupperanno cefalea in relazione alla specifica causa (per esempio è noto che il 90% dei pazienti con arterite temporale ed emorragia sub-aracnoidea presentano cefalea).⁴⁶ Le manifestazioni cliniche possono essere completamente aspecifiche o essere simili alla presentazione clinica dell'emigrania o della cefalea tensiva. Le cause secondarie presentano le cosiddette caratteristiche definite *Red flags*,¹ come riportato nella Tabella 7,³³ e includono: nuova insorgenza o cambiamenti delle caratteristiche della cefalea dopo i 50 anni di età, aumento della frequenza o della severità del dolore, nuova insorgenza di cefalea in associazione a sottostante causa medica, cefalea associata a conco-

mitante malattia sistemica, segni o sintomi neurologici focali, papilledema, cefalea conseguente a trauma cranico. In ogni caso deve essere effettuato un esame obiettivo, generale e neurologico e, in presenza di anomalie, devono essere eseguite ulteriori indagini. In Tabella 8 vengono riportate alcune delle possibili domande da porre al paziente per escludere una cefalea secondaria. Il primo step prevede l'esecuzione di una tomografia computerizzata (TC) encefalo senza mezzo di contrasto (mdc); se la TC risulta negativa per processi espansivi o segni di ipertensione endocranica c'è indicazione ad eseguire una rachicentesi.⁴⁷ Qualora il liquor cefalo-rachidiano (LCR) presenti tracce di sangue, deve essere immediatamente centrifugato: un colore giallo del sopranatante, noto come xantocromia, è suggestivo di emorragia sub-aracnoidea. Se il LCR appare limpido, è utile misurare la pressione di apertura poiché una pressione elevata potrebbe associarsi ad una trombosi venosa cerebrale o ad un quadro di ipertensione endocranica mentre una bassa pressione è indice di ipotensione intracranica.⁴⁷ La scelta di effettuare una puntura lombare si spiega perché una TC negativa non esclude la diagnosi di emorragia sub-aracnoidea: l'esame di immagine risulta, infatti, negativo nel 2% dei casi nelle prime 12 ore dall'esordio, nel 10% dei casi nelle prime 24 ore e nel 50% nei primi 5 giorni. Reviews sistematiche suggeriscono che la risonanza magnetica (RM) avrebbe un'uguale sensibilità alla TC nelle prime ore, ma può diventare più sensibile dopo il primo giorno, senza tuttavia raggiungere una sensibilità del 100% nelle fasi precoci. Ulteriori indagini che possono rivelare la causa della TH sono la angio-TC o la angio-RM e l'angiografia percutanea tradizionale.⁴²

Tabella 7. Manifestazioni *red flag*.

Cefalea di nuova insorgenza o cambiamenti nelle caratteristiche della cefalea in un paziente con età >50 anni

Thunderclap cefalea: rapido raggiungimento del picco di massima intensità (secondi a 5 minuti)

Sintomi neurologici focali (debolezza agli arti, aura <5 minuti o >1 ora)

Cambiamenti nella frequenza, nelle caratteristiche e nei sintomi associati alla cefalea

Esame neurologico alterato

Cambiamenti nelle caratteristiche della cefalea che si verificano con i cambi di postura

Cefalea che si presenta subito dopo il risveglio

Cefalea precipitata dall'esercizio e dalla manovra di Valsalva

Cefalea che si presenta in paziente con fattori di rischio per trombosi del seno venoso cerebrale

Disturbi del visus

Rigidità del collo

Cefalea di nuova insorgenza in paziente con storia di HIV

Comparsa di cefalea in paziente con infezione

Comparsa di cefalea in paziente con storia di neoplasia

Il management dei pazienti con cefalea: razionale e obiettivi

La cefalea è la più comune sindrome dolorosa ed è tra i principali motivi per cui i pazienti si rivolgono al medico. Per tale motivo la diagnosi e la gestione della cefalea devono essere a nostro avviso una competenza dell'internista. L'obiettivo di questo lavoro è quindi quello di incrementare la consapevolezza della gestione clinica della cefalea attraverso una migliore conoscenza della sua diagnosi e del suo trattamento. Non è oggetto di questo lavoro il *management* della cefalea nei bambini e negli adolescenti.

Il management della cefalea: metodologia

Al fine di fornire delle raccomandazioni *evidence-based* per il *management* dei pazienti con cefalea, *in primis* abbiamo verificato l'esistenza delle linee guida in materia. Quindi abbiamo effettuato una ricerca usando i seguenti *database* di *guidelines*:

- *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (SIGN)
- *Institute for Clinical Systematic Improvement* (ICSI)
- *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) (*NHS evidence*)
- *National Guideline Clearinghouse* (NGC)
- *Agency for Healthcare Research and Quality* (AHRQ)
- *Canadian Medical Association, CMA infobase*
- *New Zeland Guidelines Group*
- Sistema Nazionale Linee Guida (SNLG)
- *Clinical Practice Guidelines Portal*
- *eGuidelines*

La ricerca è stata condotta indipendentemente da 5 autori, usando come parole-chiave i termini *headache*, *migraine*, *headache tension-type* e *cluster* quando i siti includevano la funzione di ricerca, e, negli altri casi, esaminando manualmente le linee guida contenute nel

database o facendo riferimento alla sezione *neurological illness*. I risultati, ottenuti separatamente, sono stati confrontati e discussi in gruppo. Le linee guida così ottenute sono state valutate indipendentemente dai 5 autori usando l'*Appraisal of Guidelines, Research and Evaluation II, 22* (AGREE II),⁴⁸ con lo scopo di identificare le linee guida qualitativamente migliori. L'AGREE II comprende 23 *items* distribuiti in 6 domini: obiettivi e ambiti di applicazione, coinvolgimento dei soggetti portatori di interesse, rigore metodologico, chiarezza espositiva, applicabilità e indipendenza editoriale delle stesse. Ogni autore ha valutato la conformità dei singoli item con un punteggio da 1 (disaccordo totale) a 7 (accordo totale). Il punteggio di ciascuna dimensione viene determinato sommando tutti i punteggi dei singoli *items* che la compongono, calcolando il totale come percentuale del punteggio massimo possibile per quella dimensione.

Il management della cefalea: risultati

Attraverso i *database* sopra elencati abbiamo identificato 81 linee guida: 69 sono state escluse in base al titolo, al testo o per altre ragioni e sono state selezionate le restanti 12. Di queste, 7 valutano il *management* di tutte le cefalee, 4 la sola emicrania e 1 le cefalee trigeminali autonome. La qualità delle linee guida selezionate è stata valutata da 5 autori usando lo strumento AGREE II. La classificazione dell'*International Headache Society*² è una classificazione sistemica globalmente accettata per i disturbi cefalalgici, ma non è facilmente applicabile nella pratica clinica. In virtù di queste considerazioni e sulla base della valutazione delle linee guida con l'AGREE, le linee guida prodotte dalla *Scottish Intercollegiate Guidelines*³³ sono risultate le migliori da un punto di vista qualitativo e quelle per le quali l'applicazione nella pratica clinica appare la più

Tabella 8. Domande da porre al paziente con cefalea.

È la tua prima cefalea o la peggiore della tua vita?

Qual è l'intensità del dolore da 1 a 10?

Soffri di cefalea?

Compaiono dei sintomi prima dell'insorgenza della cefalea?

Quali sintomi si accompagnano alla cefalea e quali sintomi hai ora?

Quando è insorta la cefalea? È iniziata gradatamente o improvvisamente?

Dove è localizzato il dolore?

Che tipo di dolore avverti (lancinante, martellante o trafittivo)?

Soffri di qualche patologia?

Assumi qualche farmaco?

Hai recentemente avuto un trauma cranico, un'estrazione dentaria o una recente problematica medica?

desiderabile. Le *Canadian guidelines for the migraine*⁴⁹ sono risultate di eccellente qualità (punteggio 7), ben formulate, ricche di informazioni riguardo agli studi sulle varie terapie per la profilassi dell'emicrania e attente anche a dare opportuni consigli per la scelta tra le stesse; in alcuni casi, tuttavia, appaiono troppo specifiche. Le *Guidelines for Primary Care Management of Headache in Adults (TOP e IHE)*,⁵⁰ sebbene non di ottima qualità (punteggio 5.5) per la carenza di informazioni riguardo alcune dimensioni, sono risultate comunque di buona qualità, piuttosto complete (affrontano, infatti, tutte le cefalee e non uno specifico tipo, indicando per ciascuna forma sia la possibile terapia in acuto che quella profilattica) e facilmente fruibili, anche grazie a opportuni schemi e algoritmi che riassumono le raccomandazioni. L'*Evidence-Based Guidelines for Migraine Headache in the Primary Care Setting: Pharmacological Management for Prevention of Migraine (US Headache Consortium)*³⁶ sono risultate di modesta qualità (punteggio 4). Infatti, nonostante sia stato fatto un buon lavoro di revisione della letteratura non sono specificati i metodi di analisi e di scelta delle raccomandazioni e non vengono fornite specifiche indicazioni sulla scelta delle terapie farmacologiche, ma soltanto un'ampia descrizione delle stesse. Le *Guidelines of the National Guidelines of Clearinghouse*⁵¹ sono di buona qualità (punteggio 6) e mostrano chiaramente espressi gli obiettivi e le motivazioni, presentano un buon rigore metodologico ed una discreta applicabilità. Le *NICE Guidelines*⁵² (punteggio 5.5) hanno una discreta applicabilità ma poca chiarezza. Le *EFNS Guidelines*⁵³ per il trattamento delle cefalee a grappolo e delle altre cefalee autonome trigeminali sono di discreta qualità (punteggio 5) ma focalizzate solo su questa sottoforma di cefalea primitiva. Infine le linee guida pubblicate dall'*Agenzia Italiana per la Sanità nazionale (Agenas)*¹⁷ sono linee guida di buone qualità (punteggio 7), facilmente applicabili nella pratica quotidiana ma la scrittura in lingua italiana ne limita la diffusione.

Approccio clinico al paziente con cefalea

Il *management* delle cefalee prevede 5 step: i) valutazione del tipo di cefalea; ii) storia anamnestica e valutazione della compromissione funzionale; iii) esclusione delle cause di preoccupazione; iv) esclusione disordini secondari; v) valutazione neurologica specialistica quando indicato. L'algoritmo diagnostico mostrato in Figura 1³ può aiutare nella gestione dei pazienti con cefalea.⁹

Valutazione del tipo di cefalea

Il primo step nella gestione di un paziente con cefalea è definire il tipo di cefalea in base ai criteri stabiliti dalla IHS. Bisogna chiedere al paziente di

descrivere in maniera precisa i sintomi che precedono e si associano alla cefalea (Tabella 7)³³ e determinare la localizzazione (bilaterale o unilaterale), la qualità (pulsante, trafittivo, sordo, o costrittivo) e l'intensità del dolore (lieve, moderato, grave o molto grave). I medici dovrebbero, inoltre, consigliare un diario della cefalea e valutare un appropriato questionario per supportare la diagnosi e il *management* della cefalea. È importante sottolineare che un'errata anamnesi è la probabile causa di molte cefalee misdiagnosticate.⁵⁴

Storia anamnestica e valutazione della compromissione funzionale

L'anamnesi del paziente è di prima importanza nella valutazione del tipo di cefalea. Al paziente devono essere poste diverse domande in merito alla sua cefalea (Tabella 7)³³ ed il medico dovrebbe valutare la presenza di concomitanti condizioni mediche. Una causa organica di cefalea è molto probabile in pazienti con malattia cronica, cancro, HIV e con sindromi virali acute o infezioni batteriche. Un esame obiettivo completo è essenziale nella valutazione del paziente e dovrebbe includere i segni vitali, la fundoscopia, la valutazione cardiologica, la palpazione della testa e della faccia, la mobilizzazione passiva del collo. Fondamentale risulta anche l'esame obiettivo neurologico che deve includere valutazione dello stato mentale, del livello di coscienza, della funzionalità dei nervi cranici, della risposta pupillare, i test di forza motoria ed i segni di irritazione meningea.⁵⁴ In assenza di *red flags* non si rende necessaria l'esecuzione di esami di neuroimaging.

Esclusione delle cause di preoccupazione

Un paziente che si presenta con una cefalea severa di nuova insorgenza è ovviamente ben diverso da un paziente con una ricorrente cefalea da molti anni. In una cefalea severa di nuova insorgenza, infatti, la probabilità di una causa potenzialmente seria è considerevolmente maggiore rispetto al quadro di una cefalea ricorrente. In particolar modo, se si tratta del primo episodio o della peggiore cefalea della vita del soggetto, si dovrebbe prendere in considerazione l'ipotesi di eseguire ulteriori indagini: questi pazienti richiedono una rapida diagnosi e *management*. Si dovrebbe pensare ad una malattia grave (Tabella 8) quando si tratta della prima o peggiore cefalea, quando la cefalea insorge dopo i 55 anni, in presenza di anomalie all'esame obiettivo neurologico, in presenza di febbre, in caso di vomito che precede la cefalea, se il dolore è indotto dai movimenti o dalla manovra di Valsava o dalla tosse, quando la cefalea sveglia dal sonno o si manifesta al momento del risveglio, quando la cefalea è associata a dolore in corrispondenza della regione dell'arteria temporale.

Esclusione disordini secondari

Una delle principali sfide nel campo delle cefalee è l'identificazione delle cause secondarie di cefalea. Sfortunatamente, i segni e i sintomi di cefalee secondarie possono, a volte, essere subdoli. Il medico dovrebbe quindi sempre ricercare le *red flags* (Tabella 7)³³ con apposite domande (Tabella 8), eseguire un esame obiettivo neurologico ed applicare test diagnostici appropriati per stabilire la diagnosi. Un disordine secondario

può, ad esempio, essere identificato dalla presenza di diplopia, rigidità nucale, rash, febbre, dolore oculare, parestesie monolaterali, disorientamento e alterazioni dell'equilibrio.⁴⁶ Allo stesso modo una nuova cefalea in pazienti HIV positivi, in gravidanza, in soggetti con oltre 50 anni di età o con storia di neoplasia deve essere studiata con ulteriori indagini. La diagnosi differenziale delle forme di cefalea secondaria include la meningite, l'emorragia sub-aracnoidea, l'ematoma epidurale o sub-

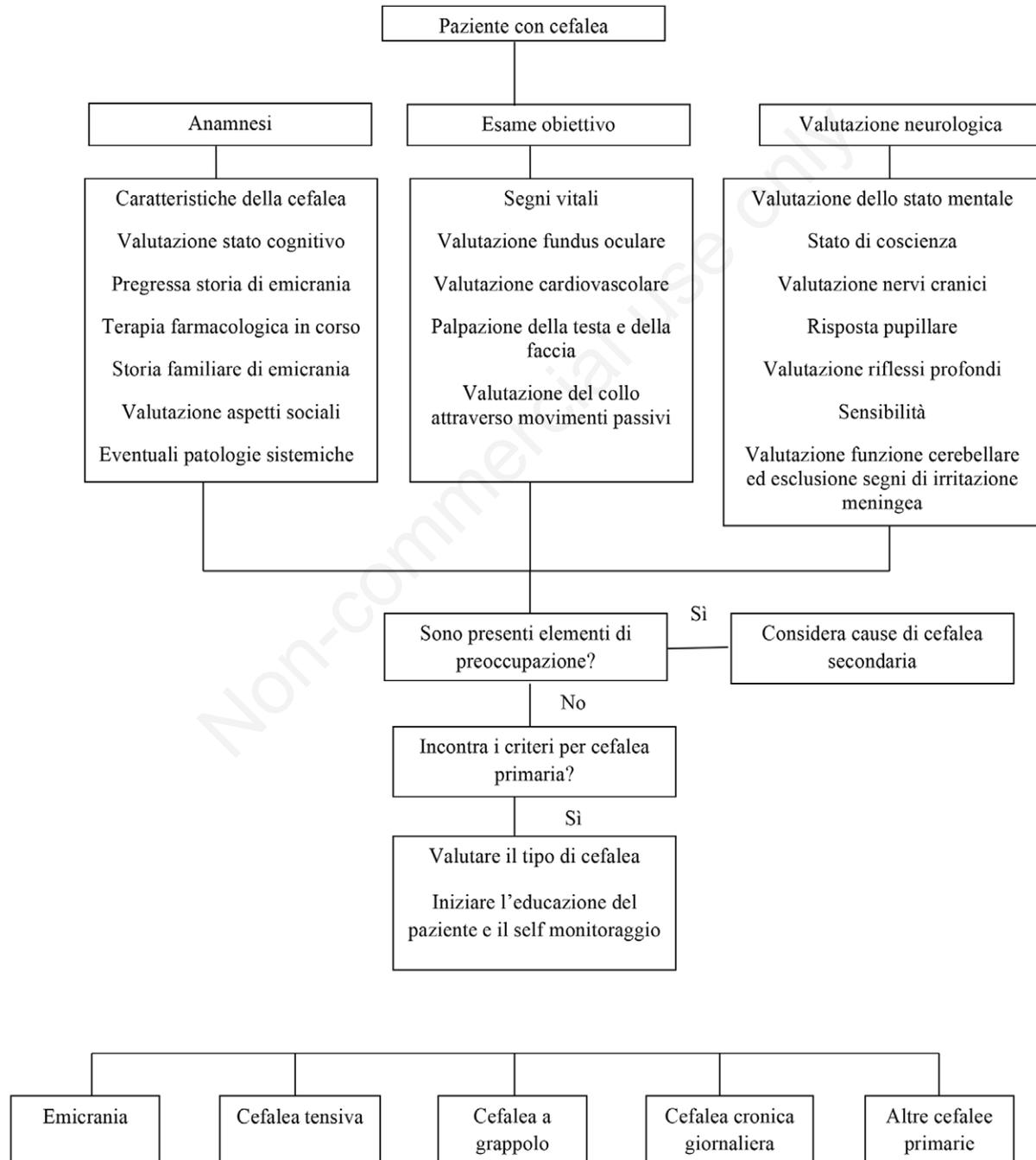


Figura 1. Algoritmo diagnostico del paziente con cefalea.

durale, il glaucoma, le neoplasie e la sinusite purulenta. Infine è importante indagare in merito a traumi recenti, a procedure dentarie e ai farmaci assunti dal paziente (specialmente analgesici contenenti caffeina). I pazienti con *red flags* devono essere studiati con TC o RM.⁴⁵ I pazienti con cefalea a rombo di tuono e TC normale devono essere sottoposti a rachicentesi, che dovrebbe essere eseguita entro 12 ore dall'insorgenza di cefalea. In generale le tecniche di *imaging* sono raccomandate per i pazienti che presentano cefalea a rombo di tuono con anomalie all'esame neurologico e sono anche raccomandate per attestare la sicurezza dell'esecuzione della puntura lombare nei pazienti con cefalea, febbre e rigidità nucale accompagnati da segni di ipertensione endocranica. Le caratteristiche della cefalea che spesso giustificano il ricorso al *neuroimaging* includono: *thunderclap* isolata, cefalea irradiata al collo, cefalea temporale in individui anziani, cefalea con aumento della frequenza o della gravità e che non risponde al trattamento.⁴⁶ Le anomalie riscontrate all'esame neurologico sono il maggior predittore di condizione patologica intracranica riscontrata successivamente alle immagini radiologiche.

Valutazione specialistica quando indicata

Una consulenza specialistica dovrebbe essere considerata quando la diagnosi non può essere confermata, quando non è stata individuata l'eziologia, quando si presentano i segnali d'allarme e quando la cefalea si manifesta con frequenza e durata tali da influenzare la qualità della vita del paziente nonostante il trattamento. Un fallimento nel trattamento della cefalea è, infatti, causato soprattutto dall'incapacità del medico di approntare la giusta diagnosi. Bisogna ricordare che spesso il paziente con cefalea persistente soffre a causa di una diagnosi errata.³

Conclusioni

La cefalea è una delle patologie più diffuse e, sebbene sia un disturbo di pertinenza neurologica, considerata la sua natura e la sua frequenza, deve essere una competenza anche dell'internista. Il punto cruciale del *management* di tale disturbo è la diagnosi differenziale che si avvale della storia clinica, dell'esame obiettivo e dei possibili esami diagnostici. Questa monografia vuole sottolineare l'importanza della distinzione tra forme secondarie ad altra patologia e forme primarie. L'obiettivo nella gestione della cefalea è la collaborazione tra medico e paziente al fine di ottimizzare il trattamento del dolore e di migliorare così la qualità di vita.

Bibliografia

1. Clinch CR. Evaluation of acute headaches in adults. *Am Fam Physician* 2001;63:685-92.

2. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). *Cephalalgia* 2013;33:629-808.
3. Stovner LJ, Hagen K, Jensen R, et al. The global burden of headache: a documentation of headache prevalence and disability worldwide. *Cephalalgia* 2007;27:193-210.
4. De Luca GC, Bartleson JD. When and how to investigate the patient with headache. *Semin Neurol* 2010;30:131-44.
5. Friedman BW, Grosberg BM. Diagnosis and management of the primary headache disorders in the emergency department of setting. *Emerg Med Clin North Am* 2009;27:71-87.
6. Stovner LJ, Andree C. Prevalence of headache in Europe: a review for the Eurolight project. *J Headache Pain* 2010;11:289-99.
7. Agenzia nazionale per i servizi sanitari nazionali (age.na.s). Cefalea nell'adulto. Linee guida nazionali di riferimento per la prevenzione e la terapia; 2011. Available from: <http://www.asp.cz.it/files/CEFALEA%20NEL-L'ADULTO.pdf>
8. Mennini FS, Gitto L, Martelletti P. Improving care through health economics analyses: cost of illness and headache. *J Headache Pain* 2008;9:199-206.
9. Anderson D, Larson D, Bluhm J, et al. Institute for Clinical Systems Improvement. Diagnosis and Initial Treatment of Ischemic Stroke; updated July 2012. Available from: https://www.icsi.org/_asset/xql3xv/Stroke.pdf
10. Bigal ME, Lipton RB. The epidemiology, burden, and comorbidities of migraine. *Neurol Clin* 2009;27:321-34.
11. Lipton RB, Bigal ME. The epidemiology of migraine. *Am J Med* 2005;118:3S-10S.
12. Al-Twaijri WA, Shevell MI. Pediatric migraine equivalents: occurrence and clinical features in practice. *Pediatr Neurol* 2002;26:365-8.
13. World Health Organization. Headache disorders. 2016. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs277/en/>
14. Berg J, Stovner LJ. Cost of migraine and other headaches in Europe. *Eur J Neurol* 2005;12:59-62.
15. Cevoli S, D'Amico D, Martelletti P, et al. Underdiagnosis and undertreatment of migraine in Italy: a survey of patients attending for the first time 10 headache centres. *Cephalalgia* 2009;29:1285-93.
16. Leonardi M, Steiner TJ, Scher AT, Lipton RB. The global burden of migraine: measuring disability in headache disorders with WHO's Classification of Functioning, Disability and Health (ICF). *J Headache Pain* 2005;6:429-40.
17. Agenzia nazionale per i servizi sanitari nazionali (age.na.s). Cefalea nell'adulto. Linee guida nazionali di riferimento per la prevenzione e la terapia; 2011. Available from: <http://www.asp.cz.it/files/CEFALEA%20NEL-L'ADULTO.pdf>
18. Katsarava Z, Buse DC, Manack AN, Lipton RB. Defining the differences between episodic migraine and chronic migraine. *Curr Pain Headache Rep* 2012;16:86-92.
19. Rasmussen BK, Olesen J. Migraine with aura and migraine without aura: an epidemiological study. *Cephalalgia* 1992;12:221-8.
20. Launer LJ, Terwindt GM, Ferrari MD. The prevalence and characteristics of migraine in a population-based cohort: the GEM study. *Neurology* 1999;53:537-42.

21. Kelman L. The triggers or precipitants of the acute migraine attack. *Cephalalgia* 2007;27:394-402.
22. Goadsby PJ, Lipton RB, Ferrari MD. Migraine-current understanding and treatment. *N Engl J Med* 2002;346:257-70.
23. Silberstein SD, Rosenberg J. Multispecialty consensus on diagnosis and treatment of headache. *Neurology* 2000;54:1553.
24. Silberstein SD, Holland S, Freitag F, et al. Evidence-based guideline update: pharmacologic treatment for episodic migraine prevention in adults: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Headache Society. *Neurology* 2012;78:1337-45.
25. Kelley NE, Tepper DE. Rescue therapy for acute migraine, part 3: opioids, NSAIDs, steroids, and post-discharge medications. *Headache* 2012;52:467-82.
26. Stovener LJ, Hagen K, Jensen R, et al. The global burden of headache: a documentation of headache prevalence and disability worldwide. *Cephalalgia* 2007;27:193-210.
27. Laurell K, Larsson B, Eeg-Olofsson O. Prevalence of headache in Swedish schoolchildren, with a focus on tension-type headache. *Cephalalgia* 2004;24:380-8.
28. Scher AI, Stewart WF, Liberman J, Lipton RB. Prevalence of frequent headache in a population sample. *Headache* 1998;38:497-506.
29. Schwartz BS, Stewart WF, Simon D, Lipton RB. Epidemiology of tension-type headache. *JAMA* 1998;279:381-3.
30. Ashina M. Neurobiology of chronic tension-type headache. *Cephalalgia* 2004;24:161-72.
31. Bendtsen L, Jensen R. Tension-type headache. *Neurol Clin* 2009;27:525-35.
32. Jensen R, Olesen J. Initiating mechanisms of experimentally induced tension-type headache. *Cephalalgia* 1996;16:175-82.
33. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). 107 - Diagnosis and management of headache in adults. A national clinical guideline; November 2008. Available from: <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign107.pdf>
34. Lambrou C, Matharu N. Trigeminal autonomic cephalalgias: a review of recent diagnostic, therapeutic and pathophysiological developments. *Ann Indian Acad Neurol* 2012;15:S51-61.
35. Katsarava Z, Obermann M, Yoon MS, et al. Prevalence of cluster headache in a population-based sample in Germany. *Cephalalgia* 2007;27:1014-9.
36. Nabih M, Ramadan, Stephen D, et al. Evidence-based guidelines for migraine headache in the primary care setting: pharmacological management for prevention of migraine. The American Academy of Neurology. Available from: <http://tools.aan.com/professionals/practice/pdfs/gl0090.pdf>
37. Bahra A, May A, Goadsby PJ. Cluster headache: a prospective clinical study with diagnostic implications. *Neurology* 2002;58:354-61.
38. Favoni V, Grimaldi D, Pierangeli G, et al. SUNCT/SUNA and neurovascular compression: new cases and critical literature review. *Cephalalgia* 2013;33:1337-48.
39. Wang SJ, Fuh JL. The "other" headaches: primary cough, exertion, sex, and primary stabbing headaches. *Curr Pain Headache Rep* 2010;14:41-6.
40. Bahra A. Other primary headaches. *Ann Indian Acad Neurol* 2012;15:S66-71.
41. Abrams BM. Medication overuse headaches. *Med Clin North Am* 2013;97:337-52.
42. Mortimer AM, Bradley MD, Stoodley NG, Renowden SA. Thunderclap headache: diagnostic considerations and neuroimaging features. *Clin Radiol* 2013;68:e101-13.
43. Ducros A, Bousser MG. Thunderclap headache. *BMJ* 2012;345:e8557.
44. Linn FH, Rinkel GJ, Algra A, van Gijn J. Headache characteristics in subarachnoid haemorrhage and benign thunderclap headache. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998;65:791-3.
45. Edlow JA, Caplan LR. Avoiding pitfalls in the diagnosis of subarachnoid hemorrhage. *N Engl J Med* 2000;342:29-36.
46. Landtblom AM, Fridriksson S, Boivie J, et al. Sudden onset headache: a prospective study of features, incidence and causes. *Cephalalgia* 2002;22:354-60.
47. Savitz SI, Edlow J. Thunderclap headache with normal CT and lumbar puncture: further investigations are unnecessary: for. *Stroke* 2008;39:1392-3.
48. AGREE Next Steps Consortium. The AGREE II Instrument [Electronic version]; 2009. Available from: <http://www.agreetrust.org>
49. Pringsheim T, Davenport W, Mackie G, et al. Canadian Headache Society guideline for migraine prophylaxis. *Can J Neurol Sci* 2012;39:S1-59.
50. Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ). Guideline for primary care management of headache in adults. Toward optimized practice. Guideline for primary care management of headache in adults. Edmonton (AB): Toward Optimized Practice; 2012. Available from: <https://www.guideline.gov/content.aspx?id=47060>
51. National Institute for Health and Clinical Excellence: Guidance. Headaches: diagnosis and management of headaches in young people and adults. London: Royal College of Physicians; 2012.
52. Kennis K, Kernick D, O'Flynn N. Diagnosis and management of headaches in young people and adults: NICE guideline. *Br J Gen Pract* 2013;63:443-5.
53. Maya A, Leoneb M, Áfrac J, et al. Linee Guida EFNS per il trattamento della cefalea a grappolo e delle altre cefalee autonomico-trigeminali. Available from: https://www.eaneurology.org/fileadmin/user_upload/guideline_papers/Linee_Guida_EFNS_per_il_trattamento_della_cefalea_a_grappolo.pdf
54. Clinch CR. Evaluation of acute headaches in adults. *Am Fam Physician* 2001;63:685-92.

Approccio al paziente con vertigine

Paola Gnerre,¹ Carlotta Casati,² Mariella Frualdo,³ Maurizio Cavalleri,⁴ Sara Guizzetti⁵

¹Medicina Interna, Ospedale San Paolo, Savona; ²Medicina Interna, AO Careggi, Firenze; ³Clinica Medica 1, A. Murri Policlinico, Bari; ⁴Medicina Interna, Ospedale di Sestri Levante (GE); ⁵Clinica di Medicina Interna I, IRCCS AOU San Martino-IST Genova, Italia

Introduzione

Sebbene sia spesso difficile formulare una definizione appropriata e univoca di vertigine, in genere il termine vertigine (dal latino *vertigo*) indica una sintomatologia clinica caratterizzata da una sgradevole sensazione di spostamento del corpo (vertigine soggettiva) o dell'ambiente circostante (vertigine oggettiva).¹ La vertigine è un sintomo non una patologia e il corretto *management* dipende dalla comprensione di cosa questo sintomo rappresenta. La vertigine può anche essere una componente della *dizziness* ossia di quella sensazione di instabilità posturale che il paziente può riferire come una sensazione di *capogiro* (Tabella 1) non meglio specificata.² La presenza di vertigine o di *dizziness* impone quindi un'accurata diagnosi differenziale tra disturbi di possibile origine otologica, neurologica o di altre cause mediche. Un'accurata anamnesi ed un attento esame obiettivo possono già di per sé fornirci informazioni sufficienti per effettuare una diagnostica differenziale tra le varie patologie causanti vertigini, possono aiutarci a valutare la necessità di ulteriori indagini diagnostiche o l'eventuale necessità di una consulenza specialistica.

L'obiettivo di questa monografia è quindi quello di fornire raccomandazioni *evidence based* (EBM) per la corretta gestione della vertigine partendo da un'analisi multi-parametrica delle linee guida ad oggi disponibili.

Corrispondente: Paola Gnerre, Medicina Interna, Ospedale San Paolo, via Genova 30, 17100 Savona, Italia.
Tel.: +30.019.8404082.
E-mail: pgnerre@yahoo.it

Articolo pubblicato secondo la Creative Commons Attribution NonCommercial 4.0 License (CC BY-NC 4.0).

©Copyright P. Gnerre et al., 2016
Licensee PAGEPress, Italy
QUADERNI - Italian Journal of Medicine 2016; 4(2):14-24

Epidemiologia

La vertigine è responsabile negli Stati Uniti ogni anno di circa 5,6 milioni di visite. È quindi un sintomo estremamente comune che colpisce dal 20% al 30% della popolazione generale.³ L'incidenza annuale è di circa il 3,1%, mentre la prevalenza è del 22,9%.⁴ Rappresenta il 4% dei motivi di accesso in Pronto Soccorso,⁵ è una causa di assenza dal lavoro per malattia (0,9% nelle donne e 0,7% negli uomini) ed una delle principali cause di pensione di invalidità (23% donne e 24% uomini).⁶ I disturbi periferici sono causa di vertigine nel 24-43% dei pazienti^{7,8} e tra i disturbi periferici la causa principale è la vertigine di origine vestibolare.⁹

Cause di vertigine

Con il termine vertigine si intende una sensazione di movimento del corpo (vertigine soggettiva) o dell'ambiente circostante (vertigine oggettiva). Il sintomo vertigine compare quando si verifica un'asimmetria nel sistema vestibolare che può essere causata da un danno o da una disfunzione del labirinto, del nervo vestibolare o delle strutture vestibolari centrali situate nel tronco encefalico. Pertanto, per convenzione, le cause di vertigine si dividono in centrali o periferiche (Tabella 2).¹⁰ Il sistema nervoso centrale riceve segnali da entrambi i labirinti destro e sinistro e confronta tali segnali tra loro. Quando la testa è ferma, scariche toniche provenienti da entrambe le afferenze vestibolari sono esattamente bilanciate. Durante il movimento, i labirinti destro e sinistro vengono alternativamente eccitati e inibiti, provocando una differenza destra-sinistra a livello dell'ottavo nervo cranico, che è riconosciuto come movimento. Le afferenze asimmetriche sinistra-destra che derivano da un disturbo vestibolare periferico unilaterale acuto sono interpretate dal sistema nervoso centrale come vertigini.¹⁰ La vertigine causata da problemi dell'orecchio interno o del sistema vestibolare, composto da canali semicircolari, otoliti (utricoli e sacculi) e dal nervo vestibolare, è chiamata *periferica*, *otologica* o vertigine *vestibolare*. Pertanto qualsiasi patologia infiammatoria come ad

esempio un raffreddore, l'assunzione di farmaci ototossici come ad esempio gli aminoglicosidi o traumi cranici (ad esempio una frattura del cranio) che coinvolgono l'orecchio interno possono causare una vertigine periferica. La vertigine parossistica posizionale benigna (VPPB), la malattia di Ménière, la sindrome da deiscenza del canale superiore e la labirintite rappresentano le cause più comuni di vertigine periferica.¹¹ I pazienti con vertigine periferica tipicamente presentano lieve o moderato disequilibrio, nausea, vomito, ipoacusia, acufeni o otalgia. In aggiunta le lesioni del canale uditivo interno possono anche essere associate a ipotesia facciale omolaterale.

La vertigine centrale è invece determinata da una patologia a carico del sistema nervoso centrale (SNC).¹² Insulti ischemici o emorragici di cervelletto, nuclei vestibolari e di loro connessioni all'interno del tronco cerebrale, tumori del sistema nervoso centrale, infezioni, traumi, e patologie demielinizzanti come la sclerosi multipla possono determinare vertigine.

Disturbi periferici

Vertigine parossistica posizionale benigna

Introduzione

La VPPB è un patologia estremamente comune caratterizzata da periodi brevi e ricorrenti di vertigine molto spesso causata da semplici movimenti della testa come quelli che si verificano mentre ci si gira nel letto o rialzando la testa dopo essersi chinati. La VPPB

è la causa più comune di vertigine ricorrente, con una prevalenza di circa il 2,4%.¹³ La VPPB predomina nella fascia di età tra i 50 e i 55 anni,¹⁴ ma può raggiungere una incidenza cumulativa del 10% nelle persone anziane (80 anni). I più giovani possono sviluppare VPPB come conseguenza di un trauma cranico. Le donne sono più colpite rispetto agli uomini con un rapporto di 2:1.¹⁵ È rara nell'infanzia. La VPPB è una forma di vertigine posizionale. Con il termine *vertigine posizionale* si definisce una sensazione di rotazione indotta da variazioni di posizione della testa rispetto alla gravità. I termini *benigna* e *parossistica* sono stati aggiunti per caratterizzare questa particolare forma di vertigine posizionale. Infatti il termine *benigna* implica il fatto che la VPPB non è dovuta ad un grave patologia del SNC mentre il termine *parossistica* descrive l'inizio rapido e improvviso della vertigine. Tuttavia, se non diagnosticata e non trattata la VPPB può non essere *benigna* sia dal punto di vista funzionale sia sull'impatto della qualità di vita.¹⁶ È quindi importante diagnosticare correttamente la VPPB non solo perché questo permette di evitare l'esecuzione di test costosi e spesso inutili, ma anche perché il trattamento è rapido, semplice ed efficace in oltre il 90% dei casi.¹⁵ La maggior parte dei casi di VPPB è idiopatica. Le cause possono essere riconosciute in circa il 40% dei casi, e comprendono: i) trauma cranico; ii) degenerazione spontanea del labirinto; iii) malattia post-virale;¹⁷ iv) malattia cronica dell'orecchio medio.

Alcuni autori descrivono anche cause di origine vascolare, tossica e dismetabolica.¹⁷

Tabella 1. Tipi di instabilità posturale.

Vertigine	Illusione di un movimento generalmente rotatorio di se stesso
Pre-sincope	Sensazione di perdita di coscienza
Disequilibrio	Instabilità posturale
Giramenti di testa	Sintomi vaghi, sensazione di disconnessione con l'ambiente circostante

Tabella 2. Le cause delle vertigini centrali o periferiche.

Vertigini periferiche (labirinto, vestibolo, nervo)	Vertigini centrali (SNC)
Vestibolopatia acuta: neurite vestibolare o labirintica	TIA o ictus specialmente se in sede vertebro-basilare
Malattia di Ménière	Vertigine associata a emicrania
Vertigine parossistica posizionale benigna	Sclerosi multipla
Fistola perilinfatica	Tumore dell'angolo pontocerebellare
Colesteatoma	
Herpes Zoster auricolare	
Otosclerosi	

SNC, sistema nervoso centrale; TIA, *transient ischemic attack*.

Classificazione

La classificazione della VPPB può essere basata sulla localizzazione anatomica o sull'eziologia. Il canale semicircolare più frequentemente coinvolto è il posteriore (85-95%) mentre il canale laterale è coinvolto solo occasionalmente e il canale superiore solo raramente. In alcuni casi può comunque esserci il coinvolgimento di più canali (0,4%).¹⁸ La VPPB con interessamento del canale semicircolare posteriore viene diagnosticata quando i pazienti riferiscono una storia di vertigine provocata da cambiamenti di posizione della testa rispetto alla gravità e quando la manovra di Dix-Hallpike (DHM) determina il caratteristico nistagmo.

Patogenesi

La VPPB è determinata dalla stimolazione anormale della cupola all'interno di uno dei tre semicircolari. Ci sono due teorie principali, ovvero la *cupololitiasi* e la *canalolitiasi* che tentano di spiegare la patogenesi della VPPB.⁹

Alla base della teoria della *cupololitiasi* vi è una degenerazione della membrana otolitica utricolare che si può verificare a causa di un trauma, un'ischemia, un'infezione o di altri insulti dell'organo vestibolare, che si traduce nel rilascio di *otoliti*.

La teoria della *canalolitiasi* ritiene che i detriti otolitici fluttuino liberamente piuttosto che attaccarsi alla cupola. I rapidi cambiamenti della posizione della testa rispetto alla forza di gravità verso il basso provocano il movimento di questo insieme di otoliti e questo incrementa il flusso endolinfatico e la deflessione cupolare causando le caratteristiche tipiche di VPPB. Il ritardo nell'aggregazione degli otoliti in gruppi potrebbe spiegare il periodo di latenza suscitato nella VPPB. Attualmente, si ritiene che la teoria della *canalolitiasi* spieghi la maggior parte delle caratteristiche classiche di VPPB e coesista con la *cupololitiasi*.¹³ Pertanto, entrambe le teorie sono ritenute rilevanti nella patogenesi della VPPB.

Diagnosi

La diagnosi di VPPB si basa sulla comparsa del caratteristico nistagmo rotatorio durante i cambiamenti della posizione della testa in un paziente con una storia tipica di vertigine posizionale. La DHM è il test più comunemente usato per indurre i segni e sintomi di VPPB, ed è considerato come il *gold-standard* per una diagnosi accurata. La DHM viene eseguita dal medico e consiste nel posizionamento della testa del paziente in modo tale da suscitare il caratteristico nistagmo della VPPB.¹⁹ Il paziente è in posizione seduta con l'esaminatore in piedi dietro il paziente. L'esaminatore ruota poi delicatamente la testa del paziente di 45 gradi verso il lato da esaminare mettendo le mani su ciascun lato del viso del paziente. Questa rotazione allinea il canale

semicircolare-posteriore con il piano sagittale del paziente. Successivamente, mantenendo la testa ruotata di 45 gradi, l'esaminatore sposta il paziente in modo rapido, ma controllato, alla posizione supina con l'orecchio testato verso il *basso*, e poi estende dolcemente la testa del paziente oltre il bordo del letto. Durante tutta la manovra, gli occhi del paziente devono rimanere aperti e fissi sul naso o sulla fronte dell'esaminatore, mentre l'esaminatore osserva qualsiasi nistagmo indotto per latenza, direzione e durata. Il paziente viene quindi riportato alla posizione seduta. Dopo un breve riposo, la manovra viene ripetuta sul lato opposto. Il lato che provoca il test positivo è il lato interessato dalla lesione.¹⁸ Una DHM negativa non esclude necessariamente la diagnosi di VPPB. A causa dei falsi negativi è stato infatti suggerito che tale manovra debba essere ripetuta nel corso di visite successive.

Trattamento

La VPPB solitamente si risolve spontaneamente o tramite manovre di riposizionamento. In alcuni casi (1,7%), tuttavia, può anche diventare un problema invalidante persistente e/o ricorrente.

Due tipi di manovra sono risultate efficaci per la VPPB del canale posteriore: la procedura di riposizionamento canalitica (CRP, noto anche come la manovra Epley) e la manovra liberatoria (chiamata anche la manovra Semont).¹⁵

Il trattamento con la procedura di riposizionamento canalitica è stata descritta per la prima volta da Epley nel 1992.¹⁹ Attraverso una serie di cambiamenti posizionali della testa, la CRP muove gli otoliti dal canale semicircolare posteriore al vestibolo, alleviando in tal modo lo stimolo dal canale semicircolare che aveva prodotto la VPPB. La CRP è la manovra più comunemente eseguita in ambito ambulatoriale da un medico, dopo la conferma della diagnosi di VPPB del canale posteriore.²⁰ I pazienti devono essere informati che la nausea, il vomito occasionale, e/o un senso di instabilità possono insorgere durante tale manovra.²¹

La manovra liberatoria del Semont per la cupulolitiasi è caratterizzata da movimenti di elevata velocità dove il paziente si muove in un movimento rotatorio dalla posizione di Dix-Hallpike verso il lato opposto e ritorna in posizione seduta. La velocità del movimento è necessaria per rimuovere eventuali particelle che aderiscono alla cupola e per prevenire che le particelle cadano indietro verso l'ampolla. La manovra è aggressiva e potenzialmente dolorosa e dannosa per i pazienti, soprattutto per quelli con problemi di mobilità.¹³

Neurite vestibolare/labirintite

La seconda causa più frequente di vertigine nella popolazione generale è la vestibolopatia periferica acuta causata verosimilmente da un'infezione virale o da una

riattivazione del virus *herpes simplex* che colpisce il ganglio vestibolare, il nervo vestibolare il labirinto o una combinazione di questi. Tale disturbo ha spesso un prodromo virale verificandosi frequentemente durante le epidemie influenzali e molto spesso colpendo membri della stessa famiglia. Il fatto che si verifichi più frequentemente in primavera e all'inizio dell'estate supporta ulteriormente la possibile eziologia virale.²² Sono comunque anche descritte cause infiammatorie e vascolari. I sintomi sono prolungati e il paziente può lamentare vertigine, nausea, vomito e perdita di equilibrio che possono durare da giorni a settimane e in rari casi anche mesi. Quando è coinvolto il labirinto, sono associati anche sintomi uditivi. La diagnosi richiede l'esame fisico ed il test calorico.²³ Sulla base della comparsa di nistagmo, di un *head-thrust* test positivo, e di un esame neurologico negativo, si può generalmente fare diagnosi di vestibulopatia periferica unilaterale. L'elettro-nistagmografia, se disponibile, è in grado di documentare la perdita vestibolare unilaterale, ma raramente tale strumento è necessario. Attualmente, non sono raccomandati studi virali (analisi o culture sierologico), dal momento che non si può dimostrare una relazione causale tra l'infezione virale e la sindrome vestibolare.

La maggior parte dei pazienti guarisce bene dalla neurite vestibolare, anche senza trattamento. Antiemetici e soppressori vestibolari sono utili in acuto, ma dovrebbero essere sospesi il prima possibile (preferibilmente dopo i primi giorni), perché il loro uso prolungato può ostacolare il processo di compensazione vestibolare centrale. Le principali classi di farmaci utilizzati per i sintomi della vertigine acuta includono antistaminici, agenti anticolinergici, agenti antidopaminergici e ad azione GABAergica.²⁴ Questi farmaci non eliminano, ma piuttosto riducono la gravità dei sintomi vertiginosi. La risposta è chiaramente dose-dipendente, quindi se la dose iniziale non è efficace, dovrebbe essere incrementata la posologia. Un programma di esercizio vestibolare include tipicamente esercizi mirati per migliorare la stabilità e l'equilibrio oculare.²⁴ Quando è presente il nistagmo, il paziente deve cercare di sopprimerlo con fissazione in tutte le posizioni di sguardo. Quando il nistagmo diminuisce, esercizi di coordinamento testa-occhi possono essere iniziati (per esempio, fissando un target visivo mentre si oscilla la testa da un lato all'altro e in su e in giù). Possono anche essere utili movimenti combinati di occhi e testa che consistono nel saltare rapidamente avanti e indietro tra due bersagli molto distanti.²⁵ La prognosi è favorevole, sebbene disturbi di intensità moderata possono spesso persistere come forma di vertigine posizionale, talvolta parossistica, o come disturbi dell'equilibrio nei movimenti bruschi. Nella valutazione di un paziente con una sindrome vestibolare acuta, è importante considerare anche una causa centrale grave, come un ictus o un'emorragia cerebrale o

cerebellare.²⁶ Infatti, i segni centrali possono non sempre essere presenti e alcuni pazienti possono avere una sindrome vestibolare centrale acuta (psuedoneurite vestibolare o VPN), dovuta ad un ictus della fossa posteriore. In caso di sindrome vestibolare centrale è pertanto necessario effettuare ulteriori indagini strumentali come la risonanza magnetica e l'ecografia doppler ed instaurare un rapido trattamento farmacologico come ad esempio il trattamento trombolitico. Negli ultimi anni diversi studi hanno dimostrato come la risonanza magnetica (RM) cerebrale abbia maggiore sensibilità e specificità nel diagnosticare una VPN.

La malattia di Ménière

La malattia di Ménière è una malattia dell'orecchio interno caratterizzata da episodi ricorrenti di vertigine rotatoria, più tipicamente associati con perdita progressiva e fluttuante dell'udito generalmente in fase iniziale su frequenze basse e con una sensazione di orecchio ovattato e di acufeni.²⁷ È la più comune causa di vertigine episodica combinata con una perdita fluttuante dell'udito. Tra le cause, la più probabile è che fattori estrinseci come infiammazioni, traumi, otosclerosi, autoimmunità, disturbi endocrini, e simili interagiscano con fattori ereditari multifattoriali.

La storia naturale della malattia è la remissione spontanea nel 60-80% dei pazienti. Il 10-20% dei pazienti ha invece la persistenza della sintomatologia.²⁷ Nella maggior parte dei casi, solo un orecchio è coinvolto, ma il 15% dei pazienti può presentare l'interessamento di entrambe le orecchie. La malattia di Ménière inizia in genere tra i 20 e i 50 anni. Uomini e donne sono colpiti in ugual misura. L'idrope endolinfatica è ampiamente accettata come il substrato patologico. L'idrope endolinfatico è il risultato di una disfunzione nel meccanismo di produzione/assorbimento di endolinfa, che è dovuto principalmente alla difettosa attività di assorbimento del condotto endolinfatico.²⁸ La diagnosi di malattia di Ménière è generalmente per esclusione, e una anamnesi accurata è la più importante guida per una corretta diagnosi.²⁹ I criteri utilizzati per definire la malattia di Ménière sono la presenza di almeno due episodi di vertigine di almeno 20 minuti di durata, il riscontro di sordità neurosensoriale confermata con l'esame audiometrico in almeno un'occasione, la presenza di acufeni e la sensazione di orecchio ovattato durante gli episodi e l'esclusione di altre possibili cause di vertigini.³⁰ Il trattamento è in gran parte empirico e comprende sedativi vestibolari e antiemetici, come il diazepam e la prometazina (durante l'attacco acuto). Una dieta a basso contenuto di sale, farmaci come i diuretici (per esempio la amiloride) e i vasodilatatori e l'esclusione di alcune sostanze come la caffeina sono comunemente usati per la profilassi. Alcuni studi hanno dimostrato l'efficacia in forme gravi della somministrazione di gentamicina intra-timpanica.

La chirurgia può essere presa in considerazione quando, anche dopo la terapia medica, la malattia progredisce ed i sintomi diventano intrattabili.³¹

Deiscenza del canale semicircolare superiore

La deiscenza del canale semicircolare superiore (DCSS) è un'entità clinica caratterizzata dalla presenza di un'alterazione strutturale del canale semicircolare superiore (CSS) responsabile di un'ampia varietà di segni e sintomi vestibolari in concomitanza di stimolazioni sonore intense (fenomeno di Tullio) o di stimolazioni pressorie non sonore a carico dell'orecchio medio o della cavità cranica (fenomeno di Hennebert). La DCSS rappresenta la cosiddetta *terza finestra mobile*, per la quale tutte le stimolazioni meccaniche sonore e/o pressorie in genere in grado di attivare la coclea inducono flussi endolinfatici anche all'interno del CSS, generando l'insorgenza di sintomi vertiginosi. A causa del difetto di parete ossea della capsula labirintica possono verificarsi sintomi esclusivamente vestibolari (vertigine, sensazione di instabilità dopo esposizione del paziente a forti rumori, dopo sforzo fisico o dopo pressione esercitata sul condotto uditivo esterno) poiché la stimolazione meccanica esercitata sui recettori vestibolari può determinare una condizione di disequilibrio cronico, esclusivamente cocleari (ipoacusia, autofonia, acufene, ovattamento auricolare, iperacusia) o cloleo-vestibolari.³² La sindrome da deiscenza del canale semicircolare superiore deve pertanto essere considerato nella diagnostica differenziale delle forme che inducono perdita dell'udito come l'otosclerosi.³³

Disturbi centrali

Vertigine associata all'emicrania

La vertigine emicranica è caratterizzata da attacchi ricorrenti di vertigine associati all'emicrania. È una patologia che colpisce più dell'1% della popolazione generale, circa il 10% dei pazienti che afferiscono nelle unità di otorinolaringoiatria e almeno il 9% di tutti i pazienti che afferiscono ai centri per lo studio delle cefalee.³⁴

È la più frequente patologia in grado di mimare la sindrome di Ménière nelle fasi iniziali e molti studi hanno dimostrato l'elevata prevalenza di emicrania nei pazienti affetti da S. di Ménière in una percentuale variabile che va dal 43 al 56% a differenza della popolazione generale in cui l'emicrania è presente nel 10% dei soggetti.

Dal punto di vista clinico, la vertigine emicranica può manifestarsi con attacchi di vertigine sia spontanea che posizionale, della durata di secondi o giorni. Gli episodi di vertigine si verificano in circa il 25% dei pazienti e in alcuni può essere l'unica manifestazione clinica (definita in questo caso *equivalente vertiginoso*).

I sintomi di accompagnamento dell'emicrania, come il mal di testa, la fonofobia, la fotofobia o l'aura, sono comuni, ma non sempre presenti. Spesso si ha l'associazione con sintomi cocleari, che in genere risultano lievi e non progressivi.

Durante la fase acuta dell'attacco di vertigine emicranica è possibile il riscontro di un nistagmo centrale spontaneo o un nistagmo posizionale o, più raramente, un'ipofunzione vestibolare unilaterale.

Ictus e insufficienza vertebrobasillare

L'ischemia acuta della fossa cranica posteriore rappresenta la più pericolosa causa di vertigine centrale.³⁵ I sintomi e i segni dipendono dalla localizzazione dell'evento ischemico. Sebbene la vertigine sia presente nel 50% dei pazienti affetti da ictus, l'ictus è diagnosticato in meno del 5% dei pazienti che riferiscono vertigine. Una vertigine isolata può inoltre essere presente nei pazienti, se pur in una minoranza dei casi, con ischemia dell'arteria basilare. Questo potrebbe essere conseguente alla connessione tra l'arteria basilare e l'arteria vestibolare anteriore, branca dell'arteria cerebellare inferiore. Questa piccola arteria infatti è responsabile dell'irrorazione dei canali semicircolari anteriori e laterali, della macula e dell'utricolo.

Le lesioni selettive delle vie vestibolari centrali danno come risultato un nistagmo spontaneo. A differenza del nistagmo spontaneo che si può osservare nelle lesioni vestibolari periferiche, il nistagmo in corso di lesione centrale non è inibito dalla fissazione. Il test di Romberg può essere positivo in quei pazienti con difetti della propriocezione, o con alterazioni a livello dei gangli dorsali o della colonna vertebrale. Ciò che può essere molto utile nella valutazione delle lesioni centrali è l'andatura del paziente, in quanto questa risulta generalmente compromessa. Andature patologiche sono rappresentate da quella spastica, atassica, esitante o festinante.³⁵ Il trattamento di una vertigine centrale non è ben definito: farmaci antiemetici come l'ondansetron possono essere utili per la gestione di sintomi associati come la nausea e il vomito, il coumadin, l'aspirina, la ticlopidina e l'eventuale rivascolarizzazione dell'arteria vertebrale, si sono dimostrati efficaci nell'arrestare gli attacchi di vertigine dovuti ad un'insufficienza verterbrobasillare. Il trattamento deve comunque includere la riduzione dei fattori di rischio cardiovascolare e la terapia con antiaggreganti.

Attacchi ischemici transitori

Gli attacchi ischemici transitori (TIA) coinvolgenti il territorio dell'arteria vertebro-basilare possono provocare episodi di vertigine che insorgono improvvisamente e generalmente durano pochi minuti. Questi TIA si associano generalmente ad altri sintomi dovuti all'insufficienza vertebro-basilare, come disturbi del

visus, *drop attack*, debolezza e difficoltà a mantenere la stazione eretta. Una piccola percentuale di pazienti può invece presentare un disturbo vertiginoso isolato, probabilmente a causa del fatto che si ha un coinvolgimento anche del territorio dell'arteria vestibolare. Questi pazienti generalmente hanno fattori di rischio cerebrovascolare. La risonanza magnetica nucleare (RMN) e l'arteriografia possono essere in grado di valutare lo stato dei vasi del circolo posteriore e il doppler transcranico può mostrare una riduzione del flusso nell'arteria basilare. Il trattamento include la riduzione dei fattori di rischio per malattie cerebrovascolari e la terapia con antiaggreganti.³⁶

Malattie demielinizzanti

La sclerosi multipla (SM), la più frequente e nota tra le malattie demielinizzanti, si associa spesso a vertigine.³⁷ Circa 1/5 dei pazienti con tale patologia infatti ha come sintomo iniziale un disturbo dell'equilibrio e della marcia. In alcuni casi la presenza di sintomi vestibolari è dovuta all'interessamento dell'VIII nervo cranico nel suo punto di origine.

Talvolta i sintomi di vertigine e disequilibrio possono in realtà essere il risultato dell'offuscamento della visione o di una diplopia transitoria. Sebbene nella gran parte dei pazienti con SM che riferiscono vertigine siano già presenti all'esame obiettivo altri segni e sintomi neurologici patognomonici di questa malattia, l'interessamento isolato dell'origine dell'VIII nervo cranico può dare le stesse identiche manifestazioni di una neurite vestibolare.³⁸

Come noto, comunque, la diagnosi di sclerosi multipla necessita dell'identificazione di deficit neurologici che si presentano a distanza di tempo e con diversa localizzazione cerebrale confermate all'indagine RMN.

Neoplasie

Il neurinoma dell'acustico (chiamato anche schwannoma vestibolare) e gli altri tumori dell'angolo ponto-cerebellare, sono considerate una categoria mista di patologie a causa del diverso possibile interessamento di vari strutture come la dura madre, il tronco encefalico, il cervelletto e i nervi cranici, tali da potersi manifestare con numerosi altri segni e sintomi in aggiunta a quelli di origine vestibolare e cocleare.³⁹ Inoltre, gli effetti della compressione del tronco encefalico o del cervelletto, possono esitare in manifestazioni centrali che si aggiungono o sostituiscono quelle periferiche. I sintomi di un paziente con tumore dell'angolo pontocerebellare sono spesso correlati con l'estensione del tumore. La manifestazione clinica iniziale caratteristica del piccolo neurinoma acustico è un ronzio unilaterale associato ad una lieve perdita di udito monolaterale. Con la crescita del tumore il paziente riferirà la progressiva perdita di udito

per il progressivo coinvolgimento dell'orecchio e potrà manifestare vertigini. La vertigine è in genere di breve durata e tende a risolversi o ad essere sostituita da un lieve disequilibrio. Con l'ulteriore crescita del tumore, si può avere un interessamento del nervo trigemino, con conseguenti nevralgie trigeminali e sintomi quali parestesie e dolore dell'emivolto. Con la compressione del tronco encefalico può comparire anche idrocefalo con conseguenti manifestazioni quali cefalea e perdita del visus. Se non trattato, la progressiva crescita del tumore porta ad una disfunzione dei più bassi nervi cranici, atassia e emiparesi, fino ad arrivare all'arresto respiratorio.

I sintomi precoci sono quindi rappresentati dalla perdita di udito, dal ronzio e dal disequilibrio. I sintomi più tardivi sono la comparsa di cefalea e sintomi conseguenti al coinvolgimento del nervo trigemino e alla comparsa di idrocefalo.⁴⁰

Ipotensione ortostatica

I sintomi dell'ipotensione ortostatica possono variare da una sensazione di testa vuota come conseguenza dell'assunzione della posizione ortostatica, fino ad una sensazione di debolezza cronica, rallentamento mentale, capogiro, nausea e sintomi presincopali.⁴¹ Le cause più comuni sono rappresentate dai farmaci (diuretici, antiipertensivi, antidepressivi triciclici), dal riposo a letto prolungato e da cause neurologiche (neuropatia autonoma da diabete, amiloidosi, atrofia multi sistemica e morbo di Parkinson). La diagnosi viene fatta in seguito al riscontro di una riduzione dei valori di pressione sistolica >20 mmHg dopo l'assunzione dell'ortostatismo in associazione alla comparsa di sintomi tipici della condizione presincopale. La terapia consiste nella rimozione dei farmaci potenzialmente dannosi, dall'eventuale idratazione se necessaria e dall'eventuale incremento nella dieta del sale.⁴²

Attacchi di panico

L'attacco di panico è un disordine di tipo ansioso che causa una intensa paura o discomfort che raggiunge il culmine in 10 minuti. Le crisi sono frequentemente associate a capogiro, nausea, respiro corto o sensazione di costrizione toracica, parestesie e sudorazione. L'attacco di panico può avere una situazione scatenante o insorgere senza preavviso in assenza di una causa apparente.⁴³ Anche l'ansia cronica può manifestarsi con sensazione di capogiro e instabilità. Farmaci come gli inibitori della ricaptazione della serotonina (SSRI) sono approvati per il trattamento cronico degli attacchi di panico mentre le benzodiazepine come l'alprazolam possono essere usate sporadicamente qualora gli attacchi non siano frequenti.⁴⁴

Post-traumatica

Il trauma cranico può determinare la comparsa di vertigine come conseguenza della cosiddetta *post-concussion syndrome*.⁴⁵ Questo tipo di vertigine è spesso aspecifica e la sua origine è incerta. È più probabile che il trauma del tronco encefalico, piuttosto che del cervello, sia il responsabile della vertigine in questi pazienti. Non è ancora ben chiaro il ruolo giocato dal collo nella patogenesi di questo disturbo. Il sistema nervoso centrale infatti riconosce la posizione della testa rispetto al tronco grazie alla normale funzione vestibolo-spinale. Quindi qualsiasi tipo di trauma che vada a ledere la capacità del sistema nervoso centrale di localizzare in modo accurato la testa rispetto al tronco, come ad esempio nel caso di un trauma del collo, può provocare una sensazione di disequilibrio e capogiro. Spesso i pazienti lamentano vertigine o una sensazione di *stare in barca* anche dopo un colpo di frusta soprattutto quando presentano come conseguenza del trauma anche una limitata mobilità del collo. Questi pazienti possono inoltre avvertire un dolore a livello delle spalle o della regione scapolare e avere difficoltà a dormire a causa della cervicalgia. La diagnosi di vertigine cervicale risulta quindi una diagnosi di esclusione.⁴⁶

Management del paziente con vertigine

Razionale e obiettivi

La vertigine è un sintomo, non una diagnosi pertanto la gestione di questo sintomo dipende dalla comprensione della causa che l'ha determinata. La vertigine è un sintomo estremamente comune che affligge circa il 20-30% della popolazione riconoscendo sia una causa centrale che periferica. Per tale motivo, la diagnosi e il *management* della vertigine devono essere una competenza anche dell'internista. L'obiettivo di questo lavoro è pertanto quello di incrementare la consapevolezza della necessità di saper gestire questo sintomo attraverso una conoscenza più approfondita delle patologie che lo hanno determinato.

Metodo

Per fornire indicazioni evidence-based per il *management* di questo sintomo abbiamo per prima cosa ricercato le linee guida che trattassero tale argomento. Abbiamo quindi effettuato una ricerca utilizzando i seguenti database di linee guida:

- *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (SIGN)
- *Institute for Clinical Systematic Improvement* (ICSI)
- *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) (*NHS evidence*)
- *National Guideline Clearinghouse* (NGC)
- *Agency for Healthcare Research and Quality* (AHRQ)

- *Canadian Medical Association, CMA infobase*
- *New Zeland Guidelines Group*
- *Sistema Nazionale Linee Guida* (SNLG)
- *Clinical Practice Guidelines Portal*
- *eGuidelines*

La ricerca è stata effettuata indipendentemente da cinque autori, utilizzando come parola chiave il termine di *vertigo*, *dizziness* quando il sito includeva la funzione di ricerca; negli altri casi abbiamo selezionato manualmente le linee guida dai database o fatto riferimento alla voce *patologie neurologiche e otorinolaringoiatriche*. Il risultato ottenuto da ognuno è stato comparato e discusso insieme. Le linee guida così ottenute sono state poi valutate da quattro autori utilizzando lo strumento *Appraisal of Guidelines, Research and Evaluation II*, 22 (AGREE II). AGREE II valuta il rispetto di 23 requisiti, riuniti in 6 domini che vanno dall'esplicitazione dello scopo alla chiarezza espositiva, dal coinvolgimento di tutte le parti interessate al rigore nello sviluppo, dall'applicabilità all'indipendenza editoriale più due considerazioni finali di valutazione complessiva. Ciascun autore valuta il rispetto di ognuno dei requisiti con un punteggio da 1 (disaccordo completo) a 7 (accordo completo); i punteggi assegnati da ciascun autore vengono sommati all'interno dei singoli domini e rapportati con il massimo e il minimo punteggio possibile all'interno del dominio in base al numero di requisiti inclusi e al numero dei valutatori.

Risultati

Attraverso i database sopra elencati, abbiamo identificato 46 linee guida: 39 sono state escluse sulla base del titolo o del testo o per altre ragioni e 7 sono stati selezionati per la valutazione. Le due linee guida appartenenti al *New Zeland Guidelines Group*^{47,48} erano in realtà delle indicazioni per il paziente affetto da vertigine e per i suoi familiari e pertanto sono state escluse. La linea guida prodotta dalla NICE⁴⁹ era incentrata sulla terapia a micropressione per la S. di Ménière. Essendo troppo specifica è stata esclusa. Le linee guida della *Clinical Practice Guidelines*^{11,50} anche se rappresentano un valido strumento per la diagnosi e la gestione della vertigine, non sono delle vere linee guida. Le uniche due linee guida utilizzate per la valutazione sono state quelle della *National Guideline Clearinghouse*.^{51,52} La prima ACR (*appropriateness criteria vertigo and hearing loss*)⁵¹ ha come obiettivo la valutazione dell'appropriatezza dell'esame radiologico per i pazienti con vertigine e perdita di udito e si focalizza pertanto solo su un aspetto specifico della gestione del paziente con vertigine (punteggio 3.5). La seconda *Clinical practice guideline: Benign paroxysmal positional vertigo*⁵² è nel complesso una buona linea guida (score 5) sebbene soltanto focalizzata su

una delle patologie che possono causare la vertigine. Per queste ragioni la gestione EBM della vertigine è stata ricavata anche attraverso l'analisi di review e articoli sulla vertigine e sui capogiri (*dizziness*).^{1,7-9,52-54}

Approccio clinico al paziente con vertigine

In presenza di un paziente con riferita instabilità posturale bisogna innanzitutto fare una diagnosi differenziale tra la presenza di vertigine, patologie neurologiche come neuropatie periferiche e malattia di Parkinson, malattie cardiache e stati di ansietà. Pertanto l'approccio clinico del paziente con vertigine si basa sulla storia e sulla valutazione obiettiva.⁵²

Anamnesi

L'anamnesi rappresenta la parte più importante della valutazione di questi pazienti. Quando un paziente si presenta con vertigine e *dizziness*, la prima cosa da fare è capire con esattezza la natura dei sintomi.^{11,52} Bisogna distinguere le caratteristiche che differenziano una forma di vertigine di tipo centrale da una forma periferica. Un'accurata anamnesi è infatti in grado di distinguere una sensazione di vago capogiro tipica del disequilibrio da una sensazione soggettiva di capogiro. In questo caso occorrerà distinguere la vertigine dalla sensazione di testa vuota. Un'ipofunzione simmetrica e bilaterale degli apparati vestibolari causa infatti una sensazione di disequilibrio, ma non una vera e propria vertigine. La storia dovrebbe inoltre approfondire le caratteristiche, ad esempio se si tratta di una forma parossistica o se si è verificata solo una volta, la durata di ogni episodio, i possibili fattori scatenanti e i sintomi di accompagnamento. Anche l'anamnesi remota è importante. Bisogna indagare la presenza di una recente infezione delle alte vie aeree o dell'orecchio, una storia di emicrania, un trauma cranico o una recente labirintite, o ancora la presenza di un disturbo d'ansia o di uno stato depressivo così come gli eventuali farmaci utilizzati, un'eventuale intossicazione acuta di alcool o una familiarità per sindrome di Ménière. Sono tre quindi i principali elementi che devono essere valutati nell'anamnesi di un paziente vertiginoso: la durata della vertigine, la tipologia dei sintomi associati alla vertigine e le circostanze in cui avviene la vertigine. In base a questi tre fattori è possibile distinguere tra le varie cause di vertigine anche se dato che i pazienti frequentemente descrivono i sintomi in maniera ambigua, una diagnosi basata semplicemente sulle caratteristiche del sintomo è in genere non completa.

La durata della vertigine

Le cause di vertigine possono essere suddivise in base alla loro durata che può essere di alcuni secondi,

di alcuni minuti o di ore e giorni. Un attacco acuto dura in genere 3 giorni o meno, mentre la forma cronica tende a durare più di 3 giorni. Gli attacchi acuti di vertigine della durata di pochi secondi riconoscono frequentemente come cause le VPPB e l'ipotensione ortostatica, entrambe tipicamente evocate dal cambiamento di posizione. Gli attacchi di vertigine emicranica e la sindrome di Ménière durano invece generalmente ore. Quando gli episodi hanno una durata intermedia (minuti), occorre considerare la possibilità di essere davanti ad un attacco ischemico transitorio, sebbene comunque tali episodi possano essere anche manifestazione di un'emicrania.^{11,53}

La tipologia dei sintomi associati alla vertigine

È importante indagare i sintomi che si accompagnano alla vertigine. Il paziente può riferire disturbi dell'orecchio (perdita di udito, ovattamento, ronzii) e/o sintomi neurologici (cefalea, diplopia, disturbi del visus, disartria o disfagia, parestesia, atassia) e/o sintomi da attivazione neurovegetativa (nausea e vomito, sudorazione, palpitazioni) e/o aura emicranica (sintomi visivi o a carico dell'olfatto). In caso di patologie vestibolari, il sintomo fisico dipende dall'unilateralità o dalla bilateralità della lesione e dalle caratteristiche dell'insorgenza (insorgenza acuta, cronica o progressiva). Una perdita unilaterale dell'udito e altri sintomi auricolari quali dolore all'orecchio, senso di pressione e di ovattamento orientano tipicamente verso una forma periferica. Infatti poiché le vie uditive diventano precocemente bilaterali una volta entrate nel tronco encefalico, una lesione centrale difficilmente può causare una perdita di udito unilaterale (a meno che la lesione non si trovi vicino al sito di ingresso del nervo uditivo). Alcuni sintomi, quali visione doppia, parestesie e atassia suggeriscono una lesione del tronco encefalico o del cervelletto.^{53,55}

Le circostanze in cui si verifica la vertigine

La conoscenza delle circostanze che possono scatenare o esacerbare una vertigine può aiutare a capire il meccanismo responsabile della vertigine stessa. È noto che il movimento tende ad accentuare la vertigine. È quindi importante differenziare se il movimento che la scatena è un movimento della testa, del corpo o se si tratta di un cambiamento posturale o degli occhi. Ad esempio la sensazione di capogiro in corso di ipotensione ortostatica è provocata solo dall'assunzione dell'ortostatismo dopo essere stati distesi per più di 10, mentre la vertigine in corso di VPPB insorge dopo movimenti verticali o obliqui della testa come distendersi, girarsi nel letto o alzarsi dal letto. Se il paziente riferisce che il semplice movimento degli occhi mantenendo la testa ferma provoca vertigine e non si riscontrano anomalie dei movimenti oculari (disallineamento oculare o una oftalmo-paresi), la vertigine potrebbe essere causata dall'ansia.^{52,53,55,56}

Esame obiettivo

I cinque elementi chiave che devono essere valutati e ricercati in un paziente con vertigine sono: il riflesso vestibolo-oculare (VOR), la presenza di nistagmo spontaneo, la presenza del nistagmo posizionale, il test di Romberg e l'andatura.

Nistagmo spontaneo

Con il termine nistagmo si descrive l'alternanza di movimenti lenti e rapidi degli occhi. I pazienti con neurite vestibolare presentano un pattern di nistagmo vestibolare periferico. In questo tipo di condizioni, il pattern è unidirezionale, principalmente orizzontale monodirezionale, ossia il nistagmo batte solo in una direzione. In caso contrario, un nistagmo evocato dallo sguardo (*gaze-evoked*) bilaterale rappresenta invece un pattern tipico di una forma centrale. Esistono altre forme caratteristiche di nistagmo centrale, come il torsionale puro o il nistagmo spontaneo verticale (tipicamente *down-beating*). In un paziente con una lesione periferica vestibolare l'unico pattern di nistagmo possibile è un nistagmo unidirezionale orizzontale. Qualsiasi altra presentazione di nistagmo che si rilevi in un paziente con una forma acuta di vertigine deve essere considerata un segno di centralità. Quando vi è una lesione acuta di un lato, l'input che generalmente è presente dal lato opposto non è più controbilanciato, con il risultato che gli occhi sono come *spinti* verso il lato della lesione. Questo movimento rappresenta la fase lenta del nistagmo. Quando l'occhio raggiunge un punto critico dal centro, il cervello risponde generando un movimento dell'occhio correttivo per riportarlo nella posizione iniziale, generando così la fase rapida del nistagmo.²⁴

Riflesso vestibolo-oculare

Un test recentemente descritto, l'*head trust test* rappresenta un'importante componente della valutazione *bedside* del paziente con una vertigine acuta.^{57,58} Questo test permette all'esaminatore di valutare l'integrità del VOR di entrambe le parti. Il VOR rappresenta una componente del sistema vestibolare che innesca il movimento oculare in risposta allo stimolo. Un VOR intatto compensa i movimenti della testa attraverso un movimento degli occhi in direzione opposta a quella della testa. Per saggiare il VOR utilizzando l'*head trust test*, l'esaminatore deve porsi davanti al paziente e afferrargli la testa con entrambe le mani. Il paziente deve poi fissare il naso dell'esaminatore e mantenere lo sguardo fisso sul bersaglio anche durante i movimenti della testa che l'esaminatore gli provocherà, ossia una rapida rotazione di 5-10° della testa da un lato all'altro. Quando è presente una lesione del VOR da un lato, come si può riscontrare in una neurite vestibolare, il paziente perderà per un secondo la mira sul bersaglio ed ef-

fetterà un movimento di correzione (saccade) verso il naso dell'operatore quando la testa è ruotata verso il lato della lesione. Quando invece la testa è ruotata verso il lato sano, il paziente riuscirà a mantenere lo sguardo sul bersaglio grazie all'integrità del VOR. Il motivo per cui si ha un saccade di correzione quando vi è una lesione vestibolare periferica è radicata nella fisiologia del sistema vestibolare: quando la testa viene ruotata rapidamente verso una direzione, il riflesso che muove gli occhi verso il lato opposto è generato dal lato verso cui è ruotata la testa. Quindi in un paziente con una neurite vestibolare del lato sinistro sarà presente un nistagmo spontaneo unidirezionale battente verso destra e presenterà un *head trust test* positivo quando la testa sarà ruotata verso il lato affetto.^{25,59}

Nistagmo posizionale

Il nistagmo posizionale viene indagato meglio durante la DHM. Normalmente in un paziente sano non si ha un nistagmo o una vertigine durante l'esecuzione di questa manovra. Una positività alla DHM si manifesta con una vertigine transitoria associata ad un nistagmo torsionale caratteristico, dopo circa 30" che la testa è stata ruotata verso il lato affetto.

Test di Romberg

Nel test di Romberg al paziente viene chiesto di stare in posizione eretta con i piedi leggermente divaricati, prima con gli occhi aperti, e poi chiusi. Il paziente deve piegare poi le braccia sul petto per 30" gli occhi aperti e poi 30" occhi chiusi. Il test di Romberg è considerato positivo se il paziente è stabile con gli occhi aperti, ma perde l'equilibrio con gli occhi chiusi.

L'andatura

Occorre chiedere al paziente di camminare per circa 20 metri in una direzione e poi di voltarsi e tornare indietro. Ciò che bisogna osservare dell'andatura del paziente sono la velocità, la presenza di una andatura a base allargata, la lunghezza del passo, l'oscillazione degli arti superiori, la deviazione del percorso e il movimento della testa.

Algoritmo diagnostico del paziente con vertigine

Il *management* di un paziente con vertigine consiste essenzialmente di tre step: i) identificare rapidamente se si tratta di una patologia periferica (orecchio interno o nervo vestibolare) o centrale; ii) valutare se il paziente necessita di un ricovero ospedaliero o deve essere indirizzato dallo specialista; iii) fornire un'iniziale gestione della vertigine.¹²

Identificare rapidamente se si tratta di una patologia periferica (orecchio interno o nervo vestibolare) o centrale

Sulla base di alcune caratteristiche (severità, inizio, durata, tipo posizionale, affaticabile, sintomi associati e tipo di nistagmo) è possibile distinguere tra una forma centrale e una forma periferica.

Valutare se il paziente necessita di un ricovero ospedaliero o deve essere indirizzato dallo specialista

Le principali cause di vertigini non sono un'emergenza medica e in molti casi la vertigine tende ad auto-risolversi. Quando si sospetta in base all'anamnesi e all'esame obiettivo una vertigine da cause centrale è necessario un approfondimento mediante imaging. Solo il paziente con estrema disidratazione (da vomito) o le forme vertigine da sospetta causa centrale necessitano di ospedalizzazione.

Fornire un'iniziale gestione della vertigine

Un episodio acuto e grave di vertigini, a prescindere dalla causa di fondo, di solito si risolve da solo nel giro di 24-48 ore per effetto della compensazione del tronco encefalico. Durante la fase acuta, alcune misure di supporto quali il riposo a letto, farmaci antiemetici e farmaci che agiscono come soppressori vestibolari possono essere utilizzati per fornire sollievo sintomatico. Non appena venga trovata la causa della vertigine, è necessario impostare la terapia specifica per la patologia sottostante.

Conclusioni

La vertigine non è solo *paura di cadere*, ma un sintomo espressione di varie patologie. È una malattia comune la cui incidenza e prevalenza incrementano con l'età. È importante pertanto saper distinguere tra le varie cause di vertigini, ma prima di tutto è indispensabile conoscere e riconoscere le cause di vertigine che necessitano di un nostro trattamento immediato. Per questo motivo è importante che l'internista sappia diagnosticare, gestire e trattare questo sintomo, che dovrebbe quindi rientrare tra le varie patologie di sua competenza.

Bibliografia

1. Post RE, Dickerson LM. Dizziness: a diagnostic approach. *Am Fam Physician* 2010;82:361-8.
2. Chawla N, Olshaker JS. Diagnosis and management of dizziness and vertigo. *Med Clin North Am* 2006;90:291-304.
3. Karatamas M. Central vertigo and dizziness: epidemiology, differential diagnosis, and common causes. *Neurologist* 2008;14:355-64.
4. Neuhauser HK, Radtke A, von Brevern M, et al. Burden of dizziness and vertigo in the community. *Arch Intern Med* 2008;168:2118-24.
5. Newman-Toker DE, Cannon LM, Stofferahn ME, et al. Imprecision in patient reports of dizziness symptom quality: a cross-sectional study conducted in an acute care settings. *Mayo Clin Proc* 2007;82:1329-40.
6. Skøien AK, Wilhemsens K, Gjesdal S. Occupational disability caused by dizziness and vertigo: a register-based prospective study. *Br J Gen Pract* 2008;58:619-23.
7. Madlon-Kay DJ. Evaluation and outcome of the dizzy patient. *J Fam Pract* 1985;21:109-13.
8. Herr RD, Zun L, Mathews JJ. A directed approach to the dizzy patient. *Ann Emerg Med* 1989;18:664-72.
9. Bhattacharyya N, Baugh RF, Orvidas L, et al. Clinical practice guideline: benign paroxysmal positional vertigo. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2008;139:S47-81.
10. Furman JM. Pathophysiology, etiology, and differential diagnosis of vertigo. Available from: <http://www.uptodate.com/contents/pathophysiology-etiology-and-differential-diagnosis-of-vertigo>
11. Kuo CH, Pang L, Chang R. Vertigo - part 2 - management in general practice. *Aust Fam Physician* 2008;37:409-13.
12. Tusa RJ, Gore R. Dizziness and vertigo: emergencies and management. *Neurol Clin* 2012;30:61-74.
13. von Brevern M, Radtke A, Lezius F, et al. Epidemiology of benign paroxysmal positional vertigo: a population based study. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 2007;78:710-5.
14. Baloh RW. Vertigo. *Lancet* 1998;352:1841-6.
15. Barber HO, Leigh RJ. Benign (and not so benign) postural vertigo: diagnosis and treatment. In *Vestibular disorders*. HO Barber A. Sharpe, eds. Boca Raton: CRC Press. 1988. pp 215-32.
16. Lopes de Oliveira Burle N, Pereira de Abreu AC, Santos JN. The impact of dizziness on the quality of life of 235 individuals who completed vestibular testing in Brazil. *Int Arch Otorhinolaryngol* 2016;20:54-60.
17. Gacek RR. Evidence for a viral neuropathy in recurrent vertigo. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 2008;70:6-14; discussion 14-5.
18. Xiang-Dong G. Benign paroxysmal positional vertigo. *J Neurosci Rural Pract* 2011;2:109-10.
19. Epley JM. The canalith repositioning procedure: for treatment of benign paroxysmal positional vertigo. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1992;107:399-404.
20. Fife TD, Iverson DJ, Lempert T, et al. Practice parameter: therapies for benign paroxysmal positional vertigo (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2008;70:2067-74.
21. Uneri A. Falling sensation in patients who undergo the Epley maneuver: a retrospective study. *Ear Nose Throat J* 2005;84:84-5.
22. Davis LE. Comparative experimental viral labyrinthitis. *Am J Otolaryngol* 1990;11:382-8.
23. Baloh RW, Halmagyi GM. Disorders of the vestibular system. New York: Oxford University Press; 1996.
24. Baloh RW, Honrubia V. Clinical neurophysiology of the vestibular system. 3rd ed. New York: Oxford University Press; 2001.
25. Kattah IC, Talked AV, Wang Dz, et al. Hints to diagnose stroke in the acute vestibular syndrome: three-step bed-

- side oculomotor examination more sensitive than early MRI diffusion-weighted imaging. *Stroke* 2009;40:3504-10.
26. Walker M. Treatment of vestibular neuritis. *Curr Treat Options Neurol* 2009;11:41-5.
 27. Gordon AG. Ménière's disease. *Lancet* 2006;367:984.
 28. James A L, Thorp MA. Ménière's disease. *Clin Evid* 2003;116:565-73.
 29. Mancini F, Catalani M, Carru M, Monti B. History of Ménière's disease and its clinical presentation. *Otolaryngol Clin North Am* 2002;35:565-80.
 30. Da Costa SS, De Sousa LC, Piza MR. Ménière's disease: overview, epidemiology, and natural history. *Otolaryngol Clin North Am* 2002;35:455-95.
 31. Committee on Hearing and Equilibrium. Guidelines for the diagnosis and evaluation of therapy in Ménière's disease. American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Foundation, Inc. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1995;113:181-5.
 32. Minor LB. Superior canal dehiscence syndrome. *Am J Otol* 2000;21:9-19.
 33. Minor LB, Cremer PD, Carey JP, et al. Symptoms and signs in superior canal dehiscence syndrome. *Ann N Y Acad Sci* 2001;942:259-73.
 34. Lempert T, Neuhauser H. Epidemiology of vertigo, migraine and vestibular migraine. *J Neurol* 2009;256:333-8.
 35. Grad A, Baloh RW. Vertigo of vascular origin. *Arch Neurol* 1989;46:281-4.
 36. Gomez CR, Cruz-Flores S, Malkoff S. Isolated vertigo as a manifestation of vertebrobasilar ischemia. *Neurology* 1996;47:94-7.
 37. Pula JH, Newman-Toker DE, Kattah JC. Multiple sclerosis as a cause of the acute vestibular syndrome. *J Neurol* 2013;260:1649-54.
 38. Peyvandi A, Naghibzadeh B, Ahmady Roozbahany N. Neuro-otologic manifestations of multiple sclerosis. *Arch Iran Med* 2010;13:188-92.
 39. Kharkheli ES, Shurygina LS, Davitashvili OZ, et al. Acoustic neuroma diagnosis. *Georgian Med News* 2011;192:21-8.
 40. Myrseth E, Møller P, Wentzel-Larsen T, et al. Untreated vestibular schwannomas: vertigo is a powerful predictor for health-related quality of life. *Neurosurgery* 2006;59:67-76.
 41. Ferrer-Gila T, Rizea C. Orthostatic hypotension in the elderly. *Rev Neurol* 2013;56:337-43.
 42. Mager DR. Orthostatic hypotension: pathophysiology, problems, and prevention. *Home Healthc Nurse* 2012;30:525-30.
 43. Lempert T, Brandt T, Dieterich M, et al. How to identify psychogenic disorders of stance and gait. *J Neurol* 1991;238:140-6.
 44. Fava GA, Zieezny M, Savron G. Long-term effects of behavioural treatment for panic disorder with agoraphobia. *Br J Psychiatry* 1995;166:87-92.
 45. Friedman JM. Post-traumatic vertigo. *Med Health R I* 2004;87:296-300.
 46. Marzo SJ, Leonetti JP, Raffin MJ, Letarte P. Diagnosis and management of post-traumatic vertigo. *Laryngoscope* 2004;114:1720-3.
 47. New Zeland Guidelines Group, Ministry of Health. Vertigo. Consumer information - 09 July 2012. Available from: <http://www.health.govt.nz/your-health/conditions-and-treatments/diseases-and-illnesses/vertigo>
 48. New Zeland Guidelines Group, Ministry of Health. Dizziness. Consumer information - 09 July 2012. Available from: <http://www.health.govt.nz/your-health/conditions-and-treatments/diseases-and-illnesses/dizziness>
 49. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Micropressure therapy for refractory Ménière's disease. NICE interventional procedure guidance [IPG426]; 2012. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ipg426>
 50. Kuo CH, Pang L, Chang R. Vertigo - part 1 - assessment in general practice. *Aust Fam Physician* 2008;37:341-7.
 51. Angtuaco EJ, Wippold FJ II, Cornelius RS, et al. ACR Appropriateness Criteria® hearing loss and/or vertigo. Reston (VA): American College of Radiology (ACR); 2013. Available from: <http://www.guideline.gov/content.aspx?id=47674&search=vertigo+and+hearing+loss>
 52. Bhattacharyya N, Baugh RF, Orvidas L, et al. Clinical practice guideline: Benign paroxysmal positional vertigo. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2008;139:S47-81.
 53. Chawla N, Olshaker JO. Diagnosis and management of dizziness and vertigo. *Med Clin N Am* 2006;90:291-30.
 54. Newman-Toker DE, Kattah JC, Alvernia JE, et al. Normal head impulse test differentiates acute cerebellar strokes from vestibular neuritis. *Neurology* 2008;70:2378-85.
 55. Goebel JA. Practical management of a dizzy patient. Philadelphia, PA: Lippincott W & W; 2008.
 56. Della-Morte D, Rundek T. Dizziness and Vertigo *Front Neurol Neurosci* 2012;30:22-5.
 57. Kerber KA. Vertigo and dizziness in the emergency department. *Emerg Med Clin North Am* 2009;27:39-50.
 58. Halmagyl GM, Curthoys IS. A clinical sign of canal paresis. *Arch Neurol* 1988;45:737-9.
 59. Lewis RF, Carey JP. Images in clinical medicine. Abnormal eye movements associated with unilateral loss of vestibular function. *N Engl J Med* 2006;355:e26.

Management del paziente con sincope: razionale e obiettivi

Tiziana M. Attardo,¹ Immacolata Ambrosino,² Elena Magnani,³ Nathan Artom,⁴ Stefano Barco,⁵ Nicola Battino,⁶ Deasy Cervo,⁷ Massimiliano Chiuch,⁸ Mariella Frualdo,⁹ Miriam Gino,¹⁰ Federico Pasin,¹¹ Carlo Zaninetti⁵

¹UO di Medicina Interna, Ospedale Barone Lombardo di Canicatti, Asp 1, Canicatti (AG); ²Specialistica ambulatoriale in Geriatria, ASL Foggia; ³UO di Medicina Interna, Ospedale M. Bufalini Cesena, AUSL Romagna, Cesena (FC); ⁴Clinica di Medicina Interna 1, IRCCS AOU San Martino-IST, Università di Genova, Genova; ⁵Clinica Medica III, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Università degli Studi di Pavia, Pavia; ⁶UO di Medicina Interna ed Emocoagulopatie, Policlinico Universitario di Monserrato, AOU, Cagliari; ⁷Medicina Interna per l'alta Complessità Assistenziale 1, AOU Careggi, Firenze; ⁸SC Clinica Medica, Ospedali Riuniti di Trieste, AAS 1 Triestina, Trieste; ⁹Medicina Interna 4, Ospedale Molinette, Università degli Studi di Torino, Torino; ¹⁰UO di Medicina Interna, Ospedale degli Infermi di Rivoli, ASL TO3, Rivoli (TO); ¹¹UO di Medicina Generale, Istituti Ospitalieri di Cremona, Presidio Oglia-Po, Cremona, Italia

Introduzione

La sincope è una transitoria perdita di coscienza (TLoC) ad insorgenza relativamente rapida, di breve durata e con remissione spontanea completa, associata a perdita del tono posturale, che può essere causa di caduta.

Purtroppo la diagnosi delle cause di TLoC è spesso inaccurata, inefficiente e ritardata, così come vi è una grande variabilità nel management della stessa.

La revisione delle linee guida (LG) inerenti la sincope e la valutazione delle stesse attraverso l'*Appraisal of Guidelines, Research and Evaluation II* (AGREE II) ci ha permesso di catalogare le varie LG come adottabili o meno in relazione alla capacità di coinvolgimento degli *stakeholders*, alla loro applicabilità, al rigore metodologico, alla chiarezza espositiva e all'indipendenza editoriale. Inoltre è stata eseguita la ricerca delle più attuali evidenze scientifiche in ambito di sincope al fine di poter includere anche gli aggiornamenti più recenti.

L'obiettivo principale della presente monografia avente come argomento la *sincope* è stato quello di definire un approccio metodologico unico al sintomo, sensibilizzando il clinico al management dello stesso nelle diverse presentazioni cliniche e/o nei differenti pazienti, anche grazie a score di gravità.

Abbiamo, a questo scopo, approfondito le possibili

cause della sincope e sviluppato *flowchart* di snodo diagnostico. Ci siamo, anche, dedicati ad una approfondita conoscenza dei test specifici diagnostici al fine di utilizzarli in maniera appropriata.

Non ultimo, ci siamo soffermati sulle cause misconosciute di sincope nel tentativo di comprendere se una diagnostica più accurata possa incidere su una maggiore capacità di porre una diagnosi eziopatogenetica.

Obiettivi

Con la presente monografia sul sintomo *sincope* ci siamo posti i seguenti obiettivi:

- Definire un approccio metodologico unico al sintomo, sensibilizzando il clinico al management dello stesso nelle diverse presentazioni cliniche e/o nei differenti pazienti, anche grazie a score di gravità.
- Offrire uno strumento pratico per definire un corretto iter diagnostico e terapeutico, anche grazie ad una approfondita conoscenza dei test specifici e all'utilizzo di *flowchart* di snodo diagnostico.
- Fornire strumenti che supportino l'internista ad un'appropriata allocazione del paziente [ricovero in osservazione breve intensiva, in Medicina Interna, in Cardiologia, in Unità di Terapia Intensiva Coronarica, in regime ambulatoriale, in Day hospital, in Day service].
- Razionalizzare l'iter diagnostico al fine di ottimizzare le risorse e ridurre i casi di sincope di origine indeterminata così da poter usufruire di uno strumento di facile ausilio nella pratica clinica per il medico che si trova ad affrontare questa condizione.

Definizione

La TLoC ad insorgenza relativamente rapida, di breve durata e con remissione spontanea completa, associata a perdita del tono posturale che può essere causa di caduta.

Corrispondente: Tiziana M. Attardo, UO di Medicina Interna, Ospedale Barone Lombardo di Canicatti, Asp 1, via Senatore Sammartino 12, 92024 Canicatti (AG), Italia.
Fax: +39.0922.733395/830125.
E-mail: claudia.fantucchio@alice.it

Articolo pubblicato secondo la Creative Commons Attribution NonCommercial 4.0 License (CC BY-NC 4.0).

©Copyright T.M. Attardo et al., 2016
Licensee PAGEPress, Italy

QUADERNI - Italian Journal of Medicine 2016; 4(2):25-62

La sincope è un problema clinico molto comune nella popolazione generale con importanti ripercussioni in termini di qualità di vita e di spesa sanitaria.

Eppure la diagnosi delle cause di TLoC è spesso inaccurata, inefficiente e ritardata,¹ così come vi è una grande variabilità nel management della stessa.

Per lipotimia o presincope, invece, si intende la sensazione di imminente perdita di coscienza (PdC) senza però che si verifichi l'episodio sincopale.

La TLoC entra in diagnosi differenziale con diverse condizioni cliniche che includono sia situazioni caratterizzate da un'alterazione dello stato di coscienza quali epilessia, disturbi metabolici (ipoglicemia, ipossia, ipercapnia), intossicazioni di vario genere, attacchi ischemici transitori del distretto vertebrobasilare, sia situazioni in cui lo stato di coscienza

è mantenuto preservato quali disturbi psichiatrici, *drop attacks*, cadute accidentali (Figura 1).

Una particolare forma di sincope è la cosiddetta *sincope convulsiva* (a seguire), in cui la diagnosi differenziale con l'epilessia può risultare molto difficile.

Come vedremo nel corso del testo, nell'inquadramento eziologico della sincope assumono un'importanza fondamentale l'anamnesi (diretta o mediata da chi ha assistito all'episodio sincopale) e l'esame obiettivo.

Ci sono due principali ragioni che impongono una corretta valutazione del paziente con sincope: i) definire il rischio e la stratificazione prognostica, incluso il rischio di morte, di eventi avversi gravi e di eventi sincopali ricorrenti; ii) identificare le cause specifiche di PdC al fine di applicare una strategia di trattamento specifica in relazione al meccanismo di azione.²

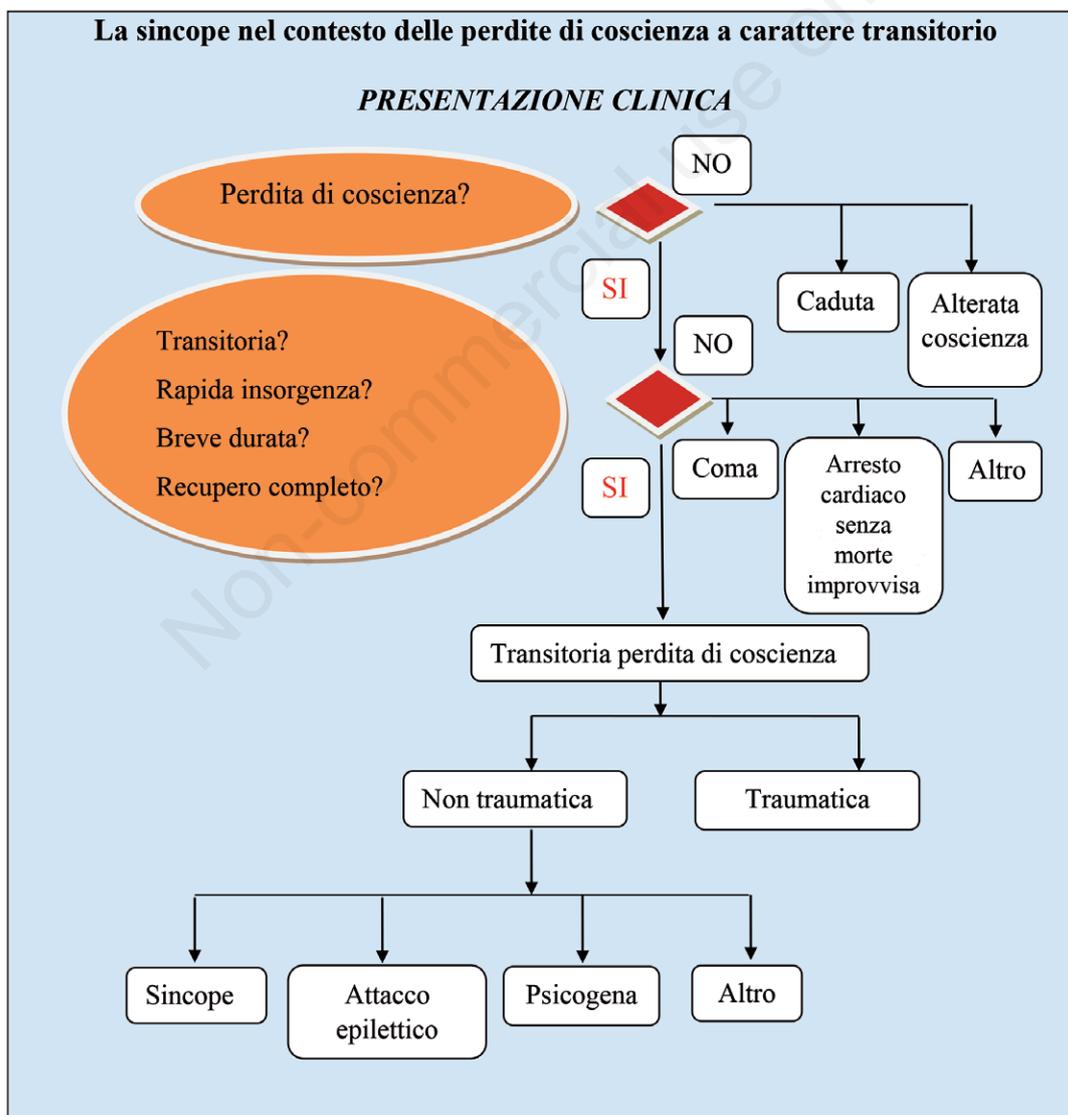


Figura 1. Tipologia delle perdite di coscienza transitoria. Tradotta e modificata da Task Force for the Diagnosis and Management of Syncope et al., 2009.²

Epidemiologia della sincope: dati di incidenza, prevalenza e prognosi

Studi di coorte e di popolazione indicano che circa il 40% della popolazione adulta ha sperimentato un episodio sincopale (solitamente descritto come una *debolezza* o *blackout*), con maggiore frequenza nelle donne rispetto agli uomini.

La sincope presenta una incidenza annua di circa il 6% nella popolazione generale che aumenta, tuttavia, con l'aumentare dell'età. Dati dedotti dallo studio Framingham mostrano, infatti, che l'incidenza degli episodi sincopali passa dall'8% annuo nei soggetti di età >10 anni al 25-45% dei soggetti di età intorno ai 20 anni per arrivare fino a >19,5 casi/1000 abitanti dopo gli 80 anni (Figura 2).³

L'incidenza, più elevata con l'avanzare dell'età, coincide con l'aumento della prescrizione di farmaci vasoattivi e con la crescente incidenza di aritmie cardiache nella popolazione anziana.

Analogamente anche la prevalenza della sincope, che nella popolazione generale varia tra il 15 e il 39%, risente di variazioni in base al sesso e all'età dei soggetti considerati.

La prevalenza del primo episodio ha una distribuzione bimodale con un primo picco in età comprese tra 10 e 30 anni (età media 15 anni) e un secondo picco negli ultra 65enni (Figura 3).²

La prevalenza del primo episodio sincopale in età intermedie (40 anni circa) è <5% e solitamente sono soggetti che hanno avuto un episodio di sincope vasovagale (SVV) in età infantile-adolescenziale.

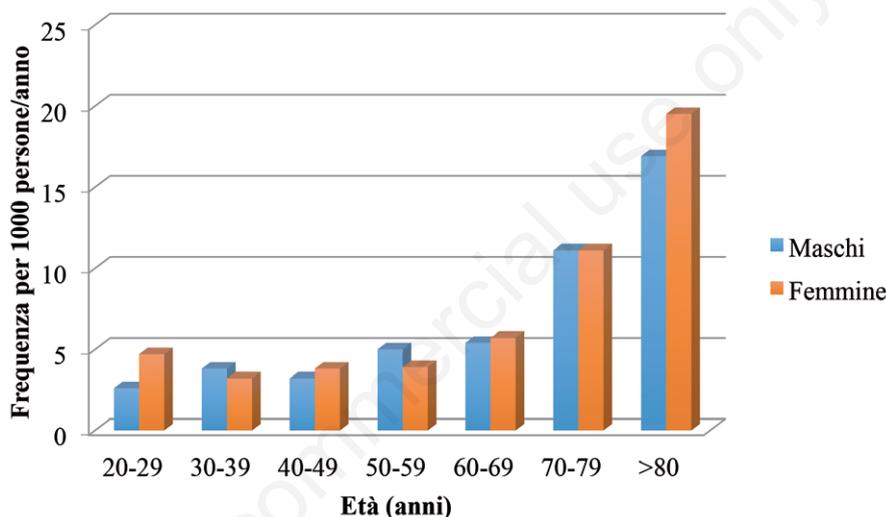


Figura 2. Incidenza degli episodi sincopali in relazione a sesso ed età. Tradotta e modificata da Kenny et al., 2013.³

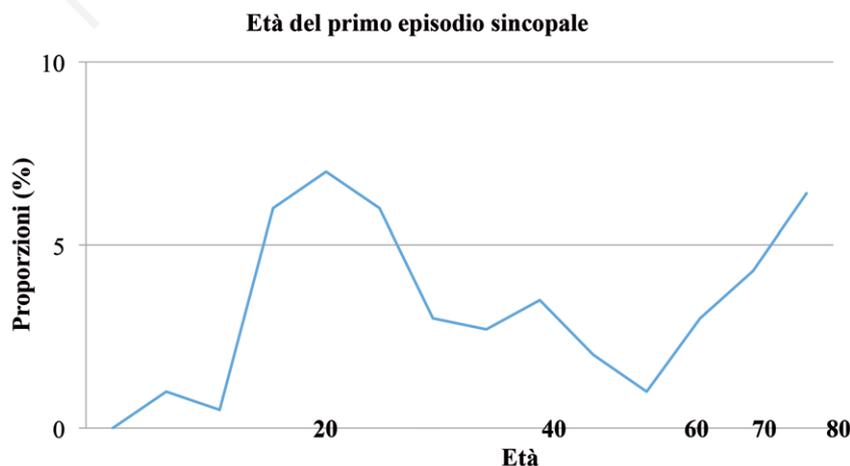


Figura 3. Distribuzione bimodale della prevalenza del primo episodio sincopale nel corso della vita. Tradotta e modificata da Task Force for the Diagnosis and Management of Syncope et al., 2009.²

Dal punto di vista eziologico, la SVV risulta la più rappresentata con il 21,1% dei casi, seguita dalla forma cardiogena con il 9,5% e da quella ortostatica con il 9,4%³ (Figura 4).

Circa 1/3 dei pazienti presentano una recidiva di sincope nei tre anni successivi al primo episodio. Il tasso medio di recidiva nella popolazione generale è stimata attorno al 35%. Studi di popolazione mostrano una diretta correlazione tra il numero di episodi sincopali verificatosi nel corso della vita e il tasso di recidiva: 1-2 episodi nel corso della vita si associano ad un tasso di recidiva del 15-20% rispettivamente a distanza di 1 e 2 anni, mentre 3 episodi nel corso della vita si associano ad un tasso di recidiva del 36-42% ad 1 e 2 anni di distanza dal primo episodio.

La sincope è responsabile del 3-5% di tutte le visite presso il Dipartimento di Emergenza (ED) con un tasso di ospedalizzazione attorno al 40% (degenza media 5,5 giorni con costi pari al 75% dei costi totali).

Le principali cause di presentazione all'ED in caso di sincope sono i traumi: infatti si stima che i traumi minori siano circa il 29% dei casi, mentre i traumi maggiori il 4,7%.

La maggiore prevalenza di traumi è stata osservata nella popolazione anziana, soprattutto in coloro che avevano una sincope correlata ad ipersensibilità del seno carotideo.³

Eziopatogenesi della sincope

La sincope riconosce diverse eziologie che possono, nel complesso, essere ricondotte a due grandi categorie: sincope cardiogena e sincope non cardiogena. Quest'ultima è, in genere, associata a sintomi prodromici quali nausea, vertigini, sudorazione, sensazione di mancamento, calo del visus ed altri sintomi di attivazione neurovegetativa.^{2,4-6}

La fase di recupero post sincopale è generalmente rapida, anche se in alcuni casi può manifestarsi un'amnesia retrograda.

Il principale meccanismo che determina l'insorgenza della sincope è legato all'ipoperfusione cerebrale. Nei soggetti giovani sani, con un flusso cerebrale medio di 50-60 mL/100 g di tessuto cerebrale per minuto, la richiesta minima di ossigeno è generalmente soddisfatta, mentre nei soggetti più anziani o nei pazienti con sottostante patologia cardiaca la possibilità di avere un sicuro approvvigionamento minimo di ossigeno può risultare meno garantita.^{7,8}

Poiché la pressione di perfusione cerebrale dipende strettamente dalla pressione arteriosa (PA) sistemica, ogni fattore che modifica la gittata cardiaca o le resistenze vascolari periferiche può determinare un calo della PA sistemica e della pressione di perfusione cerebrale.⁹

Anche una riduzione del precarico può creare si-

Diagnosi in ED

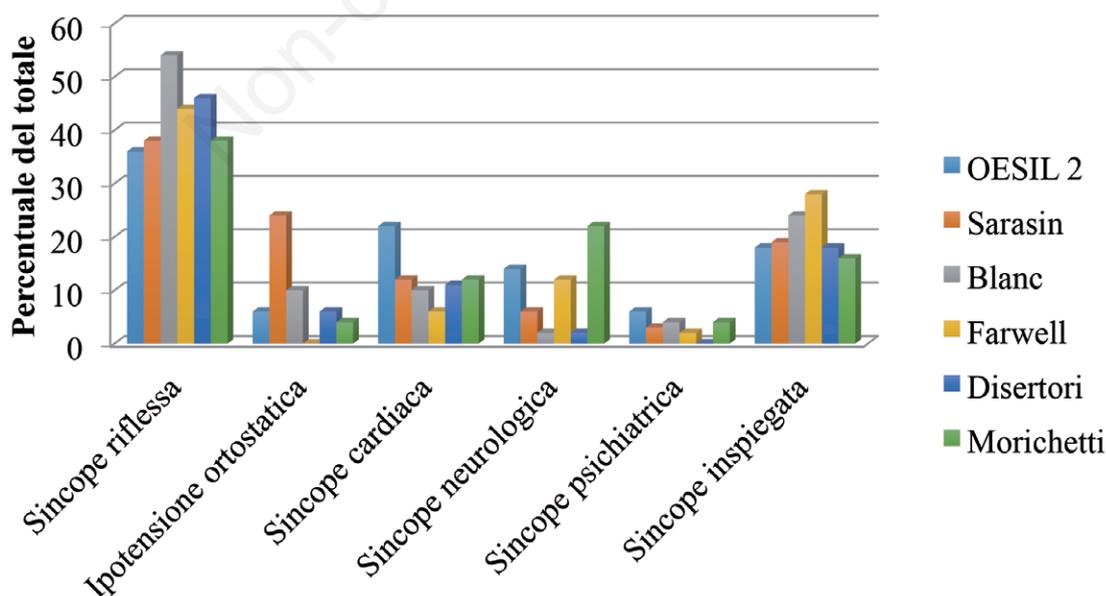


Figura 4. Prevalenza delle cause di sincope nei Dipartimenti di Emergenza (ED) Europei. Tradotta e modificata da Kenny et al., 2013.³

tuazioni che predispongono alla sincope. La gittata cardiaca può anche essere compromessa da bradiaritmie, tachiaritmie o da cardiopatia valvolare.

Anche una riduzione delle resistenze vascolari periferiche che comporti un'eccessiva e diffusa vasodilatazione può giocare un ruolo critico nel decremento della PA (la principale causa di perdita di conoscenza nelle sindromi sincopali riflesse).

Possono determinare ipoperfusione cerebrale, resistenze vascolari cerebrali elevate oltre i limiti di normalità.

L'adeguato rifornimento cerebrale dipende dall'integrità di una serie di meccanismi di controllo vascolare e del microcircolo tissutale, fra cui i principali sono: i) la capacità di autoregolazione del circolo cerebrale che mantiene il flusso cerebrale efficace entro un ambito relativamente ampio di pressioni di perfusione; ii) i meccanismi locali di controllo chimici e metabolici che permettono di modulare la dilatazione dei vasi cerebrali in rapporto ai valori di tensione tissutale di O₂ e di CO₂; iii) le modifiche indotte dai barorecettori arteriosi relativamente alla frequenza cardiaca, alla contrattilità cardiaca e alle resistenze vascolari sistemiche che consentono di proteggere il flusso cerebrale; iv) la regolazione del volume intravascolare, in cui le influenze renali e ormonali tendono a mantenere il volume circolante centrale.

Un deficit transitorio dei meccanismi protettivi o l'intervento di fattori esterni (ad esempio farmaci, emorragie, ecc.) che riducono la pressione sistemica al di sotto dei limiti di autoregolazione per un periodo di tempo sufficiente possono determinare l'insorgenza della sincope. Il rischio di insufficienza di tali meccanismi è più elevato nei soggetti anziani e nei soggetti non sani.⁷

Tradizionalmente, le cause della sincope sono classificate in base all'eziologia (Tabella 1) e alla fisiopatologia (da bradicardia, da tachicardia, da ipotensione).

La classificazione basata sull'eziologia non sempre corrisponde a quella basata sulla fisiopatologia. Lo stesso meccanismo col quale la sincope si realizza è, infatti, riscontrabile in presenza di diverse forme eziologiche, ciascuna delle quali può determinare un evento sincopale con differenti meccanismi.

Fisiopatologia della sincope

Il meccanismo fisiopatologico principale causa della sincope è rappresentato, come sopra descritto, dall'improvvisa diminuzione del flusso vascolare cerebrale non corretta da meccanismi di compenso efficaci.²

Le cause implicate, identificabili in non più di due terzi dei pazienti, possono essere cardiogene, neurogene oppure secondarie ad ipotensione ortostatica (OH) e sono riassunte nella Tabella 1.

Sincopi cardiogene

Il meccanismo implicato è rappresentato dalla riduzione improvvisa della gittata cardiaca per cause aritmiche (a bassa o ad alta frequenza) legate alle componenti strutturali del cuore (miocardio, pericardio, vasi) oppure ad entrambe, laddove uno dei due fattori costituisca un elemento predisponente presente su base cronica.

La riduzione della gittata cardiaca associata a sincope è secondaria ad un episodio aritmico fino a un terzo dei casi.

Se da un lato la natura parossistica degli eventi aritmici può rendere difficile la loro individuazione, dall'altro il riscontro dell'aritmia può essere incidentale, non clinicamente significativo o secondario alla sincope stessa.

Le tachicardie e le tachiaritmie sono, in genere, emodinamicamente più instabili e meno tollerate delle bradicardie, specialmente nella fase di insorgenza. Inoltre, la rapidità di insorgenza dei sintomi di entrambe è associata con la sintomaticità dell'evento. Le cause aritmiche più frequenti includono la bradicardia sinusale, il blocco del nodo atrio-ventricolare, la tachicardia ventricolare (TV) sostenuta e la tachicardia sopraventricolare parossistica ad elevata frequenza (TSV).

Le malattie cardiache strutturali o di natura cardiopolmonare sono, invece, caratterizzate da un output cardiaco inadeguato secondario a cause intra- o extra-cardiache, di natura acquisita o congenita (Tabella 1).

Sincopi neurogene

Si dividono classicamente in vaso-vagale, da ipersensibilità del seno carotideo o sincope situazionale e fanno riferimento a un gruppo di condizioni in cui i meccanismi di controllo cardiovascolari divengono iperattivi a seguito dell'esposizione a un elemento trigger (ad esempio il cambio di postura, il dolore, la defecazione, ecc.).

È caratteristica di questi pazienti la presenza di un sistema nervoso autonomo anatomicamente e fisiologicamente intatto in condizioni di normalità.

Il meccanismo della sincope neurogena è spiegato dal riflesso di Bezold-Jarisch, che è scatenato dal ritorno venoso ridotto, da una riduzione del precarico e da una contrazione cardiaca vigorosa. È mediato dall'azione di meccanocettori situati nel ventricolo sinistro, negli atri e nelle arterie polmonari con, da ultimo, ipertono parasimpatico e ipotono simpatico (risposta inotropica e cronotropica negativa, ipotensione, vasodilatazione).

È considerata una causa tra le più comuni di sincope, in particolare nei pazienti senza altre cause apparenti.

Sincopi da ipotensione ortostatica

L'OH è definita come una diminuzione della PA sistolica di almeno 20 mmHg, della PA diastolica di almeno 10 mmHg o della comparsa di sintomi dopo un cambio posturale, secondariamente alla transitoria riduzione del ritorno venoso e della gittata cardiaca. Più in generale, in termini di controllo del sistema cardiovascolare, è sintetizzabile come l'impossibilità del sistema nervoso autonomo di adattarsi a condizioni di stress (postura, esercizio, temperature estreme, ecc.). L'ipovolemia è la causa più comune di OH, più spesso di natura iatrogena (diuretici, vasodilatatori, ACE-inibitori, antidepressivi triciclici, fenotiazine, alcool, ecc.)

o secondaria a eventi acuti (emorragia, vomito, sudorazione profusa, diuresi osmotica). L'ipokaliemia stessa, riducendo la reattività del muscolo liscio vascolare, può limitare il fisiologico aumento delle resistenze vascolari periferiche passando in posizione ortostatica. Il ridotto tono vasomotorio e la volemia causa di OH possono essere, talvolta, provocati da lunghi periodi di allettamento.

Condizioni particolari sono la sindrome di Shy-Drager e l'OH idiopatica, caratterizzate, rispettivamente, da aumento dei livelli plasmatici di noradrenalina in posizione ortostatica e da deplezione di noradrenalina dalle terminazioni nervose, le quali causano disfunzioni autonome severe per deficit

Tabella 1. Classificazione delle sincopi.

Sincope cardiaca o cardiovascolare

Aritmia come prima causa

Bradycardia:

Disfunzione del nodo del seno (include sindrome bradi/tachicardia)
Malattia del sistema di conduzione atrioventricolare
Malfunzionamento di device impiantabili

Tachicardia:

Sopraventricolare
Ventricolare (idiopatica o secondaria a patologie cardiache strutturali o alterazione dei canali)
Bradycardia e tachiaritmie iatrogene

Da patologie strutturali:

Cardiache: patologie valvolari cardiache, infarto miocardico, cardiomiopatia ipertrofica, masse cardiache (mixoma atriale, tumori, etc.), malattie del pericardio/tamponamento cardiaco, anomalie congenite delle arterie coronariche, disfunzioni di valvole protesiche
Altre: embolia polmonare, dissecazione aortica, ipertensione polmonare

Sincope riflessa

Vasovagale:

Mediata da stress emozionali: paura, dolore, esami strumentali invasivi, paura della vista del sangue
Mediata da stress ortostatico

Situazionale:

Tosse, starnuto
Stimolazione gastrointestinale: deglutizione, defecazione, dolore viscerale
Minzionale, postminzionale
Post-esercizio fisico
Postprandiale
Altri (risata, uso di strumenti a fiato, sollevamento pesi)

Sindrome del seno carotideo

Forme atipiche (senza apparenti triggers e/o con presentazione atipica)

Sincope dovuta ad ipotensione ortostatica (insufficienza autonoma)

Insufficienza autonoma primitiva

Insufficienza neurovegetativa essenziale, atrofia multisistemica, morbo di Parkinson, demenza a corpi di Lewy, ipotensione ortostatica idiopatica

Insufficienza autonoma secondaria

Diabete, amiloidosi, uremia in fase terminale, patologie del midollo spinale

Ipotensione ortostatica dovuta a farmaci:

Alcool, vasodilatatori, diuretici, fenotiazine, antidepressivi

Da deplezione di volume:

Emorragia, diarrea, vomito, etc.

Tradotta e modificata da Task Force for the Diagnosis and Management of Syncope et al., 2009.²

nei meccanismi di vasocostrizione arteriolare e venosa. Nelle ipertensioni arteriose sistemiche secondarie, invece, la PA non viene più controllata dai meccanismi omeostatici abituali e l'OH è frequente.

Meccanismi di compenso

I principali meccanismi di compenso fisiologici in corso di sincope sono rappresentati dalla caduta a terra, dall'ipertono simpatico (vasocostrizione periferica, tachicardia, incremento della contrattilità cardiaca) e, contestualmente, dall'attivazione del sistema renina-angiotensina e dalla secrezione di ormone antidiuretico. I barocettori arteriosi (arco aortico e glomi carotidi) attivano i riflessi autonomici, con correzione della PA e tachicardia transitoria. Anche l'inibizione vagale, in condizioni fisiologiche, dovrebbe garantire un aumento della frequenza cardiaca.

Cause di attacchi simil-sincopali

In alcune condizioni particolari, la PdC osservata nel paziente può essere riferita ad un episodio sincopale per alcune caratteristiche di presentazione simili che, tuttavia, non condividono lo stesso meccanismo fisiopatologico.

Queste includono la crisi epilettica, l'ipoglicemia insorta rapidamente, le encefaliti, l'anafilassi e le forme funzionali (pseudo-sincopi psicogene).

ABC della sincope

I principali scopi della valutazione iniziale del paziente con sincope sono i seguenti: i) differenziare la sincope da tutte le altre forme di perdita transitoria di coscienza; ii) identificarne la causa per poter mettere in atto strategie terapeutiche mirate; iii) stratificarne il rischio, in particolare il rischio di ricorrenza di un episodio analogo, di complicanze e di morte.

Valutazione iniziale

La valutazione iniziale di un paziente con TLoC deve porsi come obiettivo la risposta a tre principali domande: i) si tratta o meno di un episodio sincopale?; ii) è possibile formulare una diagnosi eziologica?; iii) esistono elementi per stratificare il rischio del paziente in termini di complicanze (morte ed eventi avversi)?

L'approccio al paziente con sincope inizia da una meticolosa raccolta della storia.¹⁰⁻¹²

La diagnostica differenziale tra eventi sincopali e non sincopali, con reale o apparente PdC, si basa principalmente su un'indagine anamnestica dettagliata, ma talvolta può essere estremamente difficoltosa.

Occorre innanzitutto rispondere ai seguenti inter-

rogativi: i) La PdC è stata completa?; ii) La PdC transitoria è insorta rapidamente ed è stata di breve durata?; iii) Vi è stata perdita del tono posturale?

Se le risposte a queste tre domande sono affermative, l'episodio in questione ha alte probabilità di essere una sincope.

In caso di risposta negativa ad una o più domande occorre, prima di continuare oltre, procedere all'esclusione delle altre principali forme di TLoC.

Le pietre miliari della valutazione iniziale in un paziente con sincope sono tre: i) anamnesi scrupolosa; ii) esame obiettivo; iii) elettrocardiogramma (ECG).

Nella maggior parte dei pazienti, la causa della sincope può essere determinata, con grande precisione, da un'attenta anamnesi e da un esame obiettivo accurato, anche se il meccanismo di sincope rimane inspiegata nel 40% dei casi di sincope.

Il processo di valutazione della storia, l'esame obiettivo e l'ECG dovrebbero, poi, includere la valutazione della lista di farmaci assunti dal paziente, specie degli antiaritmici di classe IA e IC.

Vari aspetti della storia possono essere d'aiuto per stabilire la diagnosi.

Le osservazioni che vengono riferite da eventuali persone presenti all'evento sono importanti. Gli episodi di sincope neurogena sono tipicamente associati ad astenia o debolezza al termine dell'episodio, mentre l'assenza di un prodromo è coerente con un'aritmia cardiaca o, meno comunemente, con malattie neurodegenerative centrali con insufficienza autonoma, come la malattia di Parkinson.

Aura premonitrice, confusione post-critica e segni e/o sintomi focali suggeriscono una causa neurologica. Attacchi ischemici transitori raramente provocano sincope. Tuttavia, i pazienti con insufficienza dell'arteria basilare o con stenosi critica carotidea bilaterale possono andare incontro ad episodio sincopale, che, di solito, è associato a sintomi neurologici focali. Una storia di infarto miocardico, con o senza disfunzione ventricolare sinistra o cardiopatia congenita, sollevano la possibilità di aritmie ventricolari.

Una storia di trauma cranico in una persona più giovane, senza malattia cardiaca sottostante, può suggerire un'origine neurologica, mentre sincope che insorgono dopo movimenti rotatori del collo, in particolare negli anziani, orientano per una condizione di ipersensibilità del seno carotideo.

Al paziente dovrebbe essere chiesto se vi è una storia familiare positiva per morte cardiaca improvvisa (MCI). La storia è utile anche per identificare eventuali fattori scatenanti come, ad esempio, l'aggiunta di un nuovo farmaco, in particolare un agente antiaritmico o antiipertensivo. Negli anziani, farmaci fenotiazinici e triciclici, per esempio, predispongono ad OH.

Punti principali dell'indagine anamnestica

I punti principali dell'indagine anamnestica sono:

- Chiedere alla persona che ha avuto l'evento e/o ad eventuali testimoni per avere la descrizione di quello che è successo prima, durante e dopo l'evento, provando, anche, a contattare telefonicamente eventuali testimoni all'evento, se non presenti durante la valutazione clinica.
- Porre domande sulle circostanze immediatamente precedenti l'attacco: posizione del paziente, attività svolta, presenza di fattori predisponenti.
- Porre domande sulla fase incipiente dell'episodio: presenza di nausea, vomito, palpitazioni.
- Porre domande sulla dinamica dell'episodio: modalità di caduta a terra, cambiamenti del colorito cutaneo, durata della PdC, cambiamenti del respiro, morsus, movimenti particolari del corpo (durata, tipologia e relazione con la caduta a terra).
- Porre domande sulla fase di risoluzione dell'episodio: nausea, vomito, sensazione di caldo o freddo, sudorazione, confusione mentale, stanchezza muscolare, alterazioni del colorito cutaneo, eventuali lesioni riportate nella caduta, dolore toracico, cardiopalmo, perdita di feci o urine.
- Porre domande sull'anamnesi familiare e personale remota: storia di morte improvvisa, cardiopatie pregresse o note, disturbi metabolici, assunzione di farmaci; in caso di precedenti episodi analoghi informazioni circa il primo episodio e il numero/caratteristiche dei successivi sino al momento attuale.

La valutazione deve consistere in un esame obiettivo generale accurato, in tutte le sue parti, compresa la ricerca delle differenti tipologie di intolleranza ortostatica.

La misurazione manuale intermittente della PA, in posizione supina e ortostatica per 3 minuti, è indicato come approccio iniziale in presenza di sospetta OH. Il test è da considerarsi positivo quanto si registra: un crollo della pressione sistolica in ortostatismo ≥ 20 mmHg (o della diastolica ≥ 10 mmHg) o una discesa della sistolica sotto i 90 mmHg. Questa indagine rapida ed economica è essenziale sia per l'orientamento eziologico sia per la stratificazione del rischio (vedi oltre).

L'ECG verrà descritto in seguito in dettaglio.

In alcuni casi il solo ABC è in grado di definire la causa della sincope; talvolta, però, questo procedimento non consente di giungere a una diagnosi di certezza suggerendo pertanto l'esecuzione di indagini aggiuntive, da vagliare caso per caso: i) massaggio del seno carotideo (MSC) (pazienti con età superiore ai 40 anni); ii) ecocardiogramma (se pregresse cardiopatie o danno strutturale cardiaco noto, se elementi di sospetto per sincope secondaria a cause cardiovascolari); iii) valutazione ECGrafica prolungata (se sospetto di causa aritmica); iv) valutazione di secondo livello della tolleranza ortostatica (se sincope occorsa

in posizione ortostatica o concreto sospetto di alterazioni del baroriflesso); v) accertamenti di tipo neurologico e/o esami ematochimici (solamente indicati in caso di episodio di TLoC di origine non sincopale).

La terza fase della valutazione iniziale della sincope è mirata alla determinazione del rischio e la conseguente necessità stringente di cure e/o accertamenti da svolgersi in regime di ospedalizzazione.

I criteri di valutazione del rischio a breve termine, in base ai quali andrebbe valutata la necessità di ospedalizzazione per osservazione e/o esecuzione di procedure diagnostico-terapeutiche sono così riassumibili:

- Presenza di patologia coronarica o cardiaca strutturale: i) instabilità emodinamica; ii) storia di cardiopatia; iii) ridotta frazione di eiezione (FE) del ventricolo sinistro; iv) cardiopatia ischemica cronica.
- Elementi clinici ed ECGrafici suggestivi per sincope di tipo aritmico: i) occorrenza di sincope durante l'esercizio fisico o in posizione supina; ii) cardiopalmo associato all'episodio; iii) familiarità per MCI; iv) evidenza di TV non sostenuta nel contesto dell'episodio; v) evidenza di blocco bifascicolare: blocco di branca sinistra (BBS) o blocco di branca destra (BBD) + emiblocco anteriore/posteriore sinistro; altre anomalie della conduzione intraventricolare con durata del QRS superiore a 120 ms; vi) bradicardia sinusale (< 50 bpm) o blocco atrio-ventricolare di primo tipo in paziente senza particolare allenamento fisico e/o in assenza di terapia cronotropica negativa; vii) evidenza di preeccitazione ventricolare; viii) evidenza di anomalie dell'intervallo QT; ix) BBD con sopraelevazione del tratto ST nelle prime derivazioni precordiali (pattern da sindrome di Brugada); x) onde T negative nelle derivazioni precordiali destre, onde epsilon o potenziali ventricolari sinistri tardivi sospetti per displasia ARVD/C.
- Rilevanti comorbidità: i) anemia severa (ematocrito < 30); ii) disturbi elettrolitici; iii) malattie cardiovascolari; iv) dispnea; v) ipertensione arteriosa.

Fattori di rischio maggiori e minori

I fattori di rischio *maggiori* e *minori* sono:

- Fattori di rischio maggiori (se presente almeno uno, necessità di urgente valutazione cardiologica di secondo livello): i) anomalie ECGrafiche (bradiaritmie e tachicardie di qualunque tipo, alterazioni di conduzione, segni di ischemia in atto o pregressa); ii) storia di patologia cardiaca; iii) ipotensione; iv) danno miocardico (sia pregresso che attuale).
- Fattori di rischio minori (se presenza di uno o più dei seguenti, il paziente potrebbe giovare di una valutazione cardiologica urgente di secondo livello): i) età superiore a 60 anni; ii) dispnea; iii) anemia; iv) comorbidità cardiovascolari; v) storia familiare di morte improvvisa in giovane età; vi) condizioni particolari (occorrenza di sincope in posizione su-

pina o durante esercizio fisico, assenza completa di prodromi).

La Tabella 2 riassume le caratteristiche cliniche che possono suggerire la diagnosi al momento della valutazione iniziale.

Approccio diagnostico alla sincope cardiogena

Elettrocardiogramma

L'ECG¹³ è un esame di facile applicabilità che deve essere eseguito nella valutazione iniziale di un paziente con sincope. Può fornire importanti informazioni riguardo il ritmo e la conduzione atrioventricolare (AV). Una bradicardia sinusale, un intervallo PR prolungato o un blocco di branca (BB) aumentano la possibilità che sia presente una malattia del nodo del seno sintomatica o un blocco atrioventricolare (BAV) completo intermittente.

L'identificazione di un'onda delta significativa nella presenza di una via accessoria può condurre alla diagnosi della sindrome di Wolff-Parkinson-White. Pos-

sono essere identificate malattie genetiche dei canali cardiaci quali la sindrome da QT lungo (LQTS) e la sindrome di Brugada, responsabili di eventi sincopali e di aritmie ventricolari mortali. Battiti ectopici ventricolari o TV non sostenuta in un paziente con una cardiopatia sottostante conducono ad un'origine aritmica della sincope.

Di seguito i rilievi ECGgrafici suggestivi di sincope aritmica:² i) blocco bifascicolare (definito da un BBS o BBD associato a blocco fascicolare anteriore o posteriore sinistro); ii) altre turbe della conduzione intraventricolare (QRS $\geq 0,12$ s); iii) BAV di secondo grado tipo Mobitz I; iv) bradicardia sinusale asintomatica inappropriata (< 50 b/min), blocco seno atriale; v) pause sinusali ≥ 3 s in assenza di somministrazione di farmaci cronotropi negativi; vi) onde Q suggestive di infarto miocardico; vii) TV non sostenuta; viii) complesso QRS preecitato; ix) intervallo QT lungo o breve ripolarizzazione precoce; x) morfologia tipo BBD con soprasslivellamento del tratto ST nelle derivazioni V1-V3 (sindrome di Brugada); xi) onde T negative nelle derivazioni precordiali destre, onde

Tabella 2. Caratteristiche cliniche che possono suggerire la diagnosi al momento della valutazione iniziale.

Sincope neuro-mediata

- Assenza di cardiopatia
- Lunga storia di sincopi ricorrenti
- Episodio in concomitanza della percezione inaspettata di suoni, immagini, odori o sensazioni dolorose
- Episodio dopo prolungato ortostatismo in ambiente caldo e/o affollato
- Nausea e vomito associati alla sincope
- Occorrenza durante il pasto o in fase postprandiale
- Concomitanza con rotazione del capo o con pressione carotidea (rasatura, allacciatura del collo della camicia)
- Dopo sforzo

Sincope da ipotensione ortostatica

- Episodio dopo assunzione della posizione ortostatica
- Relazione temporale con inizio o cambio della posologia di farmaci antipertensivi o inducenti ipotensione
- Episodio dopo prolungata permanenza in posizione ortostatica, specie in ambienti caldi e affollati
- Presenza di disautonomie o Parkinson in anamnesi
- Episodio in posizione ortostatica dopo sforzo

Sincope da causa cardiovascolare

- Presenza di patologia strutturale cardiaca definita
- Storia familiare di morte improvvisa senza causa identificata o di patologia dei canali ionici
- Episodio sincopale durante sforzo o in posizione supina
- Anomalie elettrocardiografiche
- Improvvisa insorgenza di cardiopalmo immediatamente seguito dell'episodio sincopale
- Segni elettrocardiografici suggestivi per sincope di tipo aritmico
 - Blocchi bifascicolari (BBS o BBD+EAS/EPS)
 - Altre anomalie di conduzione intraventricolare (QRS > 120 ms)
 - BAV di tipo II tipo Mobitz I
 - Bradicardia asintomatica o inappropriata (< 50 bpm), blocco seno-atriale o pause sinusali ≥ 3 in assenza di assunzione concomitante di farmaci cronotropi negativi
 - Tachicardia ventricolare non sostenuta
 - Preecitazione ventricolare
 - Intervallo QT prolungato o ridotto
 - Ripolarizzazione precoce
 - Blocco di branca destra con elevazione del tratto ST nelle prime derivazioni precordiali (pattern suggestivo di sindrome di Brugada)
 - Onde Q suggestive di necrosi miocardica
 - Onde T negative nelle derivazioni precordiali destre, onde epsilon e potenziali ventricolari sinistri tardivi suggestivi di displasia aritmogena del ventricolo destro

Tradotta e modificata da Task Force for the Diagnosis and Management of Syncope et al., 2009.²

epsilon e potenziali tardivi ventricolari suggestivi di cardiomiopatia ARVD/C.

Monitoraggio elettrocardiografico

Se si rilevano alterazioni all'ECG standard può essere utile, a giudizio del medico, un monitoraggio elettrocardiografico delle 24 ore o più per identificare eventuali bradi e tachiaritmie intermittenti.

Nel caso di ECG nella norma e ulteriori esami non diagnostici, può essere utile il monitoraggio elettrocardiografico per ricercare anche l'origine aritmica.

È stato osservato che nei pazienti di età >40 anni, con recidive sincopali, senza cardiopatia strutturale significativa ed ECG normale viene riscontrata un'aritmia, solitamente asistolia, nel 50% dei casi.²

Nei casi di sincope riflessa il monitoraggio può non essere necessario.

Oggi sono disponibili diversi sistemi di monitoraggio dell'ECG: il monitoraggio Holter convenzionale, il monitoraggio intraospedaliero, il monitoraggio con dispositivi di registrazione degli eventi o con loop recorder esterno o impiantabile e la telemetria remota (domiciliare).²

Il gold standard per la diagnosi di sincope è rappresentato dalla dimostrazione di una correlazione tra la sintomatologia e un'aritmia documentata.² La durata e la tecnologia del monitoraggio dovrebbe essere scelta in base al rischio e al tasso previsto di recidiva della sincope.¹⁴

Il *monitoraggio intraospedaliero* (al letto del paziente o mediante telemetria) è richiesto solo in caso di elevato rischio di aritmie minacciose.²

Il *monitoraggio Holter* è indicato in quei pazienti con frequenti episodi sincopali o pre-sincopali (≥ 1 per settimana).¹⁴

Raccomandazioni: monitoraggio elettrocardiografico

Indicazioni

- Il monitoraggio ECGrafico² è indicato nei pazienti con caratteristiche cliniche ed ECGrafiche suggestive di sincope aritmica. La durata (e la tecnica) del monitoraggio deve essere stabilita in base al rischio e al tasso previsto di recidiva sincopale. *Classe della raccomandazione I, livello di evidenza B.*
- Il monitoraggio intraospedaliero immediato (al letto del paziente o tramite telemetria) è indicato nei pazienti ad alto rischio. *Classe della raccomandazione I, livello di evidenza C.*
- Il monitoraggio Holter è indicato nei pazienti con episodi sincopali molto frequenti o presincope (≥ 1 a settimana). *Classe della raccomandazione I, livello di evidenza B.*
- Il loop recorder impiantabile (ILR) è indicato: i) nella fase iniziale di valutazione in pazienti con sincope ricorrente di eziologia indeterminata, che

non presentano nessuno dei criteri di alto rischio ed hanno un'elevata probabilità di sviluppare recidive entro il periodo di longevità del dispositivo; classe della raccomandazione I, livello di evidenza B; ii) nei pazienti ad alto rischio nei quali una valutazione completa non abbia evidenziato la causa della sincope, né indirizzato ad un particolare trattamento; classe della raccomandazione I, livello di evidenza B; iii) L'ILR deve essere preso in considerazione per verificare l'effettivo contributo della bradicardia prima di procedere alla stimolazione cardiaca in pazienti con sincope riflessa certa o sospetta che presentano episodi sincopali frequenti o traumatici; classe della raccomandazione IIa, livello di evidenza B; iv) Il loop recorder esterno deve essere preso in considerazione in pazienti con intervalli intercritici ≤ 4 settimane. *Classe della raccomandazione IIa, livello di evidenza B.*

Criteri diagnostici

- Il monitoraggio ECGrafico è diagnostico quando si riscontra una correlazione tra la sincope ed un'aritmia (bradi- o tachiaritmia). *Classe della raccomandazione I, livello di evidenza B.*
- In mancanza di una tale correlazione, il monitoraggio ECGrafico è diagnostico quando si riscontra BAV di secondo grado tipo Mobitz II o di terzo grado, pause ventricolari >3 s (con la possibile eccezione di soggetti giovani allenati, durante il sonno, pazienti in trattamento, terapia per il controllo della frequenza cardiaca in corso di fibrillazione atriale), prolungata TSV o TV. L'assenza di aritmie durante la sincope esclude una sincope aritmica. *Classe della raccomandazione I, livello di evidenza C.*
- La documentazione ECGrafica di presincope in assenza di aritmie di rilievo non costituisce un accurato surrogato della sincope. *Classe della raccomandazione III, livello di evidenza C.*
- Le aritmie asintomatiche (ad eccezione di quelle elencate sopra) non costituiscono un accurato surrogato della sincope. *Classe della raccomandazione III, livello di evidenza C.*
- La bradicardia sinusale (in assenza di sincope) non costituisce un accurato surrogato della sincope. *Classe della raccomandazione III, livello di evidenza C.*

Malattie genetiche dei canali cardiaci

Tali patologie possono causare sincope e morte improvvisa da aritmie ventricolari in assenza di cardiopatie strutturali.¹³

Le due patologie prevalenti sono LQTS e la sindrome di Brugada. La diagnosi di entrambe le patologie si basa su un'accurata anamnesi familiare e sull'analisi dell'ECG.

Sindrome da QT lungo

È caratterizzata dall'allungamento dell'intervallo QT con un $QTc > 450$ ms. Un difetto genetico in entrambi i canali cardiaci del potassio (LQT1 e LQT2) e del sodio (LQT3) crea un ritardo nella ripolarizzazione ventricolare e quindi un allungamento del QT. Tale difetto ha, generalmente, una trasmissione autosomica dominante a penetranza variabile. Il rischio di eventi cardiaci dipende dallo specifico difetto genetico, dal genere e dall'età, mentre il fattore di rischio principale è il grado di allungamento del QT.

L'episodio sincopale in un paziente con LQTS è un evento infausto in quanto è presumibilmente secondario ad una TV polimorfa con torsione di punta regredita spontaneamente.

Opzioni di trattamento comprendono β -bloccanti e defibrillatori impiantabili, astensione da intensi esercizi fisici e sport agonistici ed evitare farmaci che allungano il QT.

Sindrome di Brugada

Malattia genetica dei canali cardiaci del sodio che determina un soprasslivellamento del tratto ST nelle derivazioni precordiali anteriori V_1 e V_2 e suscettibilità alla TV polimorfa. I reperti ECGrafici sono diagnostici, ma possono essere intermittenti, cambiare nel tempo o essere presenti solo dopo test provocativi. Pazienti con sindrome di Brugada che hanno un episodio sincopale hanno un rischio di MCI a 2 anni di circa il 30%: da ciò la raccomandazione ad impianto di defibrillatore.

Studio elettrofisiologico

L'efficacia diagnostica dello studio elettrofisiologico (SEF) nel determinare la causa della sincope è strettamente dipendente dal grado di sospetto per la presenza dell'anomalia ricercata (probabilità pre-test), nonché dal tipo di protocollo utilizzato.²

È un esame diagnostico prevalentemente quando è presente una cardiopatia strutturale.

Inoltre, l'importanza del SEF quale strumento diagnostico è andata via via scemando in seguito all'introduzione, negli ultimi anni, di efficaci metodi non invasivi, come il monitoraggio prolungato, che hanno dimostrato di avere un potere diagnostico più elevato.

Nei pazienti con frazione d'eiezione severamente depressa non trova più indicazione, poiché in questi casi vi è ormai unanime accordo circa la necessità di procedere all'impianto di un defibrillatore *cardioverter* (ICD) indipendentemente dal meccanismo alla base della sincope.

Nella pratica clinica, i dati di alcuni registri mostrano che, oggigiorno, solamente il 2% circa dei pazienti con sincope inspiegata viene indirizzato dal cardiologo al SEF.²

Comunque questo test è ancora utile per porre diagnosi in particolari situazioni cliniche, che sono riportate qui di seguito.

Sospetta bradicardia intermittente

La probabilità pre-test di una bradicardia² correlata alla sincope è relativamente elevata in presenza di bradicardia sinusale asintomatica (< 50 b/min) o di blocco senoatriale, generalmente documentati all'ECG a 12 derivazioni o tramite monitoraggio ECGrafico.

Sincope nei pazienti con blocco di branca

I pazienti con BB² hanno un rischio più elevato di sviluppare un blocco AV di grado avanzato.

Il rischio di blocco AV in questi pazienti è determinato da 2 fattori: una storia di sincope e un allungamento dell'intervallo His-ventricolo (HV) (tempo di conduzione dal fascio di His al ventricolo).

Ad un *follow-up* di 42 mesi, il rischio di sviluppare un blocco AV è aumentato dal 2% nei pazienti senza storia di sincope al 17% in quelli con sincope. Il tasso di progressione verso il blocco AV è stato rispettivamente del 4, 12 e 24% nei pazienti con intervallo HV < 55 ms (normale), ≥ 70 ms e ≥ 100 ms.

Lo sviluppo di blocco intra- o sotto-hissiano durante pacing atriale incrementale è fortemente predittivo di blocco AV incombente ma, di contro, ha una bassa sensibilità. L'induzione di blocco intra- o sotto-hissiano mediante test provocativo con farmaci antiaritmici di classe I è predittiva del successivo sviluppo di blocco AV spontaneo con una sensibilità più elevata.

Resta da definire il valore prognostico di un intervallo HV prolungato per effetto farmacologico fino a valori ≥ 120 ms, senza induzione di blocco AV. D'altro canto, circa un terzo dei pazienti con SEF negativo e sottoposti ad impianto di ILR sviluppa blocco AV intermittente o permanente durante il *follow-up*.

Ne consegue che il SEF ha una bassa sensibilità e specificità.

Né la sincope né un intervallo HV prolungato sono risultati associati ad un rischio più elevato di morte e la terapia con pacemaker (Pm) non ha determinato alcuna riduzione del rischio.

In conclusione, un intervallo HV prolungato o l'induzione di blocco AV mediante pacing o stress farmacologico identifica un gruppo di pazienti a più elevato rischio di sviluppare un blocco AV durante il *follow-up*, ma il mancato riscontro di anomalie non esclude lo sviluppo di blocco AV.

Sospetto di tachicardia

Il SEF è indicato anche quando si sospetta una TSV (sincope preceduta da palpitazioni) per valutare il meccanismo alla base della TSV e la possibilità di intervento curativo di ablazione transcateretere.

Nei pazienti con pregresso infarto miocardico e FE conservata, l'induzione di TV monomorfa sostenuta è fortemente predittiva della causa di sincope, mentre l'induzione di fibrillazione ventricolare è ritenuta un rilievo non specifico.²

La mancata induzione di aritmie ventricolari identifica un gruppo di pazienti a minor rischio di sincope aritmica.²

Nei pazienti con sincope e sospetta sindrome di Brugada, il ruolo del SEF e dei test provocativi con farmaci antiaritmici di classe I è controverso.²

Raccomandazioni: studio elettrofisiologico

Indicazioni

- In pazienti con cardiopatia ischemica, il SEF² è indicato quando la valutazione iniziale è suggestiva di una causa aritmica della sincope a meno che non sia stata già posta indicazione all'impianto di ICD. *Classe della raccomandazione, I, livello di evidenza B.*
- In pazienti con BB, il SEF deve essere preso in considerazione quando i test non invasivi non hanno consentito di porre la diagnosi. *Classe della raccomandazione, IIa, livello di evidenza B.*
- In pazienti con sincope preceduta dalla comparsa improvvisa di palpitazioni di breve durata, il SEF può essere eseguito quando gli altri test non invasivi non hanno consentito di porre la diagnosi. *Classe della raccomandazione, IIb, livello di evidenza B.*
- In pazienti con sindrome di Brugada, cardiomiopatia aritmogena del ventricolo destro (ARVC) e cardiomiopatia ipertrofica, il SEF può essere eseguito in casi selezionati. *Classe della raccomandazione, IIb, livello di evidenza C.*
- In pazienti con attività lavorativa ad alto rischio, nei quali deve essere compiuto ogni tentativo per escludere una causa cardiaca della sincope, il SEF può essere eseguito in casi selezionati. *Classe della raccomandazione, IIb, livello di evidenza C.*
- Il SEF non è raccomandato nei pazienti con ECG normale che non presentano coronaropatia e palpitazioni. *Classe della raccomandazione, III, livello di evidenza B.*

Criteri diagnostici

- Il SEF è diagnostico e non sono necessarie ulteriori indagini nei seguenti casi: i) bradicardia sinusale e prolungato tempo di recupero del nodo del seno corretto (>525 ms); classe della raccomandazione, I, livello di evidenza B; ii) BB associato sia ad un intervallo HV ≥ 100 ms in condizioni basali sia a blocco di secondo o terzo grado a livello del sistema His-Purkinje documentati durante pacing atriale incrementale o mediante test provocativo farmacologico; classe della raccomandazione, I, livello di evidenza B; iii) Induzione di TV monomorfa sostenuta

in pazienti con pregresso infarto miocardico; classe della raccomandazione, I, livello di evidenza B; iv) Induzione di TSV ad alta frequenza che riproduce i sintomi ipotensivi o spontanei; classe della raccomandazione, I, livello di evidenza B; v) Un intervallo HV compreso tra 70 e 100 ms deve essere considerato diagnostico. *Classe della raccomandazione, IIa, livello di evidenza B.*

- L'induzione di TV polimorfa o fibrillazione ventricolare in pazienti con sindrome di Brugada e ARVC così come in pazienti rianimati da un arresto cardiaco può essere considerata diagnostica. *Classe della raccomandazione, IIb, livello di evidenza B.*
- L'induzione di TV polimorfa o fibrillazione ventricolare in pazienti con cardiomiopatia ischemica o dilatativa non può essere considerata un rilievo diagnostico. *Classe della raccomandazione, III, livello di evidenza B.*

Ecocardiografia

L'ecocardiografia con valutazione dei parametri emodinamici funzionali e strutturali rappresenta una metodica fondamentale per diagnosticare la presenza di cardiopatia strutturale e riveste un ruolo rilevante nella stratificazione del rischio in base ai valori di FE.²

Documentare la presenza di cardiopatia strutturale non significa aver trovato la causa della sincope per cui spesso sarà, però, necessario eseguire ulteriori indagini.

L'ecocardiografia è in grado di identificare il meccanismo causale della sincope solamente in un ristretto numero di pazienti nei quali non occorre eseguire ulteriori indagini (ad es. stenosi aortica, mixoma atriale, tamponamento cardiaco, ecc.).²

L'esame ecocardiografico, inoltre, è utilissimo per porre un forte sospetto di embolia polmonare valutando la PA polmonare, la dilatazione del ventricolo destro e l'insufficienza tricuspidalica. La causa più comune di morte improvvisa negli atleti è la cardiomiopatia ipertrofica che può essere documentata dall'esame ecocardiografico.¹³

La seconda causa più comune di morte improvvisa nei giovani è la presenza di anomalie delle arterie coronariche. Nei giovani e negli individui magri gli osti coronarici possono essere identificati dall'ecocardiografia transtoracica e, se non è possibile visualizzarli, si potrà ricorrere all'ecocardiografia transesofagea, alla risonanza magnetica (RM) cardiaca o all'angiografia computerizzata (TAC) delle coronarie.¹³

Raccomandazioni: ecocardiografia

Indicazioni

- L'ecocardiografia² è indicata per porre diagnosi e per la stratificazione del rischio nei pazienti con sospetto di cardiopatia strutturale. *Classe della raccomandazione, I, livello di evidenza B.*

Criteria diagnostici

- L'ecocardiografia da sola è diagnostica della causa di sincope in presenza di stenosi aortica severa, trombi o tumori intracardiaci ostruttivi, tamponamento cardiaco, dissezione aortica e anomalie coronariche congenite. *Classe della raccomandazione, I, livello di evidenza B.*

Sincope in paziente con malattia coronarica

I pazienti con malattia coronarica potrebbero avere ricorrenti episodi di ischemia e aritmia come bradicardia e tachicardia.¹³

Il rischio di morte in un paziente con sincope e coronaropatia è direttamente proporzionale alla riduzione della funzione sistolica.¹³ L'obiettivo principale in tali pazienti è, pertanto, di stabilire il potenziale rischio di morte valutando gli episodi di ischemia transitoria, la loro estensione e l'eventuale necrosi conseguente, la cardiopatia sottostante e gli episodi aritmici.

In questi casi è fondamentale l'utilizzo dell'ecocardiografia e del monitoraggio ECGrafico.

Da non dimenticare l'esame angiografico delle coronarie, fondamentale per definire le lesioni dell'artero coronarico.

Cardiomiopatia dilatativa non ischemica

La sincope è associata ad aumentata mortalità nei pazienti con cardiomiopatia dilatativa non ischemica. L'alta mortalità è facilmente spiegabile dal fatto che le sincopi in tale patologia sono spesso causate da episodi autolimitantisi di TV che altre volte portano all'arresto cardiaco.¹³

La diagnosi differenziale della sincope in tale cardiomiopatia include bradicardia, tachicardia, OH ed embolia polmonare.¹³

In questi pazienti è utilissimo l'ecocardiogramma che permette di documentare la gravità della cardiopatia e il monitoraggio ECGrafico per documentare gli episodi aritmici e correlarli agli episodi sincopali.

Cardiomiopatia ipertrofica

La cardiomiopatia ipertrofica è una patologia congenita relativamente frequente (1:500 individui). La diagnosi è confermata dall'ecocardiogramma che rivela un ventricolo destro ipertrofico non dilatato in assenza di altre cause di ipertrofia.¹³

Essa è un'importante causa di morte improvvisa soprattutto nei giovani.

L'episodio sincopale è il principale fattore di rischio per morte improvvisa, principalmente se si ripete o avviene durante lo sforzo fisico.¹³

Esistono vari meccanismi responsabili della sincope nella cardiomiopatia ipertrofica: aritmie ventricolari autolimitanti, aritmie sopraventricolari, gravi ostruzioni del tratto di efflusso, bradiaritmie, caduta della PA durante l'esercizio fisico e, infine, la sincope neuro cardiogena.

Nel sospetto di sincope da cardiomiopatia ipertrofica, oltre l'esame ecocardiografico, trova impiego il monitoraggio ECGrafico per documentare gli episodi aritmici.

Nei pazienti affetti da tale cardiopatia è necessaria la stratificazione del rischio per morte improvvisa. Oltre la sincope ci sono altri fattori di rischio quali storia familiare di morte improvvisa, frequenti episodi di TV non sostenuta e ipertrofia marcata.¹³

Il SEF gioca un minimo ruolo nella stratificazione di questo rischio.¹³

Mutazioni genetiche specifiche sono state associate ad un alto rischio di MCI, comunque l'utilizzo del genotipo per la stratificazione del rischio non è di facile applicabilità.¹³

Displasia/cardiomiopatia aritmogena del ventricolo destro

La displasia/cardiomiopatia ARVD/C¹³ è caratterizzata da TV e anomalie morfologiche del ventricolo destro causate dalla sostituzione dei miociti con tessuto adiposo o fibrotico.

La diagnosi si basa su criteri di consenso che riguardano aspetti strutturali, funzionali ed elettrocardiografici.

Oltre il 20% di morti cardiache improvvise in pazienti <35 anni sono secondarie a ARVD/C.

La morte improvvisa può essere la prima manifestazione di tale patologia, ma alcuni pazienti possono presentarsi con frequenti battiti ventricolari prematuri, sincope o TV sostenuta con BBS. La sincope è considerata una manifestazione infausta in tale patologia.

Altre metodiche di imaging

L'ecocardiografia transesofagea, la tomografia computerizzata e la risonanza magnetica possono essere utilizzate in casi selezionati come² dissezione aortica associata ad ematoma, embolia polmonare, masse cardiache, patologie del miocardio e del pericardio, anomalie coronariche congenite.

Test da sforzo

La sincope indotta dall'esercizio fisico è rara. Il test da sforzo² deve essere eseguito nei pazienti che hanno avuto un evento sincopale durante o subito dopo uno sforzo. Sia durante il test che nella fase di recupero è necessario un accurato monitoraggio ECGrafico e pres-

sorio, dato che la sincope può verificarsi sia durante che immediatamente dopo l'esercizio. Queste due situazioni devono essere valutate separatamente in quanto la sincope che si verifica durante l'esercizio può essere imputabile ad una causa cardiaca come un blocco AV indotto dalla tachicardia dall'esercizio, mentre la sincope che si verifica post-esercizio è quasi sempre dovuta ad un meccanismo neuromediato.

Raccomandazioni: test da sforzo

Indicazioni

- Il test da sforzo² è indicato nei pazienti con sincope insorta durante o subito dopo esercizio. *Classe della raccomandazione, I, livello di evidenza C.*

Criteri diagnostici

- Il test da sforzo è diagnostico quando induce sincope durante o subito dopo esercizio in presenza di alterazioni ECGrafiche od ipotensione severa. *Classe della raccomandazione, I, livello di evidenza C.*
- Il test da sforzo è diagnostico quando induce durante esercizio BAV di secondo grado tipo Mobitz II o di terzo grado, anche in assenza di episodio sincope. *Classe della raccomandazione, I, livello di evidenza C.*

Approccio diagnostico alla sincope non cardiogena

Qualora, durante la valutazione iniziale, emerga il sospetto di una patologia sottostante che possa determinare una sincope occorre effettuare gli accertamenti rilevanti e il controllo di tutti i parametri vitali quali la PA in clino e ortostatismo per identificare un'OH, la frequenza cardiaca, la saturazione periferica di ossigeno, la glicemia (al fine di escludere un'ipoglicemia) in tutti i pazienti, nonché determinare i valori di emoglobina (se si sospetta anemia o sanguinamento).¹⁴

Ci sono evidenze limitate per quanto concerne l'utilizzo di altri test e quindi un esame emocromocitometrico, esami ematochimici, test di gravidanza ed altri esami di laboratorio devono essere eseguiti solo se ritenuti appropriati in relazione alla storia clinica e all'esame fisico. Test specifici, come ad esempio gli esami tossicologici, i markers e gli enzimi cardiaci devono essere eseguiti solo se pertinenti in relazione alla storia clinica e dall'esame fisico. Altri studi potenzialmente diagnostici includono TAC, RM, stress test e gli studi elettrofisiologici. Questi ultimi non sono parte della valutazione iniziale di routine nel paziente con sincope, ma devono essere eseguite solo quando indicato in relazione al singolo paziente e alla sua sintomatologia.¹⁵

Certamente, l'iter diagnostico previsto per i pazienti con diagnosi suggestiva di sincope neurome-

diata (NMS) deve essere seguito anche in assenza di segni e/o sintomi suggestivi e qualora i test eseguiti nel sospetto di sincope cardiogena risultino negativi che, in assenza di altre indicazioni, rimane la causa più frequente di sincope.

Criteri diagnostici per la valutazione iniziale della sincope non cardiogena

- La sincope vaso vagale viene diagnosticata se la PdC è avvenuta in presenza di stress emotivi o ortostatici e associata a prodromi tipici. *Classe della raccomandazione, I, livello di evidenza C.*
- La sincope situazionale è diagnosticata se la PdC avviene durante o immediatamente dopo specifici trigger. *Classe della raccomandazione, I, livello di evidenza C.*
- La sincope ortostatica è diagnosticata quando questa avvenga dopo essersi alzati e venga documentata OH. *Classe della raccomandazione, I, livello di evidenza C.*

Massaggio del seno carotideo

L'esercizio di una pressione al sito di biforcazione della carotide comune determina un rallentamento della frequenza cardiaca e una riduzione della PA. In alcuni individui questo riflesso scatenato da un MSC determina una risposta anomala.

Una pausa sistolica di tre secondi o una riduzione della PA di 50 mmHg viene definita ipersensibilità del seno carotideo.²

Quando associata a sincopi spontanee l'ipersensibilità del seno carotideo viene definita sindrome del seno carotideo. La diagnosi di sindrome del seno carotideo richiede la riproducibilità del sintomo durante dieci secondi di MSC destro e sinistro supino e eretto, sotto monitoraggio continuo della frequenza cardiaca e periodico della PA permettendo una migliore valutazione della componente vasodepressiva. In circa il 30% dei pazienti una risposta anomala è presente solo in ortostatismo.²

Bisogna ricordare che un riscontro di ipersensibilità del seno carotideo è abbastanza comune negli uomini anziani e che una sindrome del seno carotideo è eccezionale nei pazienti con meno di quarant'anni.²

Raccomandazioni

Indicazioni

- Il MSC è indicato nei pazienti con più di 40 anni con sincope a eziologia indeterminata dopo la valutazione iniziale. *Classe della raccomandazione, I, livello di evidenza B.*¹⁶
- Il MSC dovrebbe essere evitato nei pazienti con pregresso TIA o Stroke nei tre mesi precedenti e nei pazienti con soffio carotideo (tranne se uno studio doppler escluda stenosi significative). *Classe della raccomandazione, III, livello di evidenza C.*

Criteria diagnostici

- Il MSC è diagnostico se la sincope è riprodotta in presenza di asistolia maggiore di 6 secondi o riduzione della PA sistolica maggiore di 50 mmHg. *Classe della raccomandazione, I, livello di evidenza B.*

Ipotensione ortostatica

Cambiamenti nel passaggio dal clinostatismo all'ortostatismo determinano una redistribuzione del sangue dal distretto toracico agli arti inferiori, diminuendo così il ritorno venoso e la gittata cardiaca. In assenza di meccanismi compensatori una caduta della PA può determinare una sincope. Attualmente ci sono due diversi metodi per valutare un difetto di tali meccanismi compensatori.

L'ortostatismo attivo è un test utilizzato per diagnosticare differenti tipi di intolleranza all'ortostatismo. Lo sfigmomanometro è adeguato per test clinici di routine dal momento che è ubiquitario e di semplice utilizzo. I bracciali automatici di misurazione che sono programmati a ripetere le misurazioni quando i valori sono discordanti possono essere svantaggiosi vista la rapida caduta della PA in corso di OH. Con uno sfigmomanometro non possono essere ottenute più di quattro misurazioni al minuto senza ostruzione del circolo venoso al braccio. Qualora vengano richieste misurazioni più frequenti possono essere utilizzati sistemi non invasivi battito a battito di misurazione della pressione sanguigna.²

Raccomandazioni**Indicazioni**

- Sono indicate determinazioni manuali della PA con sfigmomanometro supini e in ortostatismo per tre minuti se alla valutazione iniziale venga sospettata OH. *Classe della raccomandazione, I, livello di evidenza B.*
- Un monitoraggio non invasivo continuo della PA battito a battito può essere utile in casi di dubbio. *Classe della raccomandazione, IIb, livello di evidenza C.*

Criteria diagnostici

- Il test è considerato diagnostico quando vi sia una riduzione della PA sistolica >20 mmHg o della PA diastolica >10 mmHg o una riduzione della PA sistolica <90 mmHg con sintomi; classe della raccomandazione, I, livello di evidenza C.

Tilt table test

Nel passaggio dal clinostatismo all'ortostatismo si verifica, per effetto della gravità, uno spostamento considerevole di sangue dal torace al sistema venoso

situato sotto il diaframma. Si ritiene che l'inadeguatezza di questi meccanismi di compenso giochi un ruolo importante in un gran numero di pazienti affetti da sincope.

Questo rappresenta la base per l'utilizzo del *tilt test* (TT) nella valutazione dei pazienti con sincope.

Esso fu introdotto nel 1986 da Kenny e colleghi e prevedeva una fase passiva di tilting di 60 minuti con inclinazione di 60°; nel 1989 in seguito all'osservazione che l'aggiunta di uno stress farmacologico era in grado di aumentare la specificità del test, Fitzpatrick e Sutton introdussero l'infusione di isoproterenolo durante l'ortostatismo e la durata fu portata a 45 minuti. Nel 1994 fu aggiunta l'infusione endovenosa di nitroglicerina. Dopo numerose variazioni del protocollo, quello più valido sembrava essere il *tilt abbreviato* con una dose di 400 microgrammi di nitroglicerina spray sublinguale somministrata dopo 20 minuti di fase passiva basale. Dai dati derivanti da alcuni studi, in cui è stato utilizzato questo protocollo, la percentuale di risposta positiva è stata del 69% con una specificità del 94%.

Protocolli: i) fase supina precedente il tilt di almeno 5 minuti quando non si effettua incannulazione venosa, di almeno 20 minuti se viene incannulata una vena; ii) fase passiva di un minimo di 20 minuti a un massimo di 45 minuti; iii) uso di isoproterenolo/isoprenalina o di nitroglicerina sublinguale per il potenziamento farmacologico se la fase passiva è stata negativa; iv) durata della fase di potenziamento di 15-20 minuti; v) per l'isoproterenolo, dose incrementale d'infusione da 1 a 3 µg/min per incrementare la frequenza cardiaca media del 20-25%, senza far tornare il paziente in posizione supina; vi) per la nitroglicerina, una dose fissa di 400 µg per via sublinguale mediante spray somministrata in posizione ortostatica.

La fine del test si identifica con l'induzione della sincope o con il completamento della durata programmata, incluso il potenziamento farmacologico. Il test è considerato positivo se si verifica la sincope. In pazienti senza cardiopatia sottostante il *tilt test* può essere considerato diagnostico e non deve essere effettuato alcun altro esame quando viene riprodotta la sincope spontanea. In pazienti con cardiopatia strutturale devono essere escluse aritmie o altre cause cardiache prima di considerare che un *tilt test* positivo indichi una sincope neuro mediata.²

Metodologia: il *tilt test* deve essere eseguito in un ambiente tranquillo, con temperatura confortevole ed illuminazione ridotta al minimo. Per l'esecuzione del test è necessario un lettino inclinabile con escursione da -15 a +90°, dotato di predella e cinghie avvolgenti per il torace e gli arti inferiori allo scopo di facilitare l'assunzione passiva della posizione eretta. Il lettino può essere a comando sia elettrico che manuale, con un tempo di discesa il più rapido possibile, preferibilmente non superiore a 10 secondi. Il grado di costrizione delle

cinghie deve essere ridotto al minimo sufficiente per impedire la caduta dei pazienti dal lettino in caso di sincope. Il ritmo cardiaco deve essere monitorizzato per tutta la durata del test, con possibilità di stampare su carta il tracciato elettrocardiografico. La PA può essere misurata mediante uno sfigmomanometro a cuffia acquisendo almeno una misurazione ogni 5 minuti o più spesso in caso di comparsa dei sintomi. Risulta comunque preferibile il monitoraggio battito-battito con metodica non invasiva, sia di tipo fotoplethismografico che tonometrico. Si ricorda che è indispensabile che il punto di misurazione sia all'altezza del cuore. Gli esami sono eseguiti preferibilmente al mattino per evitare le fisiologiche oscillazioni circadiane del tono neurovegetativo. I pazienti devono essere a digiuno da almeno 12 ore per prevenire il rigurgito di materiale gastrico in caso di sincope. L'assunzione di bevande a base acquosa è, invece, libera fino a 60 minuti prima dell'esame. Se il paziente al momento della sincope spontanea assumeva farmaci cardio o vasoattivi potenzialmente in grado di favorire le reazioni vasovagali è preferibile che il *tilt test* venga eseguito senza sospensione del trattamento, allo scopo di riprodurre le condizioni esistenti al momento dell'evento spontaneo. Il *tilt test* potenziato con nitroglicerina orale rappresenta una metodica sicura, per la quale non sono stati descritti effetti collaterali gravi. Pertanto, al pari del test non potenziato, può essere eseguito da un singolo infermiere professionale/tecnico di cardiologia, purché con esperienza specifica della metodica e con medico immediatamente disponibile. Le informazioni derivate dall'impiego del *tilt test* dimostrano che la reazione vasovagale dura non più di 3 minuti prima di causare perdita di conoscenza. Una diminuzione della PA sistolica ≤ 90 mmHg causa presincope, riconosciuta dal paziente simile a quella spontanea, una diminuzione ≤ 60 mmHg causa sincope.

Sintomi prodromici sono presenti quasi in tutti i casi di sincope indotta durante il *tilt test* che avviene, in media, 1 minuto dopo l'inizio dei sintomi. Durante la fase prodromica la PA cala marcatamente (questo calo di PA, che può anche essere assente almeno all'inizio della fase prodromica). Durante la fase sincopale è frequente una risposta cardioinibitoria di entità variabile da lieve diminuzione della frequenza ad asistolia prolungata che contribuisce alla PdC. Quadri inconsueti comprendono casi di insufficiente risposta cronotropa durante la fase presincopale o di eccessivo aumento della frequenza.²

Il *tilt test*, di solito, non è necessario nei pazienti in cui una sincope riflessa venga già diagnosticata con l'anamnesi e nei pazienti con un singolo o rari episodi tranne condizioni particolari (ad esempio gravi traumi, ansia reattiva all'evento con compromissione della qualità di vita, rischi occupazionali, ecc.).²

Nei pazienti con un alto profilo di rischio per

eventi cardiovascolari o elementi suggestivi per sincope aritmica il *tilt test* è descritto essere utile purché una causa cardiovascolare venga ragionevolmente esclusa con una valutazione adeguata.²

Nei pazienti con PdC associata a movimenti a scatto il *tilt test* si è dimostrato utile nel discriminare la sincope dall'epilessia.²

Il *tilt test* può essere usato, inoltre, nei pazienti con frequenti episodi sincopali e sospetti problemi psichiatrici per indagare una genesi riflessa delle sincopi.²

Raccomandazioni

Metodologia

- È raccomandata una fase supina pre-tilt della durata di almeno 5 min quando non è richiesta l'incannulazione venosa, e di almeno 20 min quando è necessario incannulare una vena. *Classe della raccomandazione, I, livello di evidenza C.*
- È raccomandata un'inclinazione di 60-70°. *Classe della raccomandazione, I, livello di evidenza B.*
- È raccomandata una fase passiva della durata da un minimo di 20 min a un massimo di 45 min. *Classe della raccomandazione, I, livello di evidenza B.*
- Per la nitroglicerina, è raccomandata una dose fissa per via sublinguale di 300-400 mcg da somministrare in posizione eretta. *Classe della raccomandazione, I, livello di evidenza B.*
- Per l'isoproterenolo, è raccomandata l'infusione di dosi incrementali da 1 a 3 mcg/min allo scopo di ottenere un aumento della frequenza cardiaca media del 20-25% circa rispetto ai valori basali. *Classe della raccomandazione, I, livello di evidenza B.*

Indicazioni

- Il *tilt test* è indicato nel caso di episodi sincopali isolati di eziologia indeterminata in situazioni di alto rischio (ad es. in presenza di danno fisico o potenziale rischio traumatico o con implicazioni lavorative) o nel caso di episodi ricorrenti in assenza di cardiopatia organica, o in presenza di cardiopatia organica dopo che siano state escluse eventuali cause cardiache della sincope; classe della raccomandazione, I, livello di evidenza B.
- Il *tilt test* è indicato quando sia di utilità clinica nel determinare la suscettibilità individuale alla sincope riflessa. *Classe della raccomandazione, I, livello di evidenza C.*
- Il *tilt test* deve essere preso in considerazione per differenziare la sincope riflessa da quella da OH. *Classe della raccomandazione, IIa, livello di evidenza C.*
- Il *tilt test* può essere preso in considerazione per differenziare la sincope con convulsioni dall'epilessia. *Classe della raccomandazione, IIb, livello di evidenza C.*
- Il *tilt test* può essere indicato nella valutazione dei

- pazienti con cadute ricorrenti inspiegate. *Classe della raccomandazione, IIB, livello di evidenza C.*
- Il *tilt test* può essere indicato nella valutazione dei pazienti con frequenti episodi sincopali e disturbi psichiatrici. *Classe della raccomandazione, IIB, livello di evidenza C.*
 - Il *tilt test* non è raccomandato per valutare l'efficacia terapeutica. *Classe della raccomandazione, III, livello di evidenza B.*
 - Il *tilt test* con isoproterenolo è controindicato nei pazienti con cardiopatia ischemica. *Classe della raccomandazione, III, livello di evidenza C.*

Criteria diagnostici

- In pazienti senza cardiopatia strutturale, l'induzione di ipotensione/bradicardia riflessa con riproduzione della sincope od OH progressiva (associata o meno a sintomatologia) è diagnostica rispettivamente di sincope riflessa e OH. *Classe della raccomandazione, I, livello di evidenza B.*
- In pazienti senza cardiopatia strutturale, l'induzione di ipotensione/bradicardia riflessa senza riproduzione della sincope può essere diagnostica di sincope riflessa. *Classe della raccomandazione, II, livello di evidenza B.*
- In pazienti con cardiopatia strutturale, prima che la risposta al *tilt test* possa essere considerata positiva, deve essere esclusa la presenza di aritmie o di altre cause cardiache della sincope. *Classe della raccomandazione, II, livello di evidenza C.*
- L'induzione di PdC in assenza di ipotensione e/o bradicardia deve essere ritenuta diagnostica di pseudosincope psicogena. *Classe della raccomandazione, IIA, livello di evidenza C.*
- Nel percorso di diagnosi differenziale delle perdite transitorie di coscienza, la sincope entra in diagnosi differenziale con patologie psichiatriche e neurologiche.
- La consulenza neurologica e gli accertamenti in merito, quali l'EEG, la TAC e/o la RM encefalo, l'ecocolordoppler dei tronchi sovraortici, sono indicati solo nelle perdite di coscienza non sincopali con caratteristiche di patologia neurologica per la presentazione clinica e anamnestiche, in particolare nel sospetto di epilessia (IC)²; è indicata la valutazione neurologica anche qualora si identifichi una sincope da patologia disautonomica sottostante (IC)².
- Il paziente psichiatrico può essere coinvolto in un processo di sincope per causa indipendente dalla patologia di base, come l'impiego di farmaci favorevoli OH o che comportino l'allungamento del QT, o per manifestazioni della patologia di base che simulano la sincope stessa, le cosiddette *sincope funzionali o pseudosincope*. Pertanto è indicata la valutazione specialistica psichiatrica qualora si sospetti una causa funzionale della sincope (evidenza Ic)², fino a ricorrere all'approfon-

dimento con *tilt test*, preferibilmente con concomitante EEG e sotto video monitoraggio (IIB C).²

- Infine, la sincope può riconoscere una *genes multifattoriale*, soprattutto nell'anziano.

Approccio diagnostico alla sincope inspiegata

La comprensione del meccanismo sottostante l'evento sincopale spontaneo rappresenta il gold standard nel percorso diagnostico della sincope.

Come più volte sottolineato, una valutazione iniziale clinico-strumentale ed anamnestiche, puntuale ed accurata, consente di selezionare in modo appropriato i pazienti candidabili ad una vincente e rapida strategia diagnostica.¹⁷

Tuttavia, nonostante un completo ed esaustivo iter diagnostico, circa 30% dei pazienti con TLoC rimane senza diagnosi conclusiva: in tal caso la sincope viene definita, con appropriatezza, inspiegata.¹⁸

Idealmente la diagnosi di sincope si fonda sulla correlazione documentata di un'anomalia durante l'evento stesso, sebbene ciò possa essere raramente possibile con un semplice tracciato ECGgrafico o ancora con la registrazione ECG per 24 ore, per motivi di sporadica frequenza o ricorrenza degli episodi di TLoC.¹⁷

L'*internal loop recorder* (ILR) è un piccolo dispositivo ad impianto sottocutaneo dotato di memoria retrospettiva in grado di conservare la traccia ECGgrafica per prolungati periodi di tempo e con durata di memoria assai prolungata (anche di più anni). Tale device dal peso di circa 17 grammi posizionato generalmente alla parete toracica anteriore in sede sopramammaria richiede il confezionamento di una tasca analogamente a ciò che avviene per i comuni Pm. A tale riguardo, va presa in considerazione, seppur minima, la possibile complicanza infettiva, risolvibile comunque con l'espianto del device stesso.

Inizialmente l'ILR è stato impiegato in pazienti affetti da sincope inspiegata al termine di un iter diagnostico completo, ma infruttuoso. Dalle prime esperienze è apparso evidente che l'ILR rappresenta uno strumento da adottare quando la causa aritmica della sincope viene sospettata, ma non provata con certezza dagli abituali strumenti, in modo così da adottare adeguati provvedimenti terapeutici. La selezione dei pazienti da sottoporre a studio con ILR è basata sulla attenta stratificazione del rischio e sulla conseguente probabilità pre-test di identificare un'aritmia. Il tasso di recidiva e la ricorrenza di eventi sincopali, in altre parole il numero di TLoC per anno e la presenza di alterazioni ECGgrafiche, quali ad esempio un BBB, hanno un elevato valore predittivo positivo riguardo l'incidenza sincopale e pertanto sono fattori utili per la selezione dei pazienti.¹⁹

Viceversa, l'età, il sesso, la risposta positiva al *tilt test* e la severità della presentazione della PdC, pur in

apparenza elementi di rilievo, hanno dimostrato avere un basso valore predittivo.²⁰

L'ILR costituisce una valida arma nella diagnosi definitiva di sincope da utilizzare in pazienti:² i) con BB, nei quali è altamente probabile documentare un blocco AV parossistico; ii) con cardiopatia strutturale pur con valutazione cardiologica negativa; iii) con documentata ipersensibilità del seno carotideo; iv) in pazienti pediatrici; v) con diagnosi di verosimile sincope neuro-mediata dopo valutazione iniziale, *tilt test* positivo o negativo al fine di rilevare un'asistolia.

Da varie evidenze recenti l'ILR è poi apparso utile in diagnosi differenziale fra sincope e TLoC convulsiva in pazienti con diagnosi posta di epilessia che non beneficiano del trattamento anticomiziale e in pazienti con sindrome depressiva maggiore con frequenti episodi inspiegati sincopali o ancora in pazienti anziani con cadute ricorrenti inspiegate.²¹⁻²³

Dall'analisi dei risultati dei trial condotti in caso di sincope da causa ignota ed utilizzo dell'ILR (ISSUE 1 e ISSUE 2, PICTURE, EVISE ed altri), emerge chiaramente il valore diagnostico dell'ILR nel correlare all'evento sincopale inspiegabile l'evento aritmico definendo così una diagnosi definitiva e promuovendo una terapia altrettanto risolutiva.^{24,25}

Va da sé, quindi, che l'indicazione all'impianto dell'ILR andrà nel tempo incrementandosi rispetto all'attuale fabbisogno stimato in circa 34 casi per milione di abitanti per anno.^{17,26}

Del tutto aperta rimane la questione del timing corretto per l'impianto dell'ILR; se inizialmente questo device era considerato di ultima istanza ed opzione di riserva diagnostica una volta esaurite le altre armi investigative; attualmente varie evidenze indicano un suo ruolo anticipato.¹⁹

La debole capacità diagnostica, infatti, di test quali il *tilt test*, l'ATP test, il SEF e l'ECG osservato al momento della sincope spontanea, esami tutti dotati di bassa sensibilità e specificità, fa sorgere il dubbio su una loro reale necessaria precoce utilità nel percorso di diagnosi.

D'altra parte, l'uso precoce dell'ILR in casi selezionati, escludendo così pazienti ad elevato rischio di eventi minacciosi per la vita o viceversa quelli a basso rischio di sincope aritmica, consente di giungere a diagnosi certa evitando inutili, onerosi ed invasivi accertamenti diagnostici.¹⁷

L'evento aritmico più frequentemente registrato dall'ILR è l'asistolia prolungata dovuta all'arresto sinusale o a blocco AV con elevata durata, superiore a 10 secondi, specie nelle sincopi neuromediate.

In pazienti con cardiopatia strutturale o con BB, invece, l'evento più frequente è il blocco AV intermittente. Dal momento che l'asistolia è il reperto di più comune riscontro al momento della recidiva sincopale, la stimolazione cardiaca è la terapia specifica più uti-

lizzata nei pazienti con ILR. Infatti la stimolazione elettrica ILR-guidata è in grado di ridurre la frequenza delle recidive, ma senza la loro totale eliminazione (riduzione del 87% del RR nello studio ISSUE-2).

In conclusione l'impianto dell'ILR, anche secondo le direttive ESC 2009, è indicato.

Raccomandazioni

Indicazioni

- In pazienti con sincopi recidivanti ed origine incerta in una fase precoce cioè dopo la valutazione iniziale escludendo la presenza di rischio elevato quale grave cardiopatia strutturale e coronarica, importanti comorbidità, familiarità per MCI, bradicardia sinusale inadeguata, BBB, alterazione del tratto QT o della ripolarizzazione ventricolare, sincope preceduta da palpitazioni o avvenuta in posizione supina o ancora durante sforzo. *Classe della raccomandazione, I, livello di evidenza A.*
- In pazienti in cui sia elevata la probabilità di recidiva sincopale (almeno 3 episodi sincopali nei precedenti 2 anni con intervallo tra primo e ultimo evento di almeno 6 mesi) entro il tempo di funzionamento della batteria del device. *Classe della raccomandazione, I, livello di evidenza A.*
- In pazienti ad alto rischio nei quali la completa valutazione non ha condotto a diagnosi certa o non ha portato a trattamento specifico. *Classe della raccomandazione, I, livello di evidenza A.*

L'impianto può altresì essere impiegato:

- In pazienti con sincopi neuromediate certe o sospette, frequenti o imprevedibili, a rischio di trauma al fine di individuare il ruolo di una bradicardia prima di un impianto di PM. *Classe della raccomandazione, I, livello di evidenza A.*
- In pazienti con TLoC di origine sincopale incerta al fine di escludere con sicurezza la genesi aritmica. *Classe della raccomandazione, I, livello di evidenza A.*
- Il reperto ECGgrafico fornito dall'ILR risulta diagnostico quando viene dimostrata la correlazione tra sincope ed aritmia o in caso di BAV II o III o, ancora, in caso di pausa ventricolare maggiore di 3 secondi o in caso di tachicardia parossistica sopraventricolare e ventricolare rapida. Viceversa il reperto ECGgrafico fornito dall'ILR permette di escludere una causa aritmica quando c'è correlazione tra sincope e nessuna variazione del ritmo cardiaco. Infine l'ILR dovrebbe essere proseguito perché non diagnostico in caso di pre-sincope, in caso di aritmie asintomatiche o bradicardia sinusale.
- Il peso economico dell'uso dell'ILR per singola diagnosi posta risulta inferiore rispetto all'iter convenzionale diagnostico, ma superiore ad esso solo se preso singolarmente e nella fase iniziale; in altre

parole, la performance garantita ed il tasso di efficacia diagnostica compensano l'iniziale elevato costo.^{27,28}

Concludendo, l'uso dell'ILR in pazienti selezionati rimane un accurato, anche se costoso, strumento, efficace e prezioso per la diagnosi e il management di pazienti con sincope non spiegata ricorrente. A differenza di molti metodi di monitoraggio convenzionali disponibili, l'uso dell'ILR fornisce un alto rendimento diagnostico e preziose informazioni sulla stratificazione del rischio in un unico test. Sulla base delle linee guida (LG) basate sull'evidenza corrente, l'utilizzo dell'ILR dovrebbe essere considerato in prima linea tra le indagini a disposizione dei medici per la gestione dei pazienti con sincope.

È imperativo, naturalmente, che l'ILR non sostituisca una valutazione iniziale dettagliata caratterizzata da un'attenta anamnesi e uno scrupoloso esame fisico.

Score prognostici

Il primo score di stratificazione del rischio di sincope è stato sviluppato da Martin e colleghi²⁹ che hanno condotto uno studio prospettico di coorte individuando 4 indicatori, predittori di aritmia, e valutando la mortalità entro il primo anno per i pazienti che si presentavano al pronto soccorso con sincope.

La Figura 5 riporta la classificazione dei criteri proposta da Martin e colleghi²⁹ per la stratificazione del rischio nei pazienti con sincope. I risultati dello studio hanno dimostrato che un numero crescente di fattori di rischio corrisponde ad un aumento dei tassi di mortalità a 1 anno.

Nel 2003 l'Italia ha prodotto lo Studio Osservatorio Epidemiologico della Sincope nel Lazio (OESIL), uno studio prospettico di coorte che ha preso in considerazione 33 predittori multivariati e il punteggio è stato calcolato assegnando ad ogni fattore di rischio un valore di 1.³⁰

Il tasso di mortalità a 12 mesi aumentava con l'aumentare del punteggio OESIL.

Questo studio è stato il primo a formulare delle raccomandazioni per la gestione del paziente con sincope sulla base dei risultati della stratificazione del rischio, suggerendo il ricovero per i pazienti con 2-4 fattori di rischio.

Uno studio di *follow-up* ha dimostrato che la misurazione della troponina sierica aggiungeva poco alla fruibilità del punteggio e non ne è stato, pertanto, raccomandato l'uso.³¹

Nel 2003, Sarasin e colleghi³² hanno sviluppato un punteggio di rischio che valutava un risultato ancora più specifico, il rischio di una significativa aritmia. In linea con gli studi precedenti, predittori significativi di aritmia erano un ECG anormale, l'età superiore a 65 anni, una storia di insufficienza cardiaca congestiva,

precedenti di infarto miocardico o di una qualsiasi malattia cardiaca.

In uno studio di coorte prospettico di Quinn e colleghi³³ l'obiettivo era quello di ricavare una regola decisionale clinica che potesse essere utilizzato per stratificare i pazienti in base alla gravità a breve termine (7 giorni) e determinare la necessità di ricovero ospedaliero (Tabella 3).^{29,30,33-35}

A differenza dei precedenti studi che si concentravano sulla morte e sulle aritmie, il *San Francisco Syncope Rule* (SFSR) ha utilizzato come endpoint: i) morte; ii) infarto del miocardio; iii) aritmia; iv) embolia polmonare; v) emorragia subaracnoidea; vi) emorragia significativa (legata alla sincope e che richiede emotrasfusioni); vii) qualsiasi condizione che causi il ripetersi della sincope e di ospedalizzazione per eventi correlati, tra cui essere riammessi per gli stessi o simili sintomi correlati alla manifestazione sincopale iniziale oppure pazienti ricoverati che hanno richiesto un intervento acuto durante il loro soggiorno e che avrebbe causato la loro riammissione se fossero stati dimessi. Intervento acuto è stato definito una qualsiasi procedura richiesta per il trattamento di una condizione in un paziente affetto da sincope, compresi l'impianto di Pm, l'uso di vasopressori, l'intervento chirurgico per aneurisma dell'aorta addominale, la rottura della milza, una gravidanza ectopica e il trattamento endoscopico delle varici esofagee.

Attraverso l'analisi multivariata, 5 variabili predittive sono state utilizzate per rendere applicabile il SFSR: C, storia di insufficienza cardiaca congestiva; H, ematocrito <30%; E, ECG anomalo; S, dispnea; S, pressione sanguigna sistolica <90 mmHg.

I fattori *CHESS* sono stati trovati avere una sensibilità e una specificità del 96,2% (95% CI, 92 al 100%) e 61,9% (95% CI, 58 al 66%) rispettivamente.

La SFSR ha rappresentato un contributo notevole alla valutazione del rischio di sincope. Infatti è stato il primo studio capace di predire gravi esiti a breve termine rispetto ai precedenti che si riferivano ad outcome ad un anno.

Inoltre è stato il primo studio ad includere molteplici outcome severi, riconoscendo che la sincope può essere sintomo sentinella di altre severe morbilità prevenibili.

Lo studio ha anche ottenuto diverse critiche.

Per esempio, l'età, storicamente considerata un importante fattore nelle decisioni di ammissione, non è stata inclusa come criterio di rischio. I ricercatori hanno ritenuto che, anche se l'età avrebbe potuto essere parte dello score, sarebbe stato difficile determinare un cut off appropriato e altri fattori di rischio sono stati considerati migliori predittori. Infine, poiché lo score ha avuto una sensibilità del 86%, potrebbe essere utilizzato solo come indicativo e non come strumento decisivo nel definire la necessità o meno di ospedalizzazione.

A Boston, uno studio prospettico osservazionale di coorte è stato condotto per validare uno score decisionale³⁴ in cui i pazienti sono stati considerati a rischio di outcome avversi se affetti da una delle otto categorie di sintomi (Tabella 4).

L'outcome primario era relazionata alla necessità di un intervento critico o all'insorgenza di esito negativo osservato durante l'ospedalizzazione o entro i 30 giorni di follow-up.

Ancora una volta in Italia, il *Syncope Study* (EGSYS), studio di Del Rosso e colleghi,³⁵ ha sviluppato un punteggio diagnostico per identificare quei pazienti che presentano al pronto soccorso una sincope cardiogena. Una coorte di derivazione è stata utilizzata per identificare i predittori indipendenti di sincope cardiogena ed assegnare punteggi basati su un coefficiente di regressione. Un punteggio maggiore o uguale a 3 è stato considerato il migliore discriminante per

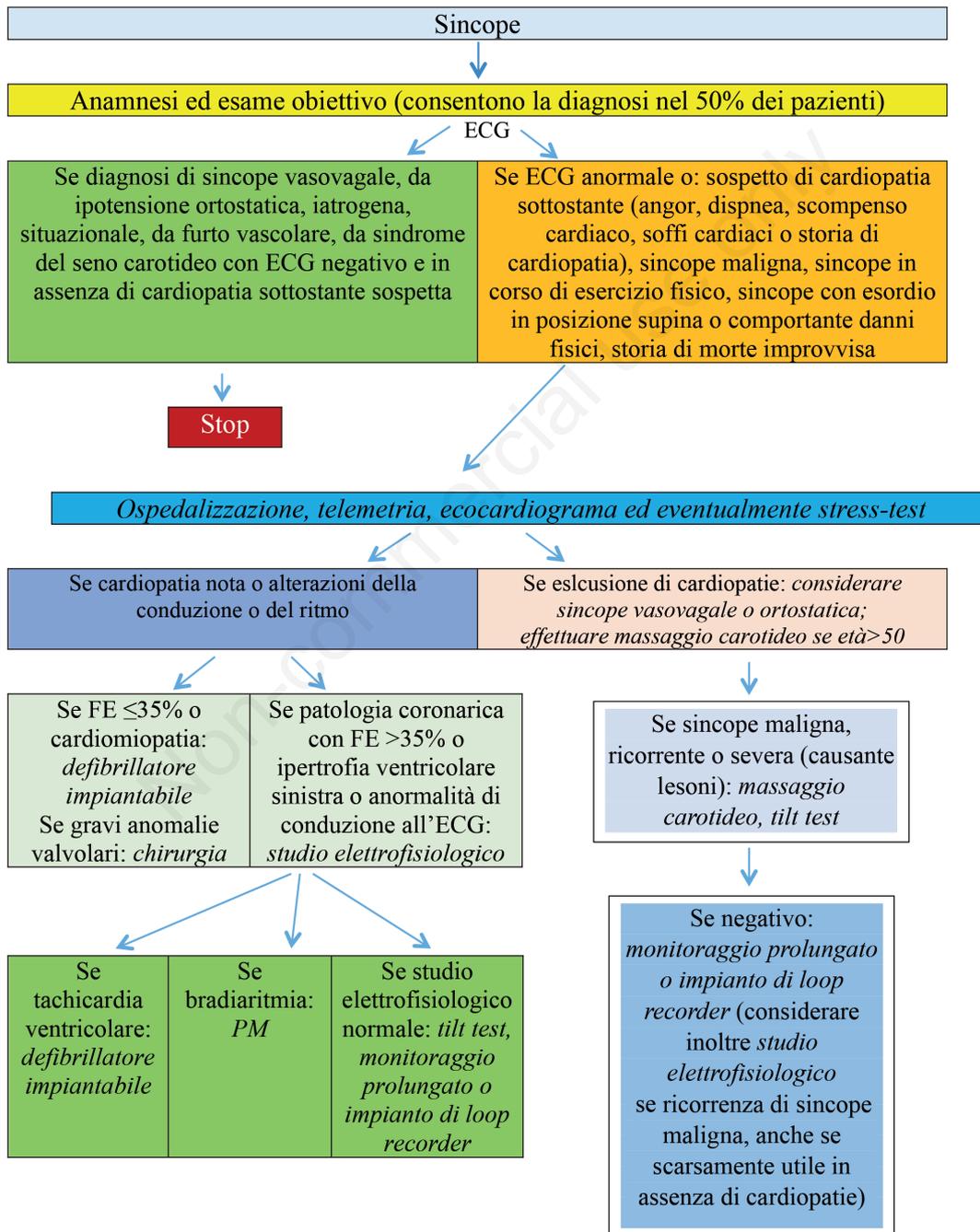


Figura 5 . Gestione della sincope. ECG, elettrocardiogramma; FE, frazione di eiezione; PM, pacemaker. Tradotta e modificata da Hanna, 2014.⁵⁸

una diagnosi di sincope cardiogena e nessun paziente, nello studio EGSYS, con un punteggio inferiore a 3 è morto entro il primo mese di follow-up. I ricercatori hanno concluso che un punteggio maggiore o uguale a 3 sia indicativo di alto rischio di sincope.

La Figura 6 mostra l'algoritmo diagnostico-terapeutico nel paziente con alterazione transitoria della coscienza di tipo sincopale e non sincopale.

Terapia

Il trattamento dei pazienti con sincope ha il principale obiettivo di aumentare la sopravvivenza, limitare i danni fisici e prevenire le recidive.² Esso deve essere indirizzato verso quei meccanismi che sono alla base dell'ipoperfusione cerebrale globale,² per cui risulta importante la stratificazione del rischio e l'identificazione dei meccanismi specifici, come mostrato nella Figura 7.

Inoltre le LG sul pacing cardiaco del 2013¹⁶ evidenziano che la bradiaritmia che richiede l'impianto

del Pm può avere diverse eziologie e che l'identificazione precoce della causa potenzialmente reversibile rappresenta il primo step per un trattamento efficace. Una volta esclusa una causa transitoria o reversibile, l'indicazione all'impianto del pacing è determinata dalla severità della bradicardia, in particolare possiamo distinguere una *bradicardia persistente*, che è causata da un difetto intrinseco del nodo del seno o del sistema di conduzione AV, e una *bradicardia intermittente*, la cui eziologia è più difficile da individuare (come schematizzato nella Figura 8).

Sincope riflessa

I trattamenti non farmacologici, *fisici* stanno emergendo come trattamento di prima scelta nella sincope riflessa. Infatti, lo studio prospettico non randomizzato *Prospective evaluation of non-pharmacological treatment in vasovagal syncope*,³⁶ condotto su 100 pazienti affetti da sincope vasovagale, ha evidenziato che il trattamento non farmacologico (consistente nell'assicurare

Tabella 3. Classificazione dei criteri per la stratificazione del rischio nei pazienti con sincope secondo i differenti score.

Stratificazione del rischio nei pazienti con sincope ²⁹	OESIL Risk Score ^{30*}	Derivazione del SFSR ^{33o}	Boston Syncope Criteria ^{34#}	EGSYS Score ^{35§} Fattori di rischio	Punteggio
Anomalie ECGgrafiche	Anomalie ECGgrafiche	Storia di scompenso cardiaco congestizio	Segni e sintomi di sindrome coronarica acuta	Tachicardia precedente alla sincope	+4
Età >45 anni	Età >65anni	Ematocrito <30%	Segni di disturbo di conduzione	Malattia cardiaca e/o anomalie ECGgrafiche	+3
Storia di aritmia ventricolare	Malattia cardiovascolare nella storia clinica	Anomalie ECGgrafiche	Storia di malattia cardiaca importante	Sincope durante lo sforzo	+3
Storia di scompenso cardiaco congestizio	Sincope in assenza di prodromi	Dispnea	Malattia valvolare cardiaca in anamnesi o all'esame obiettivo	Sincope in clinostatismo	+2
		Pressione arteriosa sistolica >90 mmHg al triage	Anamnesi familiare positiva di morte improvvisa	Presenza di fattori precipitanti e/o predisponenti	-1
			Alterazioni persistenti dei parametri vitali in ED	Presenza di prodromi autonomici	-1
			Ipovolemia secondaria a persistente disidratazione, sanguinamento GI o ematocrito >30%		
		Evento primitivo a carico del SNC			

*L'aumentato numero dei fattori di rischio si associa ad un incremento del rischio di mortalità; †La presenza di uno di questi fattori di rischio indica pazienti ad alto rischio; ‡I pazienti sono considerati a rischio di eventi severi se presentano una di queste 8 categorie di sintomi; §Un punteggio dello score ≥ 3 indica la necessità di ricovero in ambiente ospedaliero. ECG, elettrocardiogramma; ED, Dipartimento di Emergenza; GI, gastrointestinale; SNC, sistema nervoso centrale. Tradotta e modificata da Kessler et al., 2010.¹⁵

Tabella 4. Riepilogo degli score attribuiti dai valutatori alle linee guida selezionate sulla sincope per le diverse dimensioni secondo lo strumento AGREE II.

Linea guida	Domínio 1 Obiettivo e motivazione (punteggio totale e percentuale)	Domínio 2 Coinvolgimento delle parti interessate (punteggio totale e percentuale)	Domínio 3 Rigore nella elaborazione (punteggio totale e percentuale)	Domínio 4 Chiarezza nell'esposizione (punteggio totale e percentuale)	Domínio 5 Applicabilità (punteggio totale e percentuale)	Domínio 6 Indipendenza editoriale (punteggio totale e percentuale)	Giudizio complessivo (adottabile) Sì, sì con modifiche, no
<i>AHA/ACCF Scientific Statement on the Evaluation of Syncope 2006</i>	88/198 44,44%	80/198 40,40%	64/528 12,12%	68/198 34,34%	43/264 16,29%	117/132 88,63%	Non adottabile nel 91% dei casi (solo in 1 caso adottabile con modifiche)
<i>Guidelines for the diagnosis and management of syncope (version 2009) (ESC)</i>	191/198 96,16%	147/198 74,24%	415/528 78,60%	195/198 98,5%	207/264 78,41%	119/132 90,15%	Adottabile nel 100% dei casi (per un valutatore con modifiche)
<i>Guidelines for the diagnosis and management of syncope (version 2009) (National Guidelines Clearinghouse)</i>	180/198 90,91%	123/198 62,12%	433/528 82%	171/198 86,36%	187/264 70,83%	107/132 75,76%	Adottabile nel 10 % dei casi (per tre valutatori con modifiche)
<i>Standardized Reporting Guidelines for Emergency Department Syncope Risk Stratification Research (NIH Public Access 2013)</i>	126/198 63,64%	123/198 62,12%	325/528 61,55%	130/198 65,56%	96/264 36,36%	107/132 81,06%	Sì con modifiche da 8/11 valutatori, 3/11 no
<i>New Concepts in the Assessment of Syncope (2012)</i>	90/198 45,45%	68/198 34,34%	124/528 23,48%	89/198 44,94%	117/264 44,32 %	35/132 26,52%	Sì con modifiche in 5/11 valutatori, no per i restanti sei
<i>Transient loss of consciousness (blackouts) management in adults and young people (NICE)</i>	187/198 94,4%	180/198 90,9%	441/528 83,5%	187/198 94,4%	226/264 85,60%	86/132 65,15%	Sì per 10/11 valutatori di cui 1 con modifica (per 1 no)
<i>Standardized Approaches to the Investigation of Syncope (Canadian Cardiovascular Society Position Paper 2011)</i>	132/198 66,7%	78/198 39,39%	146/528 27,65%	142/198 55,05%	84/264 31,8%	62/132 46,974%	No per 8/11 valutatori (per 3 sì con modifiche)
<i>The Emergency Department Approach to Syncope: Evidence-based Guidelines and Prediction Rules (2010)</i>	178/198 89,80%	150/198 75,76%	253/528 47,9%	110/198 55,55%	82/264 31,06%	14/132 10,60%	No per 7/11 valutatori (per 1 sì, per 3 sì con modifiche)
<i>The 2013 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy (ESC-EHRA)</i>	153/198 77,27%	133/198 67,17%	358/528 67,80%	182/198 91,92%	189/264 71,59%	124/132 93,93%	Sì con modifiche per 6/11 valutatori, sì per 4 e no per 1 valutatore

un adeguato apporto di liquidi e di sale e nell'applicazione di una serie di esercizi fisici contropressione) risulta efficace nel ridurre la frequenza degli episodi sincopali e migliorare la qualità di vita; tuttavia la metà dei pazienti reclutati ha continuato ad avere sincopi ricorrenti. Quindi il trattamento non farmacologico dovrebbe essere raccomandato a tutti i pazienti con sincope vasovagale, anche se alcuni pazienti potrebbero necessitare di ulteriori trattamenti addizionali.

La prescrizione, nei pazienti giovani, di periodi progressivamente prolungati di postura eretta (*tilt training*) può essere utile per ridurre la ricorrenza degli episodi sincopali,^{37,38} ma i benefici a lungo termine dipendono dal grado di compliance (classe IIb, livello C)²

I farmaci utilizzati nel trattamento della sincope includono: β -bloccanti, disopiramide, scopolamina, teofillina, efedrina, etilefrina, midodrina, clonidina e inibitori del reuptake della serotonina. Se da un lato studi non controllati o controllati di breve durata hanno riportato risultati soddisfacenti, dall'altro alcuni studi prospettici controllati contro placebo di lunga durata non sono riusciti a dimostrare un beneficio di nessuno di questi farmaci.²

Diverse sono le reviews e i trials relativi all'impiego di farmaci nelle sincopi vasovagali,³⁸⁻⁴¹ ma la review della *Cochrane Database Syst*⁴² ha analizzato, per la prima volta, in modo sistematico gli studi sui trattamenti farmacologici e l'utilizzo del Pm nella sin-

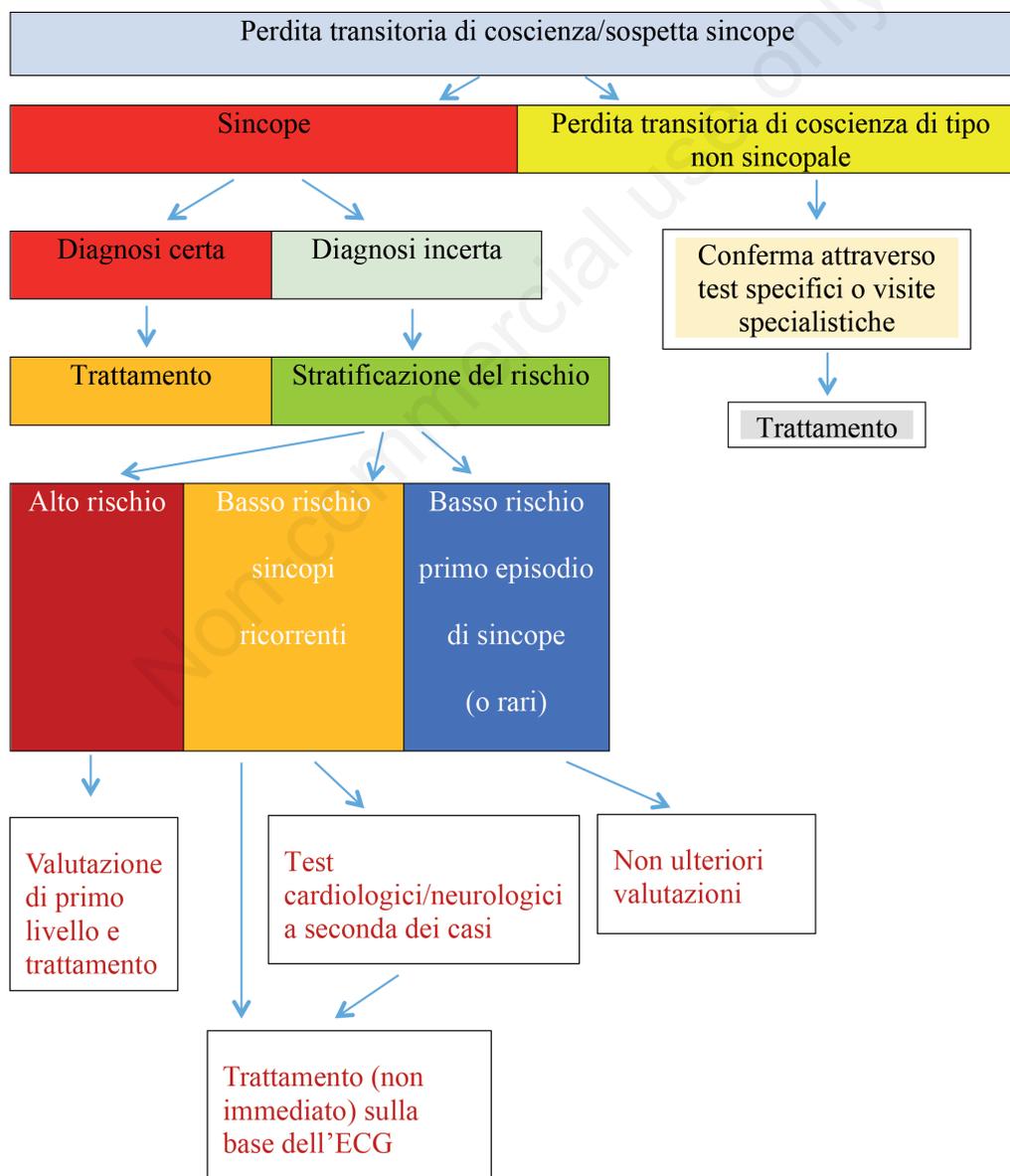


Figura 6. Algoritmo diagnostico nel paziente con alterazione transitoria della coscienza.

cope riflessa neuromediata. Su 701 pubblicazioni eleggibili sono stati considerati 46 studi (40 sulle sincope vasovagali e 6 sulle sincope da seno carotideo). Sono stati analizzati studi con β -bloccanti, agonisti alfa adrenergici, inibitori del reuptake della serotonina, ACE-inibitori, disidopiramide, agenti anticolinergici, Pm. La review ha concluso che non ci sono sufficienti evidenze sia a supporto che per confutare l'uso di qualsiasi trattamento farmacologico.

La ricorrenza di sincope durante il follow-up o l'esecuzione del *tilt test* era più bassa nei pazienti trattati con agenti anticolinergici rispetto ai pazienti trattati con placebo o in trattamenti standard. Tuttavia si trattava di piccoli trials. Studi che hanno analizzato il trattamento con β -bloccanti, agonisti alfa-adrenergici e Pm hanno mostrato risultati contrastanti. Nei pazienti trattati con Ace Inibitori la ricorrenza della sincope comparsa anche durante il *tilt test* era più bassa ri-

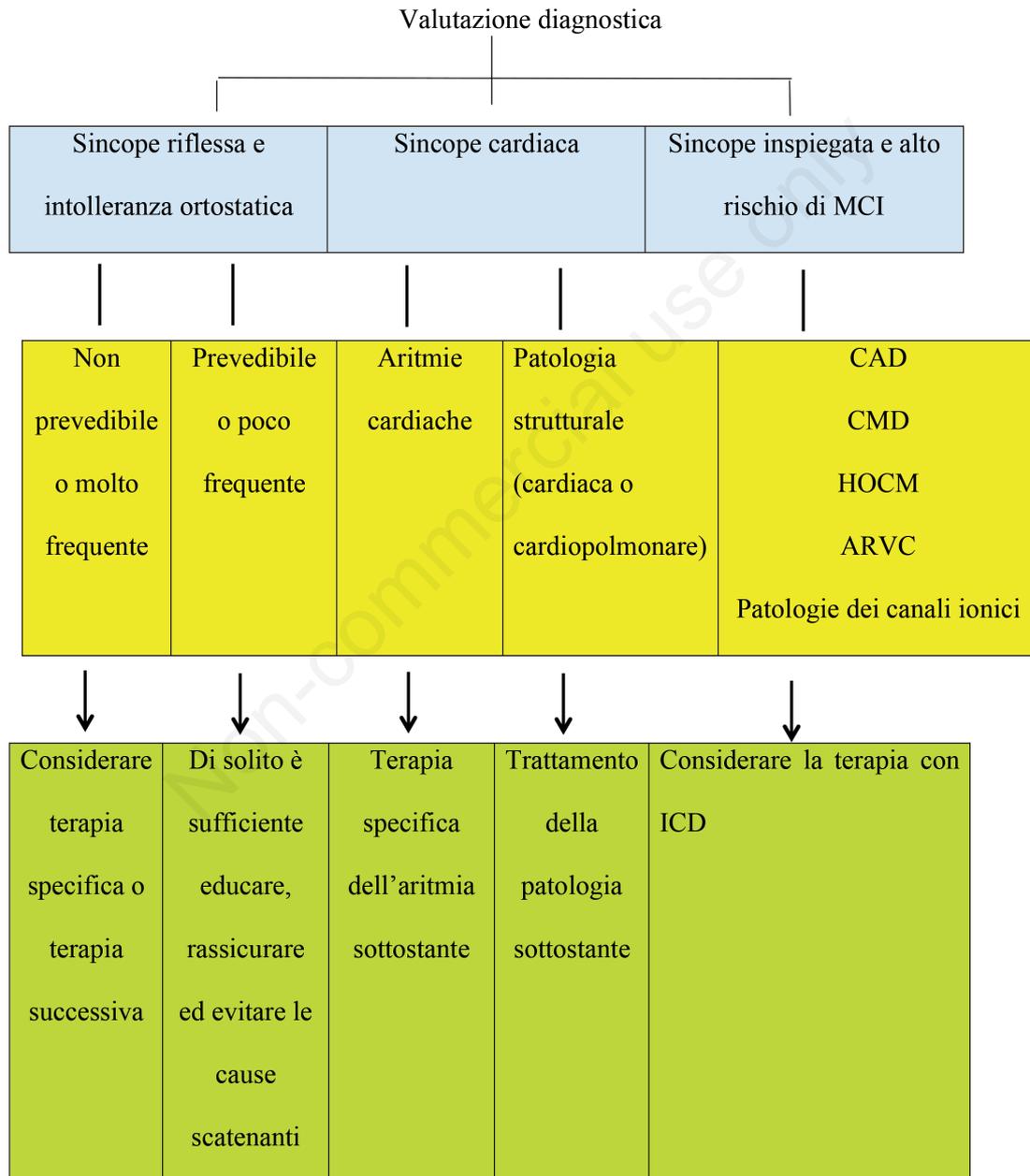


Figura 7. Indicazione al trattamento della sincope sulla base di una definizione eziopatogenetica. MCI, morte cardiaca improvvisa; CAD, malattia coronarica; CMD, cardiomiopatia dilatativa; HOCM, cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva; ARVC, cardiopatia aritmogena del ventricolo destro; ICD: cardioverter-defibrillatore impiantabile. Tradotta e modificata da Task Force for the Diagnosis and Management of Syncope et al., 2009.²

spetto ai trattamenti standard e al placebo, ma nel *follow-up* non si rinvenivano tra i due gruppi differenze significative nell'incidenza di nuovi eventi. I trattamenti con inibitori del reuptake della serotonina e disopiramide non hanno dato significativi risultati di efficacia. Per la sincope del seno carotideo, la maggiore efficacia è stata dimostrata con l'impiego di alfa adrenergici e il trattamento con Pm. Il farmaco di prima scelta nelle sincope vasovagali, riconosciuto dall'FDA, come dimostrato da alcuni trials e nella *Coch-*

raine, è la midodrina; è in corso un trial prospettico midodrina vs placebo che si concluderà nel 2017.⁴³

La midodrina al dosaggio di 2,5-10 mg due volte al giorno è abbastanza ben tollerata e rappresenta una ragionevole opzione senza aumentare in modo significativo la pressione. I limiti della midodrina sono la ridotta compliance nel tempo per le plurisomministrazioni giornaliere e gli effetti collaterali quali ipertensione e ritenzione urinaria, un limite, quest'ultimo, soprattutto negli anziani.

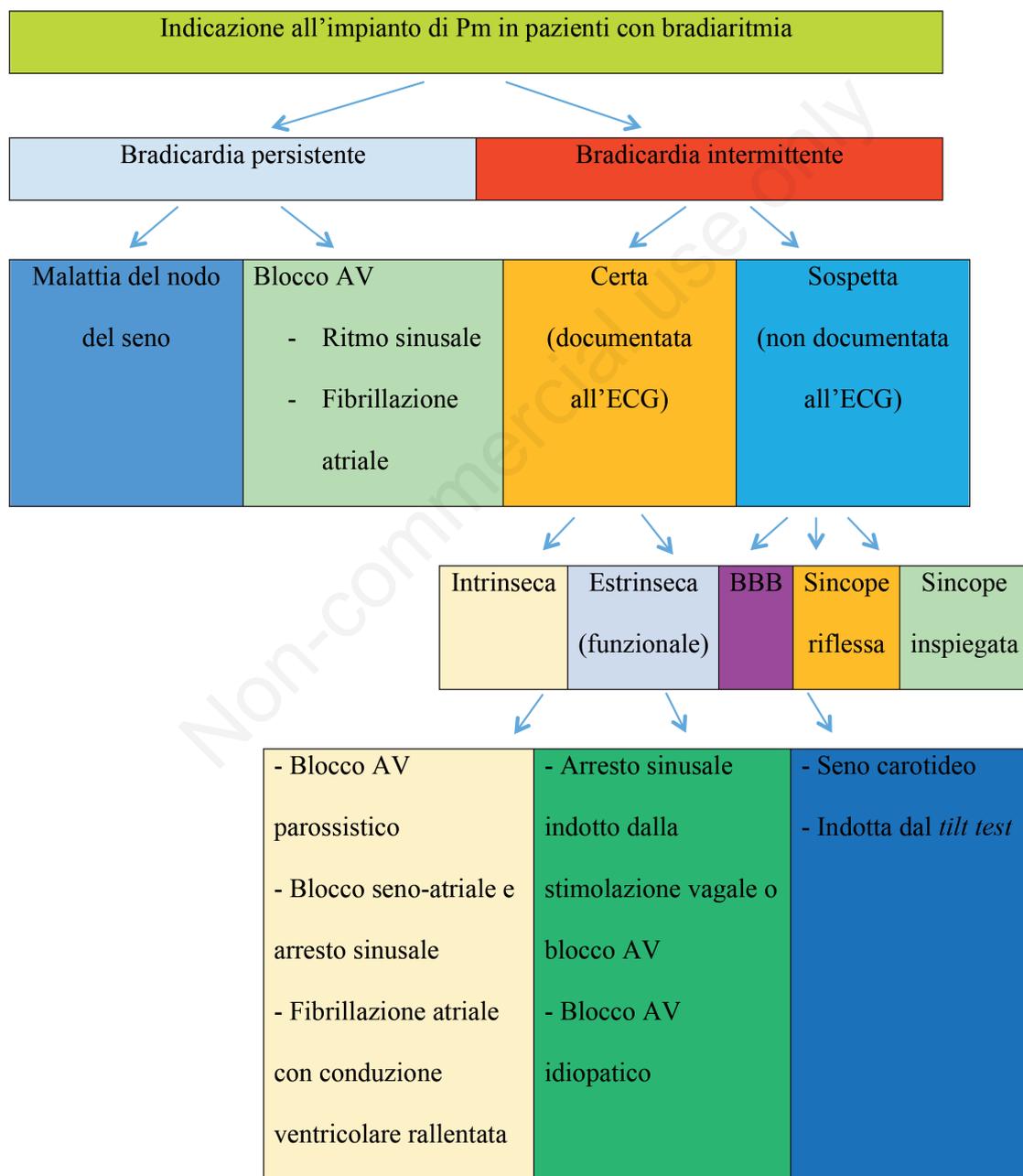


Figura 8. Classificazione delle bradiaritmie basata sulla presentazione clinica. Pm, pacemaker; AV, atrioventricolare; ECG, elettrocardiogramma; BBB, blocco di branca completo. Tradotta e modificata da Brignole et al., 2013.¹⁶

È consolidata ormai l'inefficacia dei β -bloccanti (III A).²

Il ruolo della stimolazione cardiaca nel trattamento della sincope riflessa è limitato, a meno che il monitoraggio prolungato non documenti la presenza di una severa bradicardia spontanea.

Il razionale del trattamento terapeutico con pacing di una sincope riflessa è documentare un dominante riflesso cardioinibitorio perché il pacing non ha effetto nel prevenire la vasodilatazione e l'ipotensione e, come noto, nelle sincopi riflesse può prevalere un meccanismo cardioinibitorio, vaso-depressorio o possono coesistere entrambi.⁴⁴

Le indicazioni al pacing in pazienti con sincope riflessa e bradicardia intermittente, che riducono l'incidenza di nuovi eventi dopo impianto, sono limitate a pazienti altamente selezionati:¹⁶ età ≥ 40 anni con ricorrenti sincopi riflesse non prevedibili e documentate pause sintomatiche >6 secondi dovute ad arresto sinusale o blocco AV o ad entrambe le condizioni (*Classe IIa, Livello B*). Non è indicato il pacing in sincopi con documentazione, al momento dell'evento, di bradicardia ma senza asistolia o nei pazienti con un rilievo di un'asistolia asintomatica <6 s.

Ci sono pochi studi eterogenei che supportano i benefici del pacing nella sclerosi sistemica (SSC). Le LG del 2013 puntualizzano che la SSC non compromette la sopravvivenza e l'indicazione al pacing ha lo scopo di ridurre il numero di eventi sincopali e di prevenire eventi traumatici secondari, frequenti in pazienti anziani con ricorrenti sincopi da SSC.

L'indicazione all'impianto di pacing nella SSC è rivolta a pazienti che hanno una sindrome del seno carotideo con dominante componente cardioinibitoria e ricorrenti sincopi senza prodromi (*Classe I, Livello B*).

In caso di sincope con componente cardioinibitoria indotta dal *tilt test* il pacing potrebbe essere indicato in soggetti con ricorrenti sincopi senza prodromi ed età >40 anni, dopo il fallimento di altre terapie (*Classe IIb, Livello B*).

Il Pm non trova indicazione in pazienti in cui non viene indotto il riflesso cardioinibitorio al *tilt test*.

Il modello di pacing risultato più efficace è il Pm bicamerale per le forme con ritmo sinusale, riservando il VVI per i pazienti con fibrillazione atriale permanente.

Ipotensione ortostatica

I consigli sullo stile di vita possono migliorare sensibilmente i sintomi ortostatici, anche se determinano un incremento della PA piuttosto modesto (10-15 mmHg). Un importante obiettivo è rappresentato dall'espansione del volume extracellulare, infatti i pazienti non ipertesi devono essere istruiti ad assumere quantità sufficienti di sodio e acqua, fino a 2-3 litri di liquidi al giorno e 10 g di NaCl.⁴⁵

Può essere indicato eseguire le manovre di contropressione (*Classe II b, Livello C*) come incrociare le gambe o accovacciarsi sui talloni.⁴⁶

Nei pazienti anziani possono essere indicate bendaggi addominali e/o calze elastiche per compensare il sequestro venoso (*Classe IIb, Livello C*).^{47,48}

La midodrina deve essere somministrata come terapia aggiuntiva in caso di necessità (*Classe IIa, Livello B*), così come il fludrocortisone (*Classe IIa, Livello C*).²

Aritmie cardiache come causa primaria di sincope

Gli obiettivi del trattamento includono la prevenzione delle recidive sintomatiche, il miglioramento della qualità di vita e l'allungamento della sopravvivenza.²

Come già visto in precedenza, per decidere in relazione all'impianto del pacing bisogna distinguere i pazienti sulla base della bradiaritmia (bradicardia persistente o bradicardia intermittente).

In caso di bradicardia persistente si realizzano le seguenti condizioni: i) nella malattia del nodo del seno il Pm è indicato quando i sintomi sono chiaramente dovuti alla bradicardia (*Classe I, Livello B*);¹⁶ inoltre, potrebbe essere indicato quando i sintomi sono probabilmente dovuti alla bradicardia, anche se tale evidenza non è certa (*Classe IIb, Livello C*); infine, il Pm non è indicato nei pazienti con bradicardia sinusale asintomatica o dovuta a cause reversibili (*Classe III, Livello C*). ii) nella malattia del sistema di conduzione AV il Pm è indicato nei pazienti con blocco AV di secondo grado tipo 2 o di terzo grado indipendentemente dai sintomi (*Classe I, Livello C*); inoltre, potrebbe essere indicato nei pazienti con blocco AV di secondo grado tipo 1 che è responsabile di sintomi o che, al SEF, è risultato a livello intra- o infra-Hissiano (*Classe IIa, Livello C*); infine, non è indicato nei pazienti con blocco AV dovuto a cause reversibili (*Classe III, Livello C*).

Il Pm bicamerale risulta essere più efficace, rispetto al Pm monocamerale, nei pazienti con malattia del nodo del seno e blocco AV; esso riduce la frequenza di fibrillazione atriale e stroke, ma non di scompenso cardiaco.

In caso di bradicardia intermittente abbiamo le seguenti indicazioni: i) nella malattia del nodo del seno (incluse le forme bradi-tachi) il Pm è indicato in pazienti con tale disturbo che hanno la documentazione di una bradicardia sintomatica dovuta ad arresto sinusale o a blocco seno-atriale (*Classe I, Livello B*); ii) nel blocco AV parossistico/intermittente il Pm trova indicazione nei pazienti con blocco AV di secondo e terzo grado parossistico/intermittente (*Classe I, Livello C*); iii) nelle pause asintomatiche (arresto sinu-

sale e blocco AV) il Pm potrebbe essere indicato nei pazienti con storia di sincope ed evidenza di pause asintomatiche >6 sec dovute ad arresto sinusale, blocco seno-atriale o blocco AV (*Classe IIa, Livello C*); iv) infine, il pacing non è indicato in tutte le cause reversibili di bradicardia (*Classe III, Livello C*).

Infine, nei pazienti con bradicardia non documentata il Pm è indicato: i) nei pazienti con sincope, BBB e SEF positivo con intervallo HV \geq 70 ms oppure comparsa di blocco del fascio His-Purkinje di secondo o terzo grado durante un pacing atriale incrementale o uno stimolo farmacologico (*Classe I, Livello B*); ii) nei pazienti con BBB alternante con o senza sintomi (*Classe I, Livello C*).

Inoltre il Pm potrebbe essere indicato in pazienti selezionati con sincope inspiegata e BBB (*Classe IIb, Livello B*); infine, non trova indicazione nei pazienti asintomatici con BBB (*Classe III, Livello B*).

Nelle sincopi da documentata tachicardia parossistica sopraventricolare o da TV in assenza di cardiopatia strutturale, è indicato il trattamento di ablazione transcatetere (*Classe I, Livello C*); l'impiego di farmaci antiaritmici è di seconda scelta qualora fallisca l'ablazione. È indicato subito l'impianto di defibrillatore ICD (*Classe I, Livello B*), nelle sincopi da TV in presenza di cardiopatia strutturale, nelle TV monomorfe slatentizzate durante SEF in cardiopatia post infartuale.²

Sincope dovuta a cardiopatia strutturale o malattia cardiovascolare

Nei pazienti con sincope dovuta a cardiopatia strutturale, incluse le malformazioni cardiache congenite e le malattie cardiopolmonari, il trattamento deve mirare non solo a prevenire le recidive sincopali, ma anche a correggere la patologia sottostante e a ridurre il rischio di MCI.²

Ci sono delle evidenze⁴⁹⁻⁵³ relative ai benefici a breve e a lungo termine della terapia di resincronizzazione cardiaca (CRT) nei pazienti in ritmo sinusale in classe III della *New York Heart Association* (NYHA); inoltre, la CRT migliora la funzione del ventricolo sinistro, riduce la mortalità e la frequenza di ospedalizzazione in pazienti in ritmo sinusale in classe NYHA I e II.⁵⁴⁻⁵⁷

In particolare nei pazienti in ritmo sinusale con: i) BBS completo e durata del QRS>150 ms, la CRT è raccomandata in soggetti con scompenso cardiaco cronico, FE del ventricolo sinistro (LVEF) \leq 35% e che rimane in classe NYHA II, III e IV nonostante adeguato trattamento farmacologico (*Classe I, Livello A*); ii) BBS completo e durata del QRS compresa tra 120 e 150 ms, la CRT è raccomandata in soggetti con scompenso cardiaco cronico, LVEF \leq 35% e che rimane in classe NYHA II, III e IV nonostante adeguato trattamento farmacologico (*Classe I, Livello B*); iii)

assenza di BBS e durata del QRS >150 ms, la CRT potrebbe essere considerata in soggetti con scompenso cardiaco cronico, LVEF \leq 35% e che rimane in classe NYHA II, III e IV nonostante adeguato trattamento farmacologico (*Classe IIa, Livello B*); iv) assenza di BBS e durata del QRS compresa tra 120 e 150 ms, la CRT potrebbe essere considerata in pazienti con scompenso cardiaco cronico, LVEF \leq 35% e che rimane in classe NYHA II, III e IV nonostante adeguato trattamento farmacologico (*Classe IIb, Livello B*); v) la CRT non è raccomandata in pazienti con scompenso cardiaco cronico e durata del QRS<120 ms (*Classe III, Livello B*).¹⁶

Il pacing biventricolare (BiV) è quello maggiormente utilizzato nella CRT.¹⁶

In caso di pazienti con fibrillazione atriale, invece, si realizzano le seguenti condizioni: i) la CRT potrebbe essere considerata nei pazienti con scompenso cardiaco cronico, durata del QRS intrinseco \geq 120 ms e ridotta LVEF \leq 35% e che rimane in classe NYHA III e IV nonostante adeguato trattamento medico (*Classe IIa, Livello B*); ii) nei pazienti con scompenso cardiaco cronico, QRS allungata e ridotta LVEF, l'ablazione della giunzione AV potrebbe essere aggiunta in caso di pacing BiV incompleto (*Classe IIa, Livello B*); iii) infine, la CRT potrebbe essere considerata in pazienti con ridotta LVEF che sono candidati all'ablazione della giunzione AV per il controllo della frequenza cardiaca.¹⁶

Quando un ICD è indicato nella prevenzione primaria o secondaria della morte improvvisa, è raccomandato che la CRT sia aggiunta per migliorare i sintomi, la tolleranza all'esercizio fisico e la funzione cardiaca e per ridurre l'ospedalizzazione in pazienti sintomatici con scompenso cardiaco cronico con trattamento farmacologico ottimale, LVEF \leq 35% e BBS completo (*Classe I, Livello A*).^{52,54,56,57}

La terapia di resincronizzazione cardiaca e il defibrillatore (CRT-D) viene utilizzata in presenza dei seguenti fattori: i) aspettativa di vita >1 anno; ii) scompenso cardiaco cronico stabilizzato (II Classe NYHA); iii) cardiopatia ischemica e assenza di comorbidità.¹⁶

Di contro, la terapia di resincronizzazione cardiaca e il Pm (CRT-P) trova indicazione in presenza di: i) scompenso cardiaco cronico avanzato; ii) insufficienza renale severa o terapia dialitica; iii) presenza di comorbidità severe; iv) fragilità e cachessia.

Sincope inspiegata nei pazienti ad elevato rischio di morte cardiaca improvvisa

Nei pazienti ad elevato rischio di MCI è necessario istituire un trattamento specifico al fine di ridurre il rischio di mortalità ed eventi minacciosi.² La sincope inspiegata rappresenta uno dei maggiori fattori di rischio per MCI nei pazienti con cardiomiopatia iper-

trofica; in questi pazienti, in cui i sintomi possono essere causati dall'ostruzione del tratto di efflusso del ventricolo sinistro, le opzioni terapeutiche includono: farmaci inotropi negativi, intervento chirurgico (miectomia settale), ablazione alcolica del setto e pacing sequenziale AV.¹⁶ In particolare il pacing sequenziale AV con un breve intervallo AV potrebbe essere considerato in pazienti selezionati con ostruzione del tratto di efflusso del ventricolo sinistro e sintomi refrattari al trattamento farmacologico che hanno controindicazioni all'ablazione alcolica settale o alla miectomia settale (*Classe IIb Livello B*) oppure che hanno un alto rischio di sviluppare un arresto cardiaco durante l'ablazione alcolica settale o la miectomia settale (*Classe IIb, Livello C*). Infine, per i pazienti in cui vi è indicazione all'ICD, potrebbe essere considerato l'utilizzo di un ICD bicamerale.

La Figura 5 riassume sinteticamente il management della sincope.

La gestione del paziente con sincope: metodologia

Al fine di fornire raccomandazioni Evidence-Based per la gestione del paziente con *sincope*, abbiamo innanzitutto verificato l'esistenza di LG in merito.

Abbiamo, pertanto, condotto una ricerca utilizzando i seguenti database di LG:

- *Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)*
- *Institute for Clinical Systematic Improvement (ICSI)*
- *National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) (NHS evidence)*
- *National Guideline Cleringhouse (NGC)*
- *Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ)*
- *Canadian Medical Association, CMA infobase*
- *New Zealand Guidelines Group*
- *Sistema Nazionale Linee Guida (SNLG)*
- *Clinical Practice Guidelines Portal*
- *eGuidelines*

La ricerca è stata eseguita da tutto il gruppo costituito da dodici medici, indipendentemente, utilizzando come key-word il termine *syncope*, quando il sito prevedeva la funzione di ricerca; negli altri casi, abbiamo scorso manualmente la lista delle LG archiviate nel database o fatto riferimento alla sezione *cardiovascolare*, a partire dal 2006 fino al 2013.

I risultati ottenuti separatamente sono, poi, stati confrontati e discussi insieme.

Le LG così ottenute sono state valutate utilizzando lo strumento AGREE II⁵⁹ da undici colleghi - quindi tutti i componenti del gruppo tranne una che si è dedicata, come vedremo, alla ricerca dei lavori per la valutazione *post hoc* -, in maniera indipendente, al fine di identificare la/e LG qualitativamente migliore/i sull'argomento e il cui utilizzo è raccomandabile.

L'AGREE II è costituito da 23 item raggruppati in 6 dimensioni, oltre a 2 item di valutazione complessiva.

Esso è stato, infatti, sviluppato per gestire adeguatamente la variabile qualità delle LG grazie alla valutazione di sei differenti dimensioni o domini: gli obiettivi e gli ambiti di applicazione (analizza l'obiettivo generale della LG, i quesiti clinico-assistenziali a cui risponde la LG e la popolazione target - *item 1-3*), il coinvolgimento dei soggetti portatori di interesse (verifica l'entità del coinvolgimento di tutti gli stakeholders, oltre che il punto di vista dei potenziali utenti della LG - *item 4-6*), il rigore metodologico (analizza metodi e strumenti utilizzati per la ricerca bibliografica, la valutazione critica e la selezione delle evidenze scientifiche, la formulazione delle raccomandazioni cliniche e l'aggiornamento delle LG - *item 7-14*), la chiarezza espositiva (esamina il linguaggio, la struttura ed il formato delle LG - *item 15-17*), l'applicabilità delle stesse (analizza le possibili barriere e i fattori facilitanti l'implementazione delle LG, le possibili strategie per favorirne l'adozione, l'implicazione sulle risorse economiche conseguenti alla loro applicazione - *item 18-21*) e, infine, l'indipendenza editoriale per escludere eventuali conflitti di interesse (*item 22-23*). I due item di valutazione complessiva permettono, inoltre, di assegnare un punteggio alla qualità delle linee guida e di raccomandarne o meno l'utilizzo (sì, sì con modifiche, no).

Ciascun autore ha valutato il rispetto dei singoli requisiti con un punteggio da 1 (disaccordo completo) a 7 (accordo completo). I punteggi assegnati da ciascun autore sono stati sommati all'interno dei singoli domini e rapportati con il massimo e il minimo punteggio possibile all'interno del dominio in base al numero di requisiti inclusi e al numero dei valutatori.

Per l'assegnazione dello score di qualità, poi, abbiamo fatto riferimento al manuale AGREE II nella sua versione italiana di cui di seguito (Figura 9) riportiamo le modalità di assegnazione.

Inoltre, un altro autore ha condotto una ricerca *post hoc* delle evidenze disponibili in letteratura a partire dal 2009 fino al 2014 al fine di ottenere un elaborato aggiornato.

La gestione del paziente con sincope: risultati

Attraverso i database sopraelencati abbiamo identificato 9 LG che sono state successivamente valutate con il metodo AGREE II.

I risultati della valutazione sono riportati nella Tabella 4 da cui risulta che:

La linea-guida *AHA/ACCF Scientific Statement on the Evaluation of Syncope*¹³ del 2006 è stata considerata non adottabile dal gruppo nel 91% dei casi: infatti un solo valutatore l'ha considerata adottabile con modifiche. In particolare ha ricevuta una molto bassa

valutazione nella terza dimensione (12,12%), che valuta il rigore metodologico nella ricerca delle evidenze scientifiche e nella loro valutazione, e nella quinta (16,29%) che ne valuta l'applicabilità. Molto alto, invece, il punteggio, pari all'88,63%, ricevuto nell'ultima dimensione che valuta l'indipendenza editoriale.

La linea guida *Guidelines for the diagnosis and management of syncope (version 2009) - The Task Force for the diagnosis and Management of Syncope of the European Society of Cardiology (ESC)*² è quella che è stata da noi valutata con il maggiore punteggio complessivo ed è stata, quindi, la linea guida di riferimento per la stesura di questa monografia. Essa è stata giudicata dal gruppo nel 100% dei casi adottabile, seppur, per un valutatore, con modifiche.

In dettaglio ha ottenuto uno score del 96,16% nella valutazione del primo domino riguardante la definizione dell'obiettivo e la motivazione, quasi il 100%

(pari al 98,5%) nella valutazione complessiva del quarto domino riguardante la chiarezza espositiva e il 90,15% per ciò che riguarda la sesta dimensione e cioè l'indipendenza editoriale. Elevati pure gli score percentuali raggiunti per ciò che riguarda le altre dimensioni che si sono assestati tra il 70 e l'80%.

La Linea guida *Guidelines for the diagnosis and management of syncope (version 2009) della National Guidelines Clearinghouse*¹⁴ è stata anch'essa giudicata dal gruppo nel 100% dei casi adottabile, seppur per tre valutatori con modifiche.

Essa ha raggiunto elevati score percentuali soprattutto per la prima dimensione (90,91%), la terza (82%) e la quarta (86,36%). La più bassa percentuale di score è stata raggiunta nella seconda dimensione (62,12%) che si riferisce al coinvolgimento delle parti.

La Linea guida *Standardized Reporting Guidelines for Emergency Department Syncope Risk Stratifica-*

IV. Assegnazione dello score

Per ciascuna delle 6 dimensioni di AGREE II viene calcolato uno score di qualità. Gli score assegnati alle 6 dimensioni sono indipendenti e non devono essere aggregati in uno score unico.

i) Calcolo dello score

Lo score di ciascuna dimensione viene determinato sommando tutti gli score dei singoli item che la compongono, calcolando il totale come percentuale del punteggio massimo possibile per quella dimensione.

Esempio

	Item 1	Item 2	Item 3	Totale
Valutatore 1	5	6	6	17
Valutatore 2	6	6	7	19
Valutatore 3	2	4	3	9
Valutatore 4	3	3	2	8
Totale	16	19	18	53

Punteggio massimo possibile = 7 (accordo totale) x 3 (item) x 4 (valutatori) = 84
 Punteggio minimo possibile = 1 (disaccordo totale) x 3 (item) x 4 (valutatori) = 12

Il punteggio calcolato della dimensione è:

$$\frac{\text{Punteggio ottenuto} - \text{Punteggio minimo possibile}}{\text{Punteggio massimo possibile} - \text{Punteggio minimo possibile}} \times 100 = \frac{53 - 12}{84 - 12} \times 100 = \frac{41}{72} \times 100 = 0,5694 \times 100 = 57\%$$

Se alcuni item non vengono inclusi è necessario apportare le opportune modifiche nel calcolo dei punteggi massimi e minimi.

Figura 9. Modalità di calcolo dello score di qualità per ciascuna dimensione di AGREE II. Riprodotta da The AGREE Next Steps Consortium, 2009 (Versione Italiana della Fondazione GIMBE).⁵⁹

tion Research della NIH Public Access Acad Emerg Med. Author manuscript⁶⁰ del 2012, è stata giudicata dal gruppo nel 73% dei casi adottabile, seppur con modifiche. Essa ha raggiunto il più elevato score percentuale (81,06%) nella sesta dimensione che riguarda l'indipendenza editoriale, mentre il più basso per quanto riguarda la quinta dimensione (36,36%).

La linea guida *New Concepts in the Assessment of Syncope*⁶¹ del 2012 è stata valutata adottabile solo nel 45% dei casi e sempre con modifiche, mentre il 55% dei valutatori l'ha giudicata non adottabile.

In dettaglio la linea guida in oggetto ha ottenuto bassi punteggi in tutte le dimensioni, soprattutto per quanto riguarda la sesta dimensione (26,52%) e la terza dimensione (il rigore metodologico) con una percentuale del 23,48%. Basse pure le percentuali delle altre dimensioni che sono state sempre al di sotto del 50%.

La linea guida *Transient loss of consciousness (blackouts) management in adults and young people*¹ del NICE è stata valutata adottabile da tutti i valutatori (in un caso con modifiche), tranne che per uno da cui è stata valutata negativamente.

Questa linea guida ha totalizzato percentuali altissime in tutte le dimensioni, in particolare nella prima (94,4%), nella seconda (90,9%) e nella quarta (94,4%). Pure alto il punteggio per la terza e quinta, mentre nell'indipendenza editoriale (sesta dimensione) ha ricevuto una percentuale pari al 65,15%. Questa linea guida si caratterizza per dedicarsi in maniera peculiare al punto di vista del paziente che ha sperimentato la TLoC. Infatti, la linea guida sottolinea che il trattamento e la cura dovrebbero tener conto delle esigenze e delle preferenze dei pazienti e che le persone che hanno sperimentato TLoC dovrebbero avere la possibilità di prendere decisioni informate circa la loro cura e trattamento, in collaborazione con i loro operatori sanitari. Essa dedica un'attenzione particolare alla necessità di una buona comunicazione tra operatori sanitari e pazienti, specie se si tratta di persone con esigenze aggiuntive come disabilità fisiche, sensoriali od apprendimento.

La linea guida *Standardized Approaches to the Investigation of Syncope of Canadian Cardiovascular Society Position Paper 2011*⁶² è stata valutata non adottabile da 8/11 valutatori e dagli altri tre adottabile solo con modifiche.

La linea guida ha ottenuto bassi score percentuali in tutte le dimensioni (< o intorno al 50%) tranne che per la prima dimensione dove ha raggiunto il 66,7%.

La linea guida *The Emergency Department Approach to Syncope: Evidence - based Guidelines and Prediction Rules*¹⁵ del 2010 è stata valutata non adottabile da 7/11 valutatori e dagli altri quattro, e in tre adottabile solo dopo modifiche. La linea guida ha ottenuto variabili score percentuali nelle varie dimensioni: molto alto, infatti, nella prima (89,80%) e

molto basso nella quinta e soprattutto nella sesta (10,60%).

La linea guida *The 2013 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy*¹⁶ è stata valutata adottabile da 10/11 valutatori, seppure con modifiche in sei casi; non adottabile in un solo caso.

La linea guida ha ottenuto elevati punteggi percentuali nella quarta e sesta dimensione: rispettivamente del 91,92% e del 93,93%; pure alte le valutazioni ottenute nelle altre dimensioni, intorno al 70%.

La Tabella 4 riassume i risultati della valutazione delle LG sulla sincope eseguita dal gruppo mediante lo strumento AGREE II.

Valutazione post hoc

Al fine di aggiornare le evidenze riportate dalle *guidelines*, è stata effettuata un'ulteriore ricerca sul principale *database online (Medline)*, a partire dal 2009 e fino al 2014. La ricerca è stata ristretta ai soli articoli scritti in lingua inglese, applicando come filtro l'argomento *syncope* e considerando studi clinici randomizzati e controllati, metanalisi e *reviews*.

Sono stati inclusi studi riguardanti pazienti adulti ed esclusi quelli di età pediatrica. Sono stati esclusi case reports e case series.

Nella nostra valutazione post-hoc, data la vastità dell'argomento, abbiamo schematicamente suddiviso gli studi clinici randomizzati e controllati, le metanalisi e le *reviews* analizzate in sei differenti tematiche che sono di seguito riportate: i) classificazione delle sincopi secondo il meccanismo d'azione; ii) utilità di percorsi diagnostico terapeutici dedicati alla sincope e di software con algoritmi d'indirizzo per il work up delle sincopi da impiegare negli ED; iii) novità nella fisiologia delle sincopi neurogene; iv) limiti della valutazione della Sindrome del seno Carotideo; v) indicazioni all'impianto di Pm secondo le LG 2013; vi) indicazioni farmacologiche.

Classificazione delle sincopi secondo il meccanismo d'azione

A partire dal lavoro di Brignole e colleghi,⁶¹ già da noi valutato secondo l'AGREE II, altre *reviews*^{58,63} hanno proposto una classificazione delle sincopi basata sul meccanismo sottostante. La possibilità di disporre di tecnologie avanzate ha aumentato la capacità di porre diagnosi di sincope documentando, durante eventi spontanei, il meccanismo sotteso e si è così dimostrato che lo stesso meccanismo può essere responsabile di differenti forme eziologiche di sincope e che una stessa sincope può essere causata da differenti meccanismi (Tabella 5).

Ciò comporta importanti risvolti pratici terapeutici

in quanto l'efficacia della terapia è ampiamente determinata dal meccanismo della sincope piuttosto che dalla sua causa.

Nella review di Sutton⁶³ la sostituzione della tradizionale classificazione eziologica con una di tipo meccanico riconoscerebbe indubbi vantaggi nel destinare una corretta terapia al meccanismo della sincope e quindi migliorare gli outcome, ma resta riconosciuta l'utilità di un'iniziale classificazione eziologica della sincope perché necessaria per una fondamentale stratificazione del rischio. La proposta non è ancora universalmente accettata e comunque nel work up delle sincope si potrebbe considerare inizialmente la classificazione eziologica per la stratificazione del rischio, seguita dall'adozione di un approccio meccanicistico per la diagnosi e terapia.⁵⁸

Alla base di questa proposta ci sono i dati di recenti trial randomizzati controllati che hanno dimostrato che l'introduzione di nuove tecnologie diagnostiche, in particolare l'ILR, ha aumentato la possibilità diagnostica di sincope altrimenti inspiegate, con una resa superiore al 50%. È aumentata, quindi, l'efficacia terapeutica grazie all'identificazione di gruppi altrimenti non definibili eleggibili, per esempio, al pacing.

Lo studio Picture²⁴ è uno studio multicentrico, prospettico, osservazionale condotto in 11 paesi (10 paesi europei e Israele) in cui sono stati arruolati un totale di 650 soggetti che avevano episodi sincopali o presincopali ricorrenti e inspiegabili per cui si è ricorso al posizionamento dell'ILR, modello *reveal plus*. Dei 218 pazienti in cui si sono verificati, durante il follow-up, episodi sincopali, l'ILR ha consentito di fare diagnosi nel 78% dei casi (170 pazienti); il 75% di questi era da causa cardiaca.

Nello studio ISSUE-3,²⁵ studio in doppio cieco, randomizzato, placebo-controllato condotto in 29 centri, sono stati reclutati pazienti con un'età ≥ 40 anni (età media di 63), con ≥ 3 episodi sincopali nei precedenti 2 anni. 511 pazienti hanno ricevuto l'impianto di un loop recorder; in 89 è stata documentata un'asistolia nei 12 ± 10 mesi successivi all'impianto ed hanno, dunque, presentato criteri per l'impianto di Pm. Infatti 72 pazienti presentavano episodi sincopali ricorrenti e ≥ 3 asistolie e 17 risultavano asintomatici e presentavano episodi presincopali con ≥ 6 asistolie.

Settantasette pazienti su 89 sono stati randomizzati al posizionamento del Pm a doppia camera DDD: 38 sono stati assegnati al braccio Pm ON e 39 al braccio Pm OFF. Nei due anni successivi si è osservata una riduzione del rischio assoluto del 32% e relativo del 57% di nuovi episodi ($P < .005$).

Lo studio ha dimostrato che in soggetti con la forma più frequente di sincope, quella riflessa (neuromediata), l'impiego di looprecorder, che è in grado di individuare la causa alla base della sincope. In essi l'indicazione terapeutica al successivo impianto di Pm comporta un significativo miglioramento dell'outcome, riducendo la percentuale di ricorrenza di nuovi episodi.

Lo studio supporta l'utilità del device Pm in peculiari caratteristiche di pazienti: età > 40 anni, storia di sincope ricorrenti benigne e frequenti lesioni traumatiche secondarie, probabilmente dovute all'assenza di prodromi.

Nel trial clinico multicentrico randomizzato di Flammang e collaboratori⁶⁴ sono stati reclutati 80 pazienti provenienti da 10 ospedali europei anziani, con sincope di origine sconosciuta e con test all'adenosina 5'-trifosfato (ATP) positivo (comparsa di asistolia da blocco seno-atriale o AV di durata > 10 sec dopo bolo

Tabella 5. Classificazione delle sincope.

Eziologia (forme cliniche)	Meccanismo (ECG e PA)
<i>Riflesso (neuro-mediato)</i> Vasovagale Situazionale Seno carotideo Forme atipiche (Tilt-positivo)	<i>Bradycardia</i> Asistolia Arresto sinusale Bradycardia sinusale più blocco AV Blocco AV Bradycardia (sinusale)
<i>Ipotensione ortostatica</i> Danno autonomico primario Danno autonomico secondario Farmaco-indotto Ipovolemia	<i>Tachycardia</i> Tachycardia sinusale progressiva Fibrillazione atriale Tachycardia atriale (eccetto sinusale) Tachycardia ventricolare
<i>Cardiaco o cardiovascolare</i> Aritmia come causa primaria Bradycardia Tachycardia Farmaco-indotta Strutturale cardiaca (es. stenosi aortica, mixoma atriale, etc.)	<i>Lievi o nessuna variazione del ritmo</i> Ipotensione

ECG, elettrocardiogramma; PA, pressione artriosa; AV, atrioventricolare. Tradotta e modificata da Brignole et al., 2012.⁶¹

ev di 20 mg di ATP). Questi pazienti sono stati sottoposti all'impianto di un Pm e randomizzati in modalità attiva o passiva: sono stati divisi in due gruppi, l'uno con Pm AAI a 30 bpm (41 pazienti) e l'altro con Pm DDD a 70 bpm (39 pazienti). I risultati indicano, innanzitutto, che il test all'ATP rappresenta uno strumento diagnostico efficace per identificare i pazienti con sincope di origine sconosciuta; inoltre che un pacing attivo Pm DDD riduce significativamente a 2 anni le recidive di sincope del 75% ($P < 0,005$).

Utilità di percorsi diagnostico terapeutici dedicati alla sincope e di software con algoritmi d'indirizzo per il *work up* delle sincope da impiegare nei Dipartimenti di Emergenza

Recenti reviews^{61,63-65} hanno ulteriormente dimostrato e ribadito l'utilità di strutture dedicate al management della sincope (come la costituzione di Syncope Unit) e la dotazione negli ED di *software* con algoritmi dedicati al percorso diagnostico e di stratificazione del rischio delle sincope basati sulle raccomandazioni multidisciplinari delle varie società scientifiche (ESC, ACEP, AHA, ACC, *American College of Physician*). L'applicazione di questi in diverse realtà ospedaliere ha dimostrato un aumento della resa diagnostica, una riduzione dei costi per indagini e per l'ospedalizzazione, una riduzione, quindi, dell'inappropriatezza diagnostica e di ricovero, condizione purtroppo ancora molto frequente. Non è stato, inoltre, dimostrato un outcome peggiorativo nei pazienti dimessi dopo evento sincopale, né un aumento della ricorrenza di essi.

Inoltre nel *Trial* clinico randomizzato,⁶⁶ condotto in 5 ED, sono stati arruolati 124 pazienti a rischio intermedio che avevano avuto un episodio sincopale o simil-sincopale ed è stato osservato che l'applicazione di un *protocollo di osservazione per la sincope* in ED (consistente in: monitoraggio cardiaco continuo per almeno 12 ore, due dosaggi seriali di troponina a distanza di 6 ore, ecocardiogramma in presenza di soffio all'auscultazione del cuore) versus la decisione di ricoverare subito il paziente riduceva il numero di ricoveri e la durata della degenza (outcome primari) ed i costi (outcome secondario), senza evidenziare differenze nella frequenza di eventi avversi a 30 giorni e a 6 mesi dalla dimissione, nella qualità di vita a 30 giorni dalla dimissione e nel grado di soddisfazione dei pazienti.

Il *Group for Syncope Study in the Emergency Room* (GESINUR) study,⁶⁷ è uno studio osservazionale prospettico multicentrico condotto in 19 ospedali spagnoli che ha incluso 1419 pazienti in cui era stata diagnosticata un'improvvisa e TLoC. Ha evidenziato una bassa aderenza alle LG per la gestione della sincope. Infatti non sempre veniva eseguito l'ECG, mentre molti test a basso valore diagnostico (come l'Rx del torace) erano frequentemente effettuati.

Lo studio prospettico multicentrico di Brignole e

colleghi⁶⁸ ha arruolato 941 pazienti in centri specializzati ed ha evidenziato che l'applicazione di protocolli secondo le LG ESC 2009 riduceva la percentuale di ricoveri per sincope dal 47% nel gruppo di cure standard al 39% in quello che applicava le LG, con un accorciamento del tempo di degenza da 8,1 giorni a 7,2 e un calo del numero di esami diagnostici richiesti (dal 3,4 al 2,6%).

Inoltre studi condotti presso l'Università dello Utah^{69,70} hanno dimostrato che il 6% delle dimissioni e il 58% dei ricoveri dal ED non erano in accordo con le LG ESC. L'applicazione di un software dedicato al percorso di stratificazione del rischio e il *work up* della sincope, impostato secondo le LG ESC, ha comportato una riduzione del 52% della percentuale di ricoveri senza una significativa differenza di prevalenza in eventi avversi severi nel gruppo dei dimessi.

I risultati dello studio EHRA⁷¹ suggeriscono che ci sono delle differenze significative nella gestione della sincope tra i diversi centri europei, soprattutto in relazione alla frequenza di ospedalizzazione e all'indicazione al *tilt test* nelle sincope neuromediate. Si tratta di uno studio multicentrico a cui hanno partecipato 43 centri di cui il 73% non è provvisto di Syncope Unit e soltanto il 42% utilizza un protocollo diagnostico standardizzato. La frequenza di ospedalizzazione varia dal 10% al 25% (nel 56% dei centri) fino a più del 50% (nel 21% dei centri). Quest'ultima è principalmente legata alla presenza di sincope aritmogene (85% dei centri), lesioni conseguenti alla sincope (80%), cardiopatia strutturale (73%), comorbidità importanti (54%) ed età avanzata (41%).

I test maggiormente utilizzati sono rappresentati da ECG (effettuato in tutti i centri), ecocardiogramma (nel 66% dei centri) e Holter cardiaco (nel 59% dei centri), seguiti da MSC ed esame neurologico. *Tilt test*, SEF e impianto di un looprecorder sono effettuati soltanto nel caso vi fosse un'indicazione specifica. C'è un approccio molto differente, nei centri coinvolti, in merito all'utilizzo del *tilt test*: infatti nel caso di sincope neuromediate il 44% dei centri utilizza tale test contro il 37% che non lo utilizza. Infine le manovre fisiche rappresentano il trattamento standard ampiamente utilizzato in tutti i centri (93%) nella NMS.

Per ciò che concerne la scelta degli indicatori di stratificazione del rischio, il *National of Health Institute* nel 2010 ha pubblicato una review e una meta-analisi⁷² che valutava la qualità metodologica e l'accuratezza prognostica di score per sincope nei DE. In conclusione gli unici due score che sono stati validati in quanto testati in più setting e quindi utilizzabili nella pratica clinica con livello di evidenza 2, sono il SFSR (sensibilità 86%; specificità 49%) e lo score dell'OESIL (sensibilità 95%; specificità 31%). La capacità prognostica di questi due score ha dato risultati contrastanti in diversi studi, in particolare negli studi

con SFSR, da relazionare a diversità di interpretazione dell'ECG.

I vantaggi e i limiti dello score SFSR sono riportati anche in un'altra review⁷³ che valuta tutti gli studi che hanno indagato l'appropriatezza del SFSR nel prevedere outcome severi a breve termine (30 giorni). Vantaggi dello score SFSR sono l'accuratezza del processo e il numero di studi di validazione che lo rendono il più accurato score disponibile per predire outcome seri. In pazienti senza una causa evidente di sincope, uno score negativo è associato ad una probabilità a posteriori di eventi severi del 2% o anche meno, che potrebbe comportare una dimissione del paziente con sicurezza. Limiti del SFSR sono studi di validazione con risultati diversi, legati a differenti classificazioni delle aritmie. La review ricorda pertanto ciò che viene raccomandato dagli autori del SFSR, cioè che lo score può essere impiegato durante una valutazione iniziale di sincope a discrezione del medico d'urgenza, con l'attenzione ad includere tutti gli studi ECG disponibili, oltre al monitoraggio cardiaco.

Inoltre la review⁷² annota come la gran parte degli studi sui vantaggi di Unità di Management della Sincope (SMU) siano stati condotti in grandi ospedali o centri terziari; futuri studi dovrebbero valutare l'applicazione di SMU in ospedali di comunità dove non può essere realizzabile un team multidisciplinare.

Novità nella fisiologia delle sincope neurogene

Alcune reviews hanno analizzato i progressi nelle conoscenze di fisiologia che sottendono i meccanismi della SVVe della sindrome tachicardica posturale (POTS), in quanto processo molto complesso con diversi aspetti non ancora definiti.

La review di Jardine⁷⁴ tenta - con i limiti dell'eterogeneità del disegno - di integrare differenti studi di fisiopatologia e proporre una sequenza emodinamica degli eventi che portano alla SVV. La SVV è il risultato di un meccanismo del sistema nervoso di tipo riflesso, che comporta una perdita transitoria del controllo neurale della circolazione; tuttavia l'esatta natura anatomica e fisiologica di questo riflesso rimane incerta in quanto molto complessa. Gli studi hanno dimostrato che molti pazienti con SVV hanno una normale funzionalità del sistema simpatico e del riflesso barorecettoriale. Nel passaggio all'ortostatismo, dopo un iniziale appropriato aggiustamento, si assiste ad una graduale riduzione della PA che dura alcuni minuti, la cosiddetta fase di *progressive earlyhypotension*. In alcuni soggetti ciò è secondario alla riduzione dell'output cardiaco, mentre in altri è secondario alla simultanea riduzione dell'output cardiaco e alla vasodilatazione. Dopo un tempo variabile, tutti i pazienti passano alla fase di *terminal vasodilatation*, il cui meccanismo può essere l'accumulo di sangue nel distretto splancnico, l'ipovolemia toracica, l'aumento della ventilazione, che, con

diverso contributo, riducono l'autoregolazione vascolare cerebrale prevalendo sul riflesso barorecettoriale. Il risultato è una riduzione del tono simpatico con un ulteriore e più rapido calo della PA ed infine bradicardia. La riduzione della perfusione cerebrale comporta la sincope. Il recupero è immediato con il ritorno venoso, ma può essere prolungato in alcuni soggetti per un eccesso di attività vagale che comporta una transitoria insufficienza cardiaca.

La POTS è definita come l'insieme di sintomi da intolleranza ortostatica presenti da più di 6 mesi e che si associano ad un aumento della frequenza cardiaca ≥ 30 bpm entro 10 minuti dall'assunzione della posizione eretta, in assenza di OH (caduta della PA $>20/10$ mmHg). La POTS è un disordine multisistemico del sistema nervoso autonomo. I meccanismi fisiopatologici che sottendono la POTS sono diversi.

La review di Nwazue⁷⁵ riporta recenti studi di fisiologia oltre a quelli già noti (pazienti con elevati livelli plasmatici di norepinefrina, ridotta volemia), quali l'evidenza di una significativa variabilità circadiana degli eventi, con maggiore prevalenza di tachicardia al mattino piuttosto che alla sera. In studi recenti, si è visto coinvolto anche un'alterazione del sistema renina-angiotensina aldosterone. Tra le evidenze terapeutiche recenti sulla POTS, la review riporta studi di efficacia da infusione rapida di 1-2 L di salina endovenosa, nel rallentare la frequenza cardiaca e migliorare i sintomi - limite è la disponibilità di un accesso venoso immediato e pertanto può essere considerata come terapia di salvataggio-seguono espansori di volume (fludrocortisone desmopressina); simpaticolitici (il propranololo risulta la prima linea di trattamento, anche se limitato dagli effetti collaterali); metildopa; vasocostrittori (midodrina 5-10 mg tid) e farmaci che aumentano il tono vagale (piridostigmina). Sul training fisico ci sono ancora studi di piccole dimensioni che ne evidenzerebbero, però, l'efficacia clinica.

Limiti della valutazione della sindrome del seno carotideo

Diverse reviews^{44,76,77} hanno analizzato le criticità del MSC.

La review di Krediet e colleghi⁷⁷ è un consenso internazionale del 2011 di esperti di sincope che discute i limiti della metodica del MSC e degli attuali criteri di positività che non permettono di definire la procedura gold standard.

La tecnica del MSC attualmente considerata standard è quella proposta da Lown e Levine nel 1961. Essa consiste in un *leggero* massaggio di 5 sec bilateralmente (perché tra 10 e 40 s la sincope è dovuta alla compressione della vena). Successivamente Brignole ha integrato il test dimostrando che la specificità del MSC aumentava considerando anche la comparsa di sintomi presincopali, eseguendo il test con il paziente in posi-

zione supina e poi in ortostatismo per individuare i casi di prevalente risposta vaso-depressoria, praticando il massaggio per 10 secondi, tempo utile per slentizzare al massimo la componente vasodilatatoria.

Attualmente l'indicazione è di eseguire il leggero massaggio per 10 s, prima a destra, dove è più frequente la positività, poi a sinistra. Se negativo va fatto in posizione ortostatica con paziente sul letto da *tilt test*, inclinato di 60-70°, in monitoraggio continuo ECGgrafico e pressorio. Seconda criticità è il punto del collo in cui praticare il massaggio in quanto è variabile la collocazione del seno; studi di ecocolor Doppler e autoptici, infatti, hanno documentato l'estrema variabilità anatomica della biforcazione carotidea e la posizione del seno (per es. a volte la biforcazione è molto alta, anche intracranica). Le indicazioni attuali non sono, inoltre, univoche: alcuni suggeriscono di considerare il punto di maggiore pulsazione dell'arteria carotide interna, altri il punto in corrispondenza del bordo superiore della cartilagine tiroidea, medialmente al muscolo sternocleidomastoideo.

Gli autori discutono soprattutto dei limiti dei criteri di positività del MSC che definiscono la condizione di ipersensibilità del seno carotideo (*carotid sinus hypersensitivity*, CHS) perché troppo sensibili, il che spiegherebbe l'elevata prevalenza di CHS nella popolazione generale e di probabili falsi positivi per cui suggeriscono una restrizione dei criteri stessi da valutare in studi futuri. I criteri correnti sono frutto di studi molteplici, principalmente con pochi pazienti reclutati, limitati dall'indisponibilità di tecniche sofisticate come quelle odierne, quali il monitoraggio continuo ECGgrafico e pressorio ed, infine, da un'eterogeneità con cui è stata eseguita la procedura del massaggio. Alla base della rivalutazione dei criteri ci sono, inoltre, ragioni fisiopatologiche che nel frattempo si sono aggiunte: i) la pausa di 3 secondi considerata, fino a questo momento, positiva è stata definita su un'arbitraria osservazione clinica ed ha una bassa specificità; ii) il 39% della popolazione generale con più di 65 anni esprime questi criteri; iii) non c'è PdC prima di 6 secondi di asistolia; iv) la popolazione generale con più di 65 anni ha il 95esimo percentile di risposta al MSC con un'asistolia di 7,3 s.

Nel follow up clinico della sincope c'è solo lo 0,7% di episodi di asistolia di 3-6 s contro il 43% di 6 s associati a sintomi presincopali. Nello studio ISSUE-2 si è registrata una pausa media in corso di sincope di 9 s (range 8-18).

Gli autori suggeriscono di considerare positivo il MSC per asistolia ≥ 6 s o una caduta della pressione media arteriosa al di sotto di 60 mmHg che duri per ≥ 6 s con comparsa dei sintomi.

Il *metodo dei sintomi* mostra una buona specificità ed è capace di predire l'efficacia dell'impianto di un pacing cardiaco.

Indicazioni all'impianto di pacemaker secondo le linee guida 2013

Le novità terapeutiche sulle sincope sono riportate dalle recenti LG ESC del 2013 sull'impiego del pacing; esse si sono avvalse dell'ausilio di numerosi recenti studi e trial clinici Randomizzati e Controllati. In particolare nello Studio PICTURE²⁴ l'ILR ha consentito di fare diagnosi nel 78% dei casi di sincope o presincope inspiegate e ricorrenti.

Nel Trial multicentrico randomizzato controllato danese - DANPACE⁷⁸ - 1415 pazienti con sindrome del nodo del seno sono stati randomizzati in due gruppi: in uno (707 pazienti) è stato impiantato un Pm a singola camera (AAIR), nell'altro (708 pazienti) un Pm a doppia camera (DDDR) e seguiti per una media di 5,4 anni. I risultati di questo studio hanno evidenziato che la sincope ricorreva ancora nei pazienti: 17,5% del totale dei pazienti, di cui il 19% con AAIR e il 15,8% con DDDR. I pazienti in cui vi è una ricorrenza di episodi sincopali dopo l'impianto di Pm hanno una maggiore mortalità rispetto ai pazienti in cui non si realizzano tali episodi.

I fattori predittori di sincope dopo l'impianto del Pm sono risultati: i) età tra 0 e 39 anni e ≥ 80 anni; ii) episodio sincopale prima dell'impianto del Pm; iii) infarto miocardico pregresso; iv) scompenso cardiaco; v) elevato indice di comorbidità secondo Charlson.

Questi dati suggeriscono un'eziologia multifattoriale della sincope non risolutiva dal solo pm.

Lo studio ISSUE-3²⁵ supporta l'utilità del device Pm anche nelle sincope neuromediate in peculiari caratteristiche di pazienti: età >40 anni, storia di sincope ricorrenti benigne e frequenti lesioni traumatiche secondarie dovute all'assenza di prodromi.

Un'analisi dello studio ISSUE-3⁷⁹ evidenzia che l'ILR in soggetti con >40 anni consente di confermare nella maggior parte dei casi (87%) la diagnosi iniziale presunta di NMS, mentre non conferma tale diagnosi in un piccolo numero di pazienti (13%). Inoltre il *tilt test* non è in grado di discriminare tra presunta NMS e non NMS, fatta eccezione della comparsa di asistolia durante il TT che è altamente specifico.

In un'ulteriore analisi dello studio ISSUE-3⁸⁰ su 136 pazienti arruolati, si evince che il Pm è efficace nei pazienti con NMS con episodi di asistolia documentati in cui il TT era negativo. Di contro, non ci sono sufficienti evidenze relative all'efficacia del Pm in pazienti in cui il TT era positivo anche in presenza di asistolia spontanea documentata.

Lo studio Safepace²⁸¹ è uno studio multicentrico, randomizzato, a doppio cieco che ha coinvolto 51 centri da cui sono stati reclutati 141 pazienti con anamnesi di due cadute non spiegate e/o un episodio sincopale negli ultimi 12 mesi per il quale non era stata individuata una causa se non una ipersensibilità cardioinibitoria del seno carotideo (CI CSH), molto frequente

nei pazienti anziani. I pazienti sono stati randomizzati in due gruppi: in uno è stato impiantato il Pm, nell'altro l'ILR. I risultati ottenuti mostrano un rischio relativo di svenimenti dopo l'impianto del device rispetto a prima dell'impianto pari a 0,23. Inoltre non sono state evidenziate significative differenze relative alla frequenza di svenimenti nei due gruppi. Lo Studio non ha confermato il risultato del precedente SAFAPACE sull'utilità di pacing in questi pazienti.

Lo studio SPRITELY,⁸² un trial multicentrico, randomizzato, *open-label*, in cui sono stati randomizzati 120 pazienti con blocco bifascicolare, conservata funzione del ventricolo sinistro e uno o più episodi sincopali nell'anno precedente, ha fornito un livello di evidenza elevato in relazione all'uso sia del Pm permanente che del ILR come intervento di prima linea in questa categoria di pazienti (sincope, funzione sistolica conservata e blocco bifascicolare).

Uno studio prospettico multicentrico randomizzato⁸³ in cui sono stati reclutati 78 pazienti con episodio sincopale isolato, BB e SEF negativo, dimostra che l'utilizzo di un ILR risulta essere di gran lunga più efficace, rispetto al follow-up convenzionale, nell'individuare aritmie ricorrenti con un importante impatto sulla gestione terapeutica. Questi risultati evidenziano, inoltre, l'utilità di un monitoraggio precoce nei pazienti con BB e EPS negativo anche dopo il primo episodio sincopale.

Nello studio multicentrico MADIT-RIT⁸⁴ sono stati reclutati, da 98 centri, 1500 pazienti con diagnosi di scompenso cardiaco e con indicazione all'impianto di un ICD in prevenzione primaria. Tali pazienti sono stati randomizzati in tre differenti bracci a seconda della configurazione dell'ICD: 1° braccio ICD con configurazione convenzionale (terapia per $TV \geq 170$ b/min); 2° braccio ICD con programmazione ad alta frequenza (terapia per $TV \geq 200$ b/min e zona di monitoraggio tra 170 e 199 b/min); 3° braccio ICD con programmazione di un ritardo prolungato di 60 secondi e monitoraggio della zona prima di iniziare la terapia. Durante il follow-up, 64 pazienti (4,3%) hanno avuto un episodio sincopale, con un'incidenza simile nei tre bracci. Cardiomiopatia ischemica, aritmia ventricolare progressiva, FE del ventricolo sinistro $\leq 25\%$ e giovane età sono risultati fattori prognostici indipendenti per tutti i tipi di sincope. Inoltre la sincope è risultata associata ad un aumentato rischio di morte indipendentemente dalla causa (sincope aritmogena o non aritmogena). I risultati di tale studio evidenziano che le configurazioni innovative dell'ICD sia ad alta frequenza (terapia per $TV \geq 200$ b/min) che con ritardo prolungato non sono associate ad un rischio aumentato di sincopi aritmogene o da altre cause; inoltre l'episodio sincopale causato da una $TV < 200$ b/min rappresenta un evento raro. Infine la sincope nei pazienti con scompenso cardiaco è legata ad un aumentato profilo di rischio cardiova-

scolare ed è associata ad maggiore mortalità indipendentemente dalle cause dell'episodio sincopale.

La review di Sheldon sull'indicazione a TT e l'ILR⁸⁵ propone di considerare l'età come discriminante nel sottoporre a test un paziente. Anche se l'incidenza di sincope è alta nei giovani, si tratta, con maggiore probabilità, di sincopi vasovagali e con alta probabilità di falsi negativi al *tilt test*; inoltre, molte sincopi vasovagali nei giovani non si associano a bradicardia e l'ILR evidenzerebbe un ritmo sinusale. In pazienti più anziani (>50 anni) la situazione è differente: si riduce la probabilità di sincopi vasovagali ed aumentano quelle aritmogene, per cui risulta molto utile un ILR, i *tilt test* sono meno sensibili, ma probabilmente più specifici.

Indicazioni farmacologiche

Lo STAND-trial⁸⁶ è un trial clinico crossover randomizzato in cui sono stati reclutati 100 pazienti che effettuavano un trattamento non farmacologico, di cui 67 presentavano una ricorrenza di almeno 3 sincopi vasovagali o gravi episodi pre-sincopali negli ultimi due anni. Tra questi ultimi sono stati randomizzati 28 pazienti per cui un gruppo (11 pazienti) è stato trattato con midodrina seguita da placebo e l'altro gruppo (17 pazienti) con placebo seguito da midodrina. Contrariamente a quanto dimostrato da precedenti trials,⁸⁷⁻⁹² questo studio evidenzia che il trattamento addizionale con midodrina è meno efficace rispetto a quanto ipotizzato nei pazienti con sincopi vasovagali ricorrenti che non rispondono al trattamento non farmacologico, perciò non viene raccomandato l'uso routinario di un trattamento addizionale con Midodrina in questi pazienti.

Sheldon RS e collaboratori⁹³ hanno analizzato due popolazioni: una mediante uno studio di coorte osservazionale condotto su 153 pazienti positivi al *tilt test* (dei quali 52 sono stati trattati con β -bloccante e 101 no) e l'altra utilizzando un trial clinico controllato randomizzato⁹⁴ condotto su 208 pazienti (di cui 108 hanno avuto il trattamento con β -bloccante e 100 no). Dall'analisi di queste due distinte popolazioni è emerso che i β -bloccanti potrebbero essere efficaci nel prevenire la SVV nei soggetti più anziani (con un'età media >42 anni), mentre non dovrebbero essere utilizzati nei pazienti più giovani.

Bibliografia

1. National Institute for Health and Clinical Excellence: Guidance. Transient loss of consciousness ('blackouts') management in adults and young people [Internet]. London: Royal College of Physicians (UK); 2010.
2. Task Force for the Diagnosis and Management of Syncope, European Society of Cardiology (ESC), European Heart Rhythm Association (EHRA), et al. Guidelines for

- the diagnosis and management of syncope (version 2009). *Eur Heart J* 2009;30:2631-71.
3. Kenny RA, Bhangu J, King-Kallimanis BL. Epidemiology of syncope/collapse in younger and older western patient populations. *Prog Cardiovasc Dis* 2013;55:357-63.
 4. Rossen R, Kabat H, Anderson JP. Acute arrest of cerebral circulation in man. *Arch Neurol Psychiatr* 1943;50:510-28.
 5. Lempert T, Bauer M, Schmidt D. Syncope: a videometric analysis of 56 episodes of transient cerebral hypoxia. *Ann Neurol* 1994;36:233-7.
 6. Hoefnagels WAJ, Padberg GW, Overweg J, et al. Transient loss of consciousness: the value of the history for distinguishing seizure from syncope. *J Neurol* 1991;238:39-43.
 7. Scheinberg P, Blackburn I, Rich M, Saslaw M. Effects of aging on cerebral circulation and metabolism. *AMA Arch Neurol Psych* 1953;70:77-85.
 8. Dandona P, James IM, Newbury PA, et al. Cerebral blood flow in diabetes mellitus: evidence of abnormal cerebral vascular reactivity. *Br Med J* 1978;2:325-6.
 9. Hainsworth R. Syncope and fainting: classification and pathophysiological basis. In: Mathias CJ, Bannister R eds. *Autonomic Failure. A textbook of clinical disorders of the autonomic nervous system*. 4th Edition. Oxford: Oxford University Press, 1999.
 10. Kapoor WN. Syncope. *N Engl J Med*. 2000;343:1856-62.
 11. Linzer M, Yang EH, Estes NA III, et al. Diagnosing syncope, part 1: value of history, physical examination, and electrocardiography: clinical efficacy assessment project for the American college of physicians. *Ann Intern Med* 1997;126:989-96.
 12. Kapoor WN. Current evaluation and management of syncope. *Circulation* 2002;106:1606-9.
 13. Strickberger SA, Benson DW, Biaggioni I, et al. AHA/ACCF Scientific statement on the evaluation of syncope: from the American heart association councils on clinical cardiology, cardiovascular nursing, cardiovascular disease in the young, and stroke, and the quality of care and outcomes research interdisciplinary working group; and the American college of cardiology foundation: in collaboration with the heart rhythm society: endorsed by the American autonomic society. *Circulation* 2006;113:316-27.
 14. Moya A, Sutton R, Ammirati F, et al. Guidelines for the diagnosis and management of syncope (version 2009). *Eur Heart J* 2009;30:2631-71.
 15. Kessler C, Tristano JM, De Lorenzo R. The emergency department approach to syncope: evidence-based guidelines and prediction rules. *Emerg Med Clin North Am* 2010;28:487-500.
 16. Brignole M, Auricchio A, Baron-Esquivias G, et al. 2013 ESC guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: the task force on cardiac pacing and resynchronization therapy of the European society of cardiology (ESC). Developed in collaboration with the European heart rhythm association (EHRA). *Eur Heart J* 2013;34:2281-329.
 17. Task Force members, Brignole M, Vardas P, et al. Indications for the use of diagnostic implantable and external ECG loop recorders. *Europace* 2009;11:671-87.
 18. Iglesias JF, Graf D, Forclaz A, et al. Stepwise evaluation of unexplained syncope in a large ambulatory population. *Pacing Clin Electrophysiol* 2009;32:S202-6.
 19. Linker NJ, Voulgaraki D, Garutti C, et al. Early versus delayed implantation of a loop recorder in patients with unexplained syncope-effects on care pathway and diagnostic yield. *Int J Cardiol* 2013;170:146-51.
 20. Solano A, Menozzi C, Maggi R, et al. Incidence, diagnostic yield and safety of the implantable loop-recorder to detect the mechanism of syncope in patients with and without structural heart disease. *Eur Heart J* 2004;25:116-9.
 21. Zaidi A, Clough P, Cooper P, Scheepers B. Misdiagnosis of epilepsy: many seizure-like attack have a cardiovascular cause. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:181-4.
 22. Rugg-Gunn F, Simister R, Squirrel M, et al. Cardiac arrhythmias in focal epilepsy: a prospective long-term study. *Lancet* 2004;364:2212-9.
 23. Armstrong L, Lawson J, Kamper A, et al. The use of an implantable loop recorder in the investigation of unexplained syncope in older people. *Age Ageing* 2003;32:185-8.
 24. Edvardsson N, Frykman V, van Mechelen R, et al. Use of an implantable loop recorder to increase the diagnostic yield in unexplained syncope: results from the PICTURE registry. *Europace* 2011;13:262-9.
 25. Brignole M, Menozzi C, Moya A, et al. Pacemaker therapy in patients with neurally mediated syncope and documented asystole: third international study on syncope of uncertain etiology (ISSUE-3): a randomized trial. *Circulation* 2012;125:2566-71.
 26. Kulakowski P, Lelonek M, Krynski T, et al. Prospective evaluation of diagnostic workup in syncope patients: results of the PL-US registry. *Europace* 2010;12:230-9.
 27. Farwell DJ, Freemantle N, Sulke N. The clinical impact of implantable loop recorders in patients with syncope. *Eur Heart J* 2006;27:351-6.
 28. Krahn AD, Klein GJ, Yee R, et al. Cost implications of testing strategy in patients with syncope: randomized assessment of syncope trial. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:495-501.
 29. Martin TP, Hanusa BH, Kapoor WN. Risk stratification of patients with syncope. *Ann Emerg Med* 1997;29:459-66.
 30. Colivicchi F, Ammirati F, Melina D, et al. Development and prospective validation of a risk stratification system for patients with syncope in the emergency department: the OESIL risk score. *Eur Heart J* 2003;24:811-9.
 31. Hing R, Harris R. Relative utility of serum troponin and the OESIL score in syncope. *Emerg Med Australas* 2005;17:31-8.
 32. Sarasin FP, Hanusa BH, Perneger T, et al. A risk score to predict arrhythmias in patients with unexplained syncope. *Acad Emerg Med* 2003;10:1312-7.
 33. Quinn JV, Stiell IG, McDermott DA, et al. Derivation of the San Francisco SyncopeRule to predict patients with short-term serious outcomes. *Ann Emerg Med* 2004;43:224-32.
 34. Grossman SA, Fischer C, Lipsitz LA, et al. Predicting adverse outcomes in syncope. *J Emerg Med* 2007;33:233-9.
 35. Del Rosso A, Ungar A, Maggi R, et al. Clinical predictors of cardiac syncope at initial evaluation in patients referred urgently to general hospital: the EGSYS score. *Heart* 2008;94:1620-6.

36. Romme JJ, Reitsma JB, Go-Schön IK, et al. Prospective evaluation of non-pharmacological treatment in vasovagal syncope. *Europace* 2010;12:567-73.
37. 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;100:1798-801.
38. Reybrouck T, Heidbuchel H, Van De Werf F, Ector H. Long-term follow-up results of tilt training therapy in patients with recurrent neurocardiogenic syncope. *Pacing Clin Electrophysiol* 2002;25:1441-6.
39. Guzman JC, Armaganijan LV, Morillo CA. Treatment of Neurally Mediated Reflex Syncope. *Cardiol Clin* 2013;31:123-9.
40. Nwazue VC, Raj SR. Confounders of vasovagal syncope: orthostatic hypotension. *Cardiol Clin* 2013;31:89-100.
41. Raj SR, Coffin ST. Medical therapy and physical maneuvers in the treatment of the vasovagal syncope and orthostatic hypotension. *Prog Cardiovasc Dis* 2013;55:425-33.
42. Romme JJ, Reitsma JB, Black CN, et al. Drugs and pacemakers for vasovagal, carotid sinus and situational syncope. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;10:CD004194.
43. Raj SR, Faris PD, McRae M, Sheldon RS. Rationale for the prevention of syncope trial IV: assessment of midodrine. *Clin Auton Res* 2012;22:275-80.
44. Moya A1, Roca-Luque I, Francisco-Pascual J, et al. Pacemaker Therapy in Syncope. *Cardiol Clin* 2013;31:131-42.
45. Claydon VE, Hainsworth R. Salt supplementation improves orthostatic cerebral and peripheral vascular control in patients with syncope. *Hypertension* 2004;43:809-13.
46. van Lieshout JJ, ten Harkel AD, Wieling W. Physical manoeuvres for combating orthostatic dizziness in autonomic failure. *Lancet* 1992;339:897-8.
47. Podoleanu C, Maggi R, Brignole M, et al. Lower limb and abdominal compression bandages prevent progressive orthostatic hypotension in the elderly. A randomized placebo-controlled study. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:1425-32.
48. Smit AA, Wieling W, Fujimura J, et al. Use of lower abdominal compression to combat orthostatic hypotension in patients with autonomic dysfunction. *Clin Auton Res* 2004;14:167-75.
49. Abraham WT, Fisher WG, Smith AL, et al. Cardiac resynchronization in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2002;346:1845-53.
50. Auricchio A, Stellbrink C, Butter C, et al. Clinical efficacy of cardiac resynchronization therapy using left ventricular pacing in heart failure patients stratified by severity of ventricular conduction delay. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:2109-16.
51. Cazeau S, Leclercq C, Lavergne T, et al. Effects of multisite biventricular pacing in patients with heart failure and intraventricular conduction delay. *N Engl J Med* 2001;344:873-80.
52. Higgins SL, Hummel JD, Niazi IK, et al. Cardiac resynchronization therapy for the treatment of heart failure in patients with intraventricular conduction delay and malignant ventricular tachyarrhythmias. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:1454-9.
53. Young JB, Abraham WT, Smith AL, et al. Combined cardiac resynchronization and implantable cardioversion defibrillation in advanced chronic heart failure: the MIRACLE ICD Trial. *JAMA* 2003;289:2685-94.
54. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, et al. Cardiac-resynchronization therapy for the prevention of heart-failure events. *N Engl J Med* 2009;361:1329-38.
55. Abraham WT, Young JB, Leon AR, et al. Effects of cardiac resynchronization on disease progression in patients with left ventricular systolic dysfunction, an indication for an implantable cardioverter-defibrillator, and mildly symptomatic chronic heart failure. *Circulation* 2004;110:2864-8.
56. Linde C, Abraham WT, Gold MR, et al. Randomized trial of cardiac resynchronization in mildly symptomatic heart failure patients and in asymptomatic patients with left ventricular dysfunction and previous heart failure symptoms. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:1834-43.
57. Tang AS, Wells GA, Talajic M, et al. Cardiac-resynchronization therapy for mild-to-moderate heart failure. *N Engl J Med* 2010;363:2385-95.
58. Hanna EB. Syncope: Etiology and diagnostic approach. *Cleve Clin J Med* 2014;81:755-66.
59. The AGREE Next Steps Consortium. Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation II AGREE II. 2009. Versione Italiana della Fondazione GIMBE. Available from: http://www.gimbe.org/publicazioni/traduzioni/AGREE_IT.pdf
60. Sun BC, Thiruganasambandamoorthy V, Cruz JD, Consortium to Standardize ED Syncope Risk Stratification Reporting. standardized reporting guidelines for emergency department syncope risk stratification research. *Acad Emerg Med* 2012;19:694-702.
61. Brignole M, Hamdan MH. New Concepts in the Assessment of Syncope. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:1583-91.
62. Sheldon RS, Morillo CA, Krahn AD, et al. Standardized approaches to the investigation of syncope: Canadian Cardiovascular Society position paper. *Can J Cardiol* 2011;27:246-53.
63. Sutton R. Clinical classification of syncope. *Prog Cardiovasc Dis* 2013;55:339-44.
64. Flammang D1, 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;125:31-6.
65. Viqar-Syed M, Bradley DJ, Shen WK. Syncope units: impact on patient care and health-related costs. *Cardiol Clin* 2013;31:39-49.
66. Sun BC, McCreath H, Liang LJ, et al. Randomized clinical trial of an emergency department observation syncope protocol versus routine inpatient admission. *Ann Emerg Med* 2014;64:167-75.
67. Baron-Esquivias G1, Martínez-Alday J, Martín A, et al. Epidemiological characteristics and diagnostic approach in patients admitted to the emergency room for transient loss of consciousness: Group for Syncope Study in the Emergency Room (GESINUR) study. *Europace* 2010;12:869-76.
68. Brignole M, Ungar A, Casagrande I, et al. Prospective multicentre systematic guideline-based management of patients referred to the syncope units of general hospitals. *Europace* 2010;12:109-18.
69. Daccarett M, Jetter TL, Wasmund SL, et al. Syncope in emergency department: comparison of standardized admission criteria with clinical practice. *Europace* 2011;13:1632-8.
70. Brignole M, Malasana G, Sherwood R, et al. Evaluation

- of patients with “faint” in an American teaching hospital: a dire need for a standardized approach. *Pacing Clin Electrophysiol* 2011;34:284-90.
71. Dagres N1, Bongiorni MG, Dobreanu D, et al. Current investigation and management of patients with syncope: results of the European Heart Rhythm Association survey. *Europace* 2013;15:1812-5.
 72. Serrano LA, Hess EP, Bellolio MF, et al. Accuracy and quality of clinical decision rules for syncope in the emergency department: a systematic review and meta-analysis. *Ann Emerg Med* 2010;56:362-73.
 73. Saccilotto RT, Nickel CH, Bucher HC, et al. San Francisco Syncope Rule to predict short-term serious outcomes: a systematic review. *CMAJ* 2011;183:E1116-26.
 74. Jardine DL. Vasovagal syncope new physiologic insights. *Cardiol Clin* 2013;31:75-87.
 75. Nwazue VC, Raj SR. Confounders of vasovagal syncope: postural tachycardia syndrome. *Cardiol Clin* 2013;31:101-9.
 76. Sutton R. Carotid sinus syndrome: progress in understanding and management. *Global Cardiac Sci Pract* 2014;2:1-8.
 77. Krediet CT, Parry W, Jardine D, et al. The history of diagnosing carotid sinus hypersensitivity: why are the current criteria too sensitive? *Europace* 2011;13:14-22.
 78. Ng Kam Chuen MJ, Kirkfeldt RE, Andersen HR, Nielsen JC. Syncope in paced patients with sick sinus syndrome from the DANPACE trial: incidence, predictors and prognostic implication. *Heart* 2014;100:842-7.
 79. Ungar A, Sgobino P, Russo V, et al. Diagnosis of neurally mediated syncope at initial evaluation and with tilt table testing compared with that revealed by prolonged ECG monitoring. An analysis from the Third International Study on Syncope of Uncertain Etiology (ISSUE-3). *Heart* 2013;99:1825-31.
 80. Brignole M, Donato P, Tomaino M, et al. Benefit of pacemaker therapy in patients with presumed neurally mediated syncope and documented asystole is greater when tilt test is negative: an analysis from the third International Study on Syncope of Uncertain Etiology (ISSUE-3). *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2014;7:10-6.
 81. Ryan DJ, Nick S, Colette SM, Roseanne K. Carotid sinus syndrome, should we pace? A multicentre, randomised control trial (Safespace 2). *Heart* 2010;96:347-51.
 82. Krahn AD, Morillo CA, Kus T, et al. Empiric pacemaker compared with a monitoring strategy in patients with syncope and bifascicular conduction block-rationale and design of the Syncope: Pacing or Recording in The Later Years (SPRITELY) study. *Europace* 2012;14:1044-8.
 83. Da Costa A, Defaye P, Romeyer-Bouchard C, et al. Clinical impact of the implantable loop recorder in patients with isolated syncope, bundle branch block and negative workup: a randomized multicentre prospective study. *Arch Cardiovasc Dis* 2013;106:146-54.
 84. Ruwald MH, Okumura K, Kimura T, et al. Syncope in high-risk cardiomyopathy patients with implantable defibrillators: frequency, risk factors, mechanisms, and association with mortality: results from the multicenter automatic defibrillator implantation trial-reduce inappropriate therapy (MADIT-RIT) study. *Circulation* 2014;129:545-52.
 85. Sheldon R. Tilt table testing and implantable loop recorders for syncope. *Cardiol Clin*. 2013;31:67-74.
 86. Romme JJ, van Dijk N, Go-Schön IK, et al. Effectiveness of midodrine treatment in patients with recurrent vasovagal syncope not responding to non-pharmacological treatment (STAND-trial). *Europace* 2011;13:1639-47.
 87. Kaufmann H, Saadia D, Voustantiyouk A. Midodrine in neurally mediated syncope: a double-blind, randomized, crossover study. *Ann Neurol* 2002;52:342-5.
 88. Liao Y, Li X, Zhang Y, et al. Alpha-adrenoceptor agonists for the treatment of vasovagal syncope: a meta-analysis of worldwide published data. *Acta Paediatr* 2009;98:1194-200.
 89. Qingyou Z, Junbao D, Chaoshu T. The efficacy of midodrine hydrochloride in the treatment of children with vasovagal syncope. *J Pediatr* 2006;149:777-80.
 90. Ward CR, Gray JC, Gilroy JJ, Kenny RA. Midodrine: a role in the management of neurocardiogenic syncope. *Heart* 1998;79:45-9.
 91. Grubb BP, Karas B, Kosinski D, Boehm K. Preliminary observations on the use of midodrine hydrochloride in the treatment of refractory neurocardiogenic syncope. *J Interv Card Electrophysiol* 1999;3:139-43.
 92. Sra J, Maglio C, Biehl M, et al. Efficacy of midodrine hydrochloride in neurocardiogenic syncope refractory to standard therapy. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1997;8:42-6.
 93. Sheldon RS, Morillo CA, Klingenheben T, et al. Age-dependent effect of β -blockers in preventing vasovagal syncope. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2012;5:920-6.
 94. Sheldon R, Connolly S, Rose S, et al. Prevention of syncope trial (POST): a randomized, placebo-controlled study of metoprolol in the prevention of vasovagal syncope. *Circulation* 2006;113:1164-70.

LINEE GUIDA PER GLI AUTORI

I *Quaderni dell'Italian Journal of Medicine (Quaderni ITJM)*, costituiscono una collana supplementare **solo online** annessa alla rivista *Italian Journal of Medicine* contenente lavori solo in lingua italiana.

I Quaderni ITJM pubblicano:

- Monografie *ad hoc* individuate dal Presidente FADOI, dal Consiglio Direttivo, dal Board Scientifico o dall'Editor in Chief dell'*Italian Journal of Medicine*, in funzione del contesto scientifico-istituzionale attuale.
- Monografie *ad hoc* su temi di particolare rilevanza scientifica a cura della *Commissione FADOI Giovani*, coordinata dalla Dr.ssa Paola Gnerre.
- Traduzioni in italiano di alcuni lavori pubblicati sui numeri standard dell'*Italian Journal of Medicine*, di particolare interesse per la comunità scientifica. La selezione è a cura dell'Editor-in-Chief, Prof. Roberto Nardi.

STESURA DEI LAVORI

I lavori dovranno essere redatti in modo conforme alle linee guida sotto riportate:

- I manoscritti devono essere scritti *interamente* in lingua italiana, su documento di Word, con *carattere* Times New Roman/Arial, *dimensione* 12, *formato* A4, *interlinea doppia e margini* 2,54 cm. *Parole totali*: max 4000; *Sommario/Abstract*: max 250 parole; *Bibliografia*: min 40 voci; *Tabelle e Figure*: 3/5 totali (le tabelle non devono superare n. 1 pagina del documento in Word).
- La strutturazione del contenuto deve attenersi agli standard internazionali per la Rassegna (*Review*): i) Abstract riassuntivo dell'intero lavoro; ii) Introduzione al tema trattato; iii) Criteri e strumenti di ricerca (criteri di inclusione/esclusione, banche dati consultate, ...); iv) i successivi paragrafi devono illustrare le più recenti scoperte scientifiche nel settore; v) Conclusioni; vi) Bibliografia.
- La prima pagina deve riportare: i) titolo (in stampatello minuscolo, senza acronimi); ii) nome e cognome per esteso di ciascun autore; iii) affiliazione(i) di ciascun autore, numerate con numeri arabi; iv) eventuali ringraziamenti; v) nome e indirizzo postale completi dell'autore corrispondente, corredata da telefono, fax, e-mail; vi) da 3 a 5 parole chiave, separate da virgola. La seconda pagina può riportare: i) contributi degli autori, *e.g.* informazioni relative a contributi sostanziali delle persone coinvolte nello studio (<http://www.icmje.org/#author>); ii) dichiarazione relativa a potenziali conflitti d'interesse; iii) ulteriori informazioni (*e.g.* fondi, esposizioni durante conferenze...).
- In caso di utilizzo di *tabelle*, queste devono essere tutte numerate con numeri arabi e citate nel testo in ordine consecutivo (*e.g.* NON nominare le tabelle come Tabella 1A, 1B, ... o 1.0, 1.1, ...). Le tabelle devono essere presentate in formato editabile. Ciascuna tabella deve essere corredata da una breve didascalia; in caso di abbreviazioni, riportare una nota a piè di CIASCUNA tabella che spieghi TUTTE le abbreviazioni presenti in ognuna.
- In caso di utilizzo di *figure*, queste devono essere inviate in formato .tiff o .jpg, allegate al manoscritto in singoli files, secondo le seguenti specifiche:
 - i) a colori (salvate in modalità CMYK): minimo 300 dpi di risoluzione;
 - ii) in bianco e nero: minimo 600 dpi di risoluzione;
 - iii) minimo 17,5 cm di larghezza.
 Ciascuna figura deve essere corredata da una breve didascalia.

NB: In caso di Tabelle/Figure riprese e/o modificate da altri lavori già pubblicati, sarà cura degli autori accertarsi se tali materiali siano o meno coperti da copyright e procurarsi i permessi necessari per la riproduzione. Tali permessi dovranno essere allegati alla versione definitiva del lavoro. L'ufficio editoriale si riserva la facoltà di rimuovere Tabelle/Figure coperte da copyright, se sprovviste dei necessari permessi.

- In caso di utilizzo di *abbreviazioni*, la prima volta che esse sono citate è necessario scrivere per esteso la definizione+abbreviazione tra parentesi tonde [*e.g.* risonanza magnetica (RMN)], a seguire si dovrà riportare solo l'abbreviazione (*unica eccezione*: nei titoli e nelle didascalie di tabelle e figure NON si utilizzano abbreviazioni).

BIBLIOGRAFIA

Le voci bibliografiche devono essere formattate secondo lo stile *Vancouver*.

Nella sezione Bibliografia, le voci bibliografiche devono essere numerate consecutivamente nell'ordine in cui appaiono per la prima volta nel testo (NON in ordine alfabetico) e, nel testo, devono essere indicate con numeri arabi *in apice*. Voci bibliografiche riferite a comunicazioni personali o dati non pubblicati devono essere incorporate nel testo e NON inserite tra le voci numerate [*e.g.* (Wright 2011, dati non pubblicati) o (Wright 2011, comunicazione personale)].

Le voci bibliografiche nella sezione Bibliografia devono *tassativamente* essere preparate come segue:

- i) più di 3 autori, citare 3 autori, *et al.* Se il lavoro contiene solo 4 autori, citarli tutti e 4;
- ii) titolo del lavoro in stampatello minuscolo;
- iii) nome della rivista, senza punti, abbreviato secondo gli standard internazionali; in caso di dubbi sulla corretta abbreviazione, fare riferimento ai seguenti siti:
 - a. ISI Journal Abbreviations Index (<http://library.caltech.edu/reference/abbreviations/>);
 - b. Biological Journals and Abbreviations (<http://home.ncicrf.gov/research/bja/>);
 - c. Medline List of Journal Titles (ftp://ftp.ncbi.nih.gov/pubmed/J_Medline.txt);
- iv) inserire l'anno di pubblicazione subito dopo il nome della rivista, seguito da punto e virgola;
- v) NON inserire giorno o mese di pubblicazione;
- vi) citare solo il volume, seguito dai due punti (NON citare il fascicolo tra parentesi);
- vii) abbreviare le pagine, *e.g.* 351-8.

Per accertarsi di aver correttamente formattato le voci bibliografiche, confrontarle con le citazioni in PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>).

Esempi (prestare attenzione anche alla punteggiatura):

Articolo standard su Rivista

Halpern SD, Ubel PA, Caplan AL. Solid-organ transplantation in HIV-infected patients. *N Engl J Med* 2002;347:284-7.

Proceedings

Christensen S, Oppacher F. An analysis of Koza's computational effort statistic for genetic programming. In: Foster JA, Lutton E, Miller J, Ryan C, Tettamanzi AG, eds. Genetic programming. EuroGP 2002: Proceedings of the 5th European Conference on Genetic Programming, 2002 Apr 3-5, Kinsdale, Ireland. Berlin: Springer; 2002. pp 182-91.

Articoli i cui autori sono Organizzazioni

Diabetes Prevention Program Research Group. Hypertension, insulin, and proinsulin in participants with impaired glucose tolerance. *Hypertension* 2002;40:679-86.

Libri

Murray PR, Rosenthal KS, Kobayashi GS, Pfaffler MA. Medical microbiology. 4th ed. St. Louis, MO: Mosby; 2002. (CITAZIONE DEL LIBRO INTERO)

Meltzer PS, Kallioniemi A, Trent JM. Chromosome alterations in human solid tumors. In: Vogelstein B, Kinzler KW, eds. The genetic basis of human cancer. New York, NY: McGraw-Hill; 2002. pp 93-113. (CITAZIONE DI UN CAPITOLO)

MODALITÀ D'INVIO DEI LAVORI

Monografie

Gli Autori dovranno fare riferimento all'Editor-in-Chief o alle persone da lui designate nelle lettere di invito a scrivere gli articoli programmati.

Per gli articoli inviati da giovani internisti, gli Autori dovranno fare riferimento alla Dr.ssa Paola Gnerre (e-mail: pgnerre@yahoo.it) e agli eventuali altri referenti da lei designati, nelle prime fasi di stesura dei manoscritti, revisioni e correzioni.

La Dr.ssa Gnerre raccoglierà poi le versioni definitive dei lavori di ciascuna monografia e provvederà all'invio di tutti i materiali all'ufficio editoriale.

I lavori solo nella loro versione definitiva e approvata dalla *Commissione FADOI Giovani* dovranno pervenire all'ufficio editoriale già pronti per l'impaginazione e immediata pubblicazione (già *corredati da eventuali permessi per la riproduzione di tabelle e immagini*).

Traduzioni

Previo invito dell'Editor-in-Chief, gli Autori dovranno far pervenire all'ufficio editoriale la *versione tradotta in italiano*, al seguente indirizzo e-mail: paola.granata@pagepress.org

Il file in formato Word dovrà essere formattato secondo gli standard editoriali della rivista ufficiale ed essere già pronto per impagina-

zione e immediata pubblicazione (*corredato da eventuali permessi per la riproduzione di tabelle e immagini*).

Si prega di inviare le eventuali tabelle in formato editabile e le figure in alta definizione secondo gli standard sopra riportati.

NOTA PER GLI AUTORI

I lavori pubblicati sui Quaderni ITJM non verranno indicizzati, ma saranno liberamente disponibili in un'apposita sezione del sito FADOI (<http://www.fadoi.org/>).

Gli Autori i cui lavori siano accettati per la pubblicazione sui Quaderni ITJM e che fossero interessati a vederli pubblicati anche sulla rivista ufficiale, dovranno sottomettere attraverso il sito dell'ITJM (www.italjmed.org) la versione (già tradotta) in inglese e redatta in modo conforme alle linee guida della rivista; seguiranno poi la procedura di selezione tramite peer review e, se accettati, saranno inseriti nel piano editoriale standard.

STAFF EDITORIALE

Paola Granata, Journal Manager
paola.granata@pagepress.org

Claudia Castellano, Production Editor

Tiziano Taccini, Technical Support

PUBBLICATO DA

PAGEPress Publications
via G. Belli 7
27100 Pavia, Italy
T. +39.0382.464340
F: +39.0382.34872



www.pagepress.org
info@pagepress.org

QUADERNI - ITALIAN JOURNAL OF MEDICINE

Tutti gli articoli pubblicati sui QUADERNI - *Italian Journal of Medicine* sono redatti sotto la responsabilità degli Autori. La pubblicazione o la ristampa degli articoli della rivista deve essere autorizzata per iscritto dall'editore. Ai sensi dell'art. 13 del D.Lgs 196/03, i dati di tutti i lettori saranno trattati sia manualmente, sia con strumenti informatici e saranno utilizzati per l'invio di questa e di altre pubblicazioni e di materiale informativo e promozionale. Le modalità di trattamento saranno conformi a quanto previsto dall'art. 11 del D.Lgs 196/03. I dati potranno essere comunicati a soggetti con i quali PAGEPress intrattiene rapporti contrattuali necessari per l'invio delle copie della rivista. Il titolare del trattamento dei dati è PAGEPress Srl, via Belli 7 - 27100 Pavia, al quale il lettore si potrà rivolgere per chiedere l'aggiornamento, l'integrazione, la cancellazione e ogni altra operazione di cui all'art. 7 del D.Lgs 196/03.

Editore: PAGEPress srl, via G. Belli 7, 27100 Pavia, Italy
www.pagepress.org

Publicato: maggio 2016.