

Tante sincopi con l'angoscia di correre

MARCO COPERTINO, FEDERICO MARCHETTI, ALESSANDRA BENETTONI¹, EMANUELA BERTON¹, AURO GOMBACCI¹, ALESSANDRO VENTURA

Clinica Pediatrica, ¹Unità Operativa di Cardiologia, IRCCS "Burlo Garofolo", Università di Trieste

Un caso clinico con una presentazione comune, la sincope, e con una conclusione assolutamente inconsueta. Seguirne le tappe allargherà certamente, per ciascuno, le proprie conoscenze.

"CI RACCONTI TUTTO" ... OVVERO LA STORIA

D. è un ragazzino di 11 anni con una storia di sincopi iniziata improvvisamente all'età di 8 anni.

Nell'arco degli ultimi 4 anni è svenuto 5 volte mentre stava giocando e correndo con i suoi amici; solo una volta sarebbe successo in piedi, da fermo.

Le sincopi avevano tutte dei tratti comuni ed erano caratterizzate da perdita improvvisa di coscienza, con caduta a terra e ipertono generalizzato, della durata di qualche secondo; non sarebbero mai state osservate delle clonie, mentre ci sarebbe stata perdita di urine solo in una occasione. Al risveglio, accompagnato sempre da vomito, D. era spossato ma vigile e orientato.

Non ci sarebbero state né storia di convulsioni febbrili né familiarità per epilessia.

L'esame obiettivo era nella norma.

Il ragazzino era stato valutato in precedenza presso altri ospedali, ma non era mai emerso nulla di rilevante (ECG, ecocardiogramma, EEG, glicemia, TC encefalo tutti negativi) che potesse indirizzare verso un inquadramento diagnostico, lasciando un senso di incertezza nella famiglia ma anche nello stesso paziente. Questa sensazione era espressa dalle preoccupazioni

FRIGHTENING RUN-AMOK SYNCOPES

(*Medico e Bambino* 2009;28:105-111)

Key words

Recurrent syncope, Genetic arrhythmias, LQTS, CPVT

Summary

This work reports the story of a 11-year-old boy with recurrent syncopes that occurred during the latest 4 years of his life, while he was under physical stress. Syncope is a common pediatric problem which implies the differential diagnosis between a great number of predisposing causes, including neurologic and cardiac disorders. We summarize the ruling-out decisions we choose to approach the clinical problem and we try to explain how the correct diagnosis was reached. We also describe the main features of two genetic arrhythmias which were thought of being responsible of his clinical condition: Long QT Syndrome (LQTS) and Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia (CPVT). Even though they are quite rare diseases, it is very important to be aware of them as they can lead to sudden death. When first line screening evaluations are the key to identify in a simple way people who could have inherited these genetic mutations, molecular diagnosis confirms the presence of these arrhythmias.

del papà che osservava un progressivo complicarsi dei rapporti sociali del figlio, con crisi di panico e rifiuto a frequentare tanto la scuola quanto la vita di comunità. Colpiva il fatto che D. ultimamente non era più attivo come un ragazzo della sua età e in particolare aveva paura di correre o di svolgere qualsiasi attività.

Usualmente, in questa rubrica, la presentazione è ripetutamente interrotta da tentativi della Rivista di coinvolgere i lettori, stimolandoli formalmente a par-

tecipare, con alcune pause di riflessione, come se il caso fosse loro, cercando di procedere autonomamente nelle ipotesi diagnostiche e nel conseguente orientamento di ricerca strumentale o laboratoristica e infine nelle scelte terapeutiche. Stavolta il caso si presenta più difficile del solito, per il fatto di essere già stato studiato, più di una volta, in più di un ospedale, approfonditamente, con esito negativo. E tuttavia, è anche un bambino di fronte al quale è difficile "astenersi" quanto meno da un atto terapeutico; dall'altro lato è difficile che

la conclusione sia banale. In questo caso, la pausa di riflessione sarà una sola: questa.

Pensiamo che già fin d'ora sia possibile definire gli elementi essenziali del caso. Clinicamente si tratta di sincope, cioè di interruzioni immediate e brevissime delle funzioni cerebrali, compresa la coscienza, e che possono essere accompagnate, e in questo caso lo sono, da altrettante brevi manifestazioni motorie, non epilettiche; inoltre, in questo caso, le sincope si associano, quasi invariabilmente, con una attività motoria vivace.

Ce n'è abbastanza per cercare di rispondere a una prima domanda: non di fare una diagnosi ma di fare un breve elenco dei possibili tipi di patogenesi ed eventualmente di ipotizzare il tipo di patogenesi più probabile (cardiogenica, vasogenica, neurogenica, altre, forse non escludendo a priori nemmeno una pur improbabile, ma sempre possibile, patologia fittizia).

In funzione della diagnosi o delle diagnosi ipotizzate, va naturalmente considerato il fatto che ripetute, accurate visite cliniche, e una serie importante di esami strumentali (ECG, ecocardiografia, EEG, TC dell'encefalo) sono stati negativi. La seconda domanda potrebbe essere dunque: quali esami mancano per un accertamento diagnostico che escluda davvero la causa o le cause ipotizzate sulla base della sintomatologia? La terza domanda, ma questa difficilmente potrà venire posta prima dell'accertamento definitivo, sarà quella, comunque inevitabile, del cosa si possa e si debba far per evitarne il ripetersi.

"E ORA?..." OVVERO L'OPERATIVITÀ

Le cause che possono indurre una perdita sia reale che apparente dello stato di coscienza sono numerose (Tabella I), e ciò rende complesso e immotivato cercarle sistematicamente in prima istanza.

È sicuramente più adeguato, nei pazienti che hanno avuto più episodi di perdita di coscienza, un approccio basato sulla valutazione delle singole cause o gruppi di cause, rapportata agli elementi anamnestici raccolti che ri-

CAUSE DI PERDITA REALE O APPARENTE DELLO STATO DI COSCIENZA

SINCOPE

Riflessa neuro-mediata

- Vasovagale
- Sincope del seno carotideo
 - Situazionale
 - Emorragia acuta
 - Tosse, starnuto
 - Stimolazione gastrointestinale (defecazione, dolore viscerale)
 - Post-minzionale
 - Post-esercizio
- Nevralgia trigeminale e glossofaringea

Ortostatica

- Alterazione autonoma
 - Sindromi da alterazione autonoma primitiva
 - Alterazione autonoma secondaria (neuropatia diabetica, neuropatia da amiloide)
 - Farmaci e alcool
- Deplezione di volume
 - Emorragia, diarrea, morbo di Addison

Aritmie cardiache come causa primaria

- Disfunzione del nodo del seno (inclusa la sindrome bradicardica/tachicardica)
- Alterazione del sistema di conduzione atrio-ventricolare
- Tachicardie parossistiche sopraventricolari e ventricolari
- Sindromi ereditarie (Q-T lungo, sindrome di Brugada)
- Malfunzionamento dei dispositivi impiantati (pacemaker, ICD) indotto da farmaci

Malattie strutturali cardiache/polmonari

- Patologie valvolari cardiache
- Infarto miocardico acuto/ischemia
- Cardiomiopatia ostruttiva
- Mixoma atriale
- Dissezione aortica acuta
- Tamponamento pericardico
- Embolia polmonare
- Ipertensione polmonare

Cerebrovascolari

- Sindromi da furto di sangue

PSEUDO-SINCOPE

Condizioni con alterazione o perdita di coscienza

- Disordini metabolici
- Epilessia
- Intossicazione
- Attacco ischemico transitorio vertebro-basilare

Condizioni senza perdita di coscienza

- Cataplessia
- Drop-attack
- Sincope psicogena
- TIA di origine carotidea

Tratto da: Task Force on Syncope, European Society of Cardiology. Guidelines on management (diagnosis and treatment) of syncope. *Europ Heart J* 2001;22:1256-306.

Tabella I

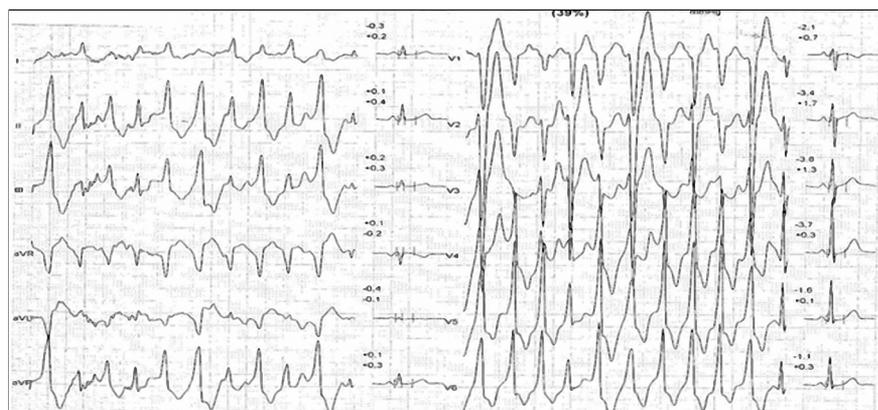


Figura 1. Test da sforzo al cicloergometro eseguito fino a un valore di carico di circa 80 watt con interruzione volontaria del paziente; presenza di tachicardia ventricolare polimorfa.

sultano comunque gli spunti essenziali per orientare le scelte.

Sulla base della correlazione delle sincopi con sforzi fisici anche moderati e delle caratteristiche "atipiche" degli svenimenti, abbiamo programmato un ricovero per portare avanti parallelamente gli approfondimenti sia sul versante cardiologico (*in primis*) che neurologico.

L'esame neurologico e la ripetizione di un controllo EEG eseguito sia in veglia che in sonno hanno dato esito negativo.

La valutazione cardiologica ha fornito invece interessanti elementi di riflessione: un ECG a riposo ha evidenziato un tracciato normale con una frequenza cardiaca di 65 bpm e un intervallo QTc (intervallo normalizzato rispetto alla frequenza cardiaca) intorno a 400 ms; un ECG Holter ha messo in luce ripetute extrasistoli ventricolari prevalentemente durante lo sforzo o il gioco, ma il suggerimento diagnostico più interessante è stato fornito dalla prova da sforzo con cicloergometro (Figura 1).

Possiamo dunque rispondere già da ora alle prime due domande: si trattava di sincopi cardiogeniche, e gli esami che mancavano erano un Holter, che tranquillizzasse circa la normalità del ritmo entro un intervallo adeguato di tempo, e un ECG da sforzo (coerentemente con l'anamnesi che riferisce che le crisi si verificano quasi sempre durante l'impegno fisico).

"DI COSA SI TRATTA, DUNQUE?" OVVERO L'ORIENTAMENTO DIAGNOSTICO

Definita con ragionevole sicurezza la natura cardiogenica della crisi, resta la necessità di porre una diagnosi precisa di malattia.

Ci è parso che in discussione potes-

sero entrare essenzialmente due importanti patologie cardiache a espressione nell'età pediatrica, una molto nota, la *sindrome del QT lungo* (LQTS), l'altra meno conosciuta, la *tachicardia ventricolare polimorfa catecolaminergica* (CPVT).

Nonostante tali aritmie genetiche presentino importanti elementi di differenza, potrebbero essere entrambe responsabili della sintomatologia di D., per cui devono essere considerate nell'ambito di una diagnosi differenziale.

La sindrome del QT lungo

La LQTS è caratterizzata da un prolungamento dell'intervallo QT all'ECG basale (QTc > 440 ms; valori fino a 460 ms possono essere ancora considerati normali nelle donne) e da un aumentato rischio di morte improvvisa, che avviene di solito per fibrillazione ventricolare. La trasmissione è in molti casi autosomica dominante con penetranza variabile e la prevalenza è stimata essere intorno a 1:2500 nati vivi¹.

CARATTERISTICHE DELLE FORME PIÙ COMUNI DI LQTS

	Sottotipi genetici		
	LQT1	LQT2	LQT3
<i>Gene correlato</i>	KCNQ1	KCNH2	SCN5A
<i>Effetto in vitro</i>	Diminuisce I _{ks}	Diminuisce I _{kr}	Aumenta il plateau I _{Na}
<i>Contesto dell'aritmia</i>	Stress fisico o emotivo, nuoto, immersione	Stress fisico o emotivo, forte rumore improvviso	Riposo, sonno
<i>ECG a riposo</i>	Onda T larga	Onda T di bassa ampiezza con indentatura	Lungo segmento ST isoelettrico
<i>ECG all'esordio dell'aritmia</i>	Nessuna pausa	Pausa	Non stabilito
<i>Variazione del QT con l'esercizio</i>	Incapacità di accorciamento	Normale	Anormale
<i>Accorciamento del QT con mexiletina</i>	No	No	Sì
<i>Risposta ai β-bloccanti</i>	Sì	Meno che LQT1	Incerta

I_{kr}: corrente di potassio a rapida attivazione
 I_{ks}: corrente di potassio a lenta attivazione
 I_{Na}: corrente di sodio

Tabella II

CRITERI DI DIAGNOSI DELLA LQTS

Caratteristiche ECG ^o		
QTc*	> 480 ms	3
	460-470 ms	2
	450-459 ms (maschio)	1
Torsade de pointes [•]		2
Onde T alternanti		1
Onde T indentate in 3 derivazioni		1
Bassa frequenza cardiaca per età ^{oo}		0,5
Storia clinica		
Sincope [•]	Durante stress	2
	Senza stress	1
Sordità congenita		0,5
Storia familiare**		
Membri della famiglia con LQTS definita		1
Morti cardiache improvvise non spiegate in membri familiari con età inferiore a 30 anni		0,5
^o In assenza di disturbi o farmaci noti per influenzare tali caratteristiche elettrocardiografiche [*] QT corretto per frequenza cardiaca con la formula di Bazett QTc = QT/√RR [•] Mutualmente esclusive ^{oo} Frequenza cardiaca a riposo sotto il 2° percentile per età ^{**} Lo stesso familiare non può essere contato in tutte e due le voci		
SCORE		
≤ 1 punto → bassa probabilità di LQTS		
> 1 a 3 punti → probabilità intermedia di LQTS		
≥ 3,5 punti → alta probabilità di LQTS		

Tabella III

Le manifestazioni cliniche cardinali sono gli episodi sincopali (o la morte improvvisa), scatenati da stress fisici o emotivi; in alcuni casi questi eventi sono scatenati da rumori improvvisi o da spavento (il più tipico evento è il tuffo o la caduta in piscina); più raramente la sincope o la morte possono avvenire durante il sonno.

L'identificazione di centinaia di mutazioni in 10 geni connessi con la LQTS ha permesso la comprensione dei meccanismi della malattia; tutti i geni codificano per delle sub-unità dei canali ionici cardiaci oppure per proteine che sono coinvolte nella modulazione di correnti ioniche. Le mutazioni di tre geni (KCNQ1, KCNH2, SCN5A) costituiscono la vasta maggioranza di forme riscontrate e i corrispondenti sottogruppi di patologia sono chiamati rispettivamente LQT1, LQT2, LQT3. L'e-

lemento comune è un cuore strutturalmente sempre sano.

Le peculiari correlazioni tra specifiche mutazioni e alterazioni critiche nel controllo ionico della ripolarizzazione ventricolare hanno permesso una correlazione genotipo-fenotipo¹ (Tabella II).

I casi tipici presentano caratteristiche cliniche tali da poter essere riconosciuti senza grandi difficoltà da chi ha familiarità con la malattia; i problemi sorgono invece con i casi borderline che sono più complessi e richiedono la valutazione di più variabili. Nel 1985 sono stati proposti da Schwartz criteri clinici di diagnosi² che facessero fronte a queste difficoltà, successivamente aggiornati fino ad arrivare all'ultima versione del 2006³ (Tabella III). Tali criteri comprendono alcuni pattern elettrocardiografici ed elementi di anamnesi

familiare e personale. Sono stati ampiamente utilizzati finora, ma l'essere stati concepiti in era pre-molecolare rappresenta a oggi il limite più importante, e non trascurabile, per continuare a prenderli come riferimento; la non inclusione delle informazioni genetiche, infatti, è un ostacolo per l'individuazione dei "portatori silenti della mutazione" che hanno un intervallo QT normale e per i quali si rende indispensabile uno screening molecolare. Il loro valore è comunque indubbio nell'approccio iniziale a un paziente con sospetta LQTS (per verificare la verosimiglianza del sospetto) o nel caso di una urgenza terapeutica in cui sia impossibile ottenere una diagnosi molecolare tempestiva.

La diagnosi molecolare dovrebbe sempre essere richiesta nei pazienti nei quali una LQTS è stata sospettata su base clinica e anamnestica, poiché un esito positivo (dal 50% al 75% dei casi, a testimonianza dell'esistenza di altri geni non ancora identificati) permette di eliminare definitivamente ogni dubbio nei casi borderline. In considerazione della penetranza variabile della malattia, è essenziale cercare di genotipizzare il probando. Una genotipizzazione eseguita con successo permette un rapido screening di tutti i membri della famiglia e l'identificazione del 10-35% dei portatori della mutazione che potrebbero avere intervallo QT normale ma essere ugualmente a rischio di aritmie fatali se non diagnosticati e trattati adeguatamente.

La biologia molecolare è utile anche per una valutazione di gravità. In un lavoro pubblicato sul *New England Journal of Medicine* nel 2003⁴ è stata eseguita un'analisi su 647 portatori delle tre mutazioni più frequenti ed è stato sviluppato un modello di stratificazione del rischio: la probabilità di avere una sincope o di morire prima dei 40 anni è < 20% nei pazienti con QTc < 446 ms, mentre è > 70% tra quelli con QTc > 498 ms. Da ciò si evince come l'elemento più importante sia proprio la durata del QTc, indipendentemente dal genotipo. Nello stesso lavoro peraltro si evidenzia come i pazienti con QTc > 500 ms siano più a rischio se hanno il genotipo LQT1 e LQT2, con una probabilità di eventi > 50% prima di 40 anni,

mentre i pazienti con genotipo LQT3 sono più a rischio solo se di sesso maschile.

E nel nostro caso?

D. potrebbe avere una LQTS perché:

- ha una storia di sincopi ricorrenti che, facendo riferimento alla correlazione genotipo-fenotipo, ricondurrebbe al sottotipo LQT1;
- ha un cuore strutturalmente sano;
- ha un test da sforzo positivo → nella LQTS durante il test si evidenziano tipicamente solo le alterazioni del QT (mancato accorciamento o anomalie) mentre è più difficile osservare le aritmie.

Alcuni elementi potrebbero deprimere contro:

- non c'è storia familiare di morti improvvise in giovane età (che però manca nelle forme con ereditarietà recessiva) né di patologia cardiovascolare in generale;
- un intervallo QTc normale; questo riscontro non basta a escludere la diagnosi, anche se nei casi con QT inferiore a 446 ms il rischio di sincope è basso, mentre nel nostro gli episodi sono stati numerosi.

La tachicardia ventricolare polimorfa catecolaminergica

La CPVT è una malattia aritmogena rara ma altamente letale, descritta la prima volta negli anni '70^{5,6} e caratterizzata da tachicardie polimorfe ventricolari scatenate da stress o esercizio fisico, in individui con cuore strutturalmente sano. Interessa una fascia di età prevalentemente pediatrica (l'età media delle prime manifestazioni della malattia è di 8 anni) e si esprime clinicamente con sincopi o morti improvvise.

È stata osservata una ricorrenza familiare nel 30% dei casi⁷. I geni responsabili sono stati mappati sul cromosoma 1 e identificati: il gene per il recettore 2 della rianodina (RyR2)^{8,9} e il gene per la calsequestrina (CASQ2)¹⁰. Lo studio di alcuni pedigree ha permesso di riconoscere una trasmissione autosomica dominante per le mutazioni di RyR2 e una trasmissione autosomica recessiva per le mutazioni di CASQ2⁷. Tali geni codificano per delle proteine

che sono responsabili del controllo dell'omeostasi intracardiaca del calcio e che alterano, se mutati, il corretto rilascio dello ione dal reticolo sarcoplasmatico.

Queste alterazioni molecolari hanno un intuibile effetto sul piano del funzionamento cardiaco: in condizioni di esercizio fisico o di stress emotivo vi è un incremento del livello di attività del sistema nervoso simpatico e parallelamente un aumento dei livelli di catecolamine circolanti. Le mutazioni in causa nella CPVT generano uno stato di "ipersensibilità" alla contrazione indotta dalle catecolamine stesse perché permettono il passaggio di grandi quantità dello ione calcio in risposta a stimoli subliminali¹¹. Le aritmie compaiono, perciò, in modo prevedibile e hanno un carattere di progressività che va di pari passo con l'incremento della frequenza cardiaca: si incomincia con le extrasistoli ventricolari, per arrivare alla tachicardia ventricolare bidirezionale fino alla ben più pericolosa tachicardia ventricolare polimorfa. Tale caratteristica di riproducibilità dell'aritmia rende l'ECG con test da sforzo (e in maniera sicuramente minore l'ECG Holter) il modo più semplice per un orientamento diagnostico precoce che, per quanto possibile, deve essere completato da una analisi molecolare della mutazione.

La mortalità stimata in studi su alcune famiglie ha dimostrato un valore compreso tra il 30% e il 50% prima dei 30 anni in pazienti non trattati. Da quanto detto risulta chiaro che il controllo della frequenza cardiaca è l'intervento più incisivo che può essere fatto per ridurre il rischio di un evento aritmico fatale.

E nel nostro caso?

D. potrebbe avere una CPTV perché:

- ha una storia di sincopi comparse quasi sempre in condizioni di stress ovvero di sforzo fisico;
- i sintomi clinici sono insorti a circa 8 anni, la media di età descritta in letteratura;
- ha un cuore senza patologie organiche;
- ha un test da sforzo positivo, con la

comparsa di tachicardia ventricolare polimorfa per un basso valore di carico;

- ha un intervallo QT normale.

"MORALE DELLA FAVOLA" ... OVVERO LE CONCLUSIONI

La LQTS e la CPVT sono due aritmie genetiche rare ma non abbastanza per essere trascurate davanti a una storia clinica suggestiva come quella descritta. Il medico che ha una certa familiarità con le caratteristiche fondamentali di entrambe le patologie ha la possibilità di avanzare un ragionevole sospetto clinico e orientare di conseguenza alcuni semplici accertamenti.

Una diagnosi di certezza, basata solamente su elementi clinici e strumentali, però, potrebbe risultare per certi versi "forzata" (nonché criticabile), soprattutto al giorno d'oggi, data la disponibilità di raffinati metodi di indagine molecolare. La ricerca delle mutazioni nei geni presunti responsabili ci permette, in caso di positività, di far luce su ogni eventuale dubbio e svelare anche le modalità di trasmissione alla prole, punto rilevante soprattutto in considerazione della accertata familiarità di entrambe le patologie (o almeno delle loro forme più frequenti).

Le due malattie sono da un punto di vista patogenetico molto diverse tra di loro ma si traducono su un piano clinico nel rischio di un arresto cardiaco dovuto all'instaurarsi di una fibrillazione ventricolare.

Il cardine della terapia (di primo livello) risiede nell'uso di farmaci β -bloccanti: nella LQTS questi non hanno la capacità di accorciare l'intervallo QT; ma il loro razionale è sostanzialmente quello di indurre bradicardia e ridurre così il rischio di aritmie. Nella CPVT i β -bloccanti sono ugualmente indicati e agiscono bloccando i recettori adrenergici, impediscono la trasmissione a livello cardiaco dello stimolo dato dalle catecolamine. In entrambi i casi è necessario personalizzare la terapia e monitorarne costantemente gli effetti.

Durante il periodo di ospedalizzazione abbiamo perciò avviato una terapia con propranololo partendo da un

Box 1 - TACHICARDIA CATECOLAMINERGICA NON RESPONSIVA AL TRATTAMENTO FARMACOLOGICO: DEFIBRILLATORE O SIMPATECTOMIA?

La terapia di prima scelta della CPVT è costituita dai farmaci β -bloccanti. Diversi studi¹⁴⁻¹⁷, sebbene presentino importanti differenze di impostazione metodologica, hanno dimostrato che quali farmaci svolgono una funzione protettiva nella maggior parte dei pazienti nei quali sono stati utilizzati. Ma non in tutti. Una parte dei soggetti sintomatici (dal 10% al 37%, variabile a seconda dei lavori considerati) continua a rimanere tale nonostante una terapia adeguata al peso, ed è proprio in tale categoria che il problema gestionale diventa più complesso e più pericoloso. Esiste, infatti, la concreta possibilità che in questi pazienti sopraggiunga una morte improvvisa, e ciò giustifica l'identificazione di ulteriori possibili trattamenti (con sviluppi anche sul piano della ricerca molecolare).

Il problema in questo caso riguarda la scelta tra due terapie che allo stato attuale hanno maggiori evidenze in letteratura e un razionale che ne possa giustificare l'uso: il **pacemaker defibrillatore impiantabile (ICD)** o la **simpatectomia cardiaca sinistra**.

1. La raccomandazione all'impianto di un ICD deriva dalle linee guida ufficiali della *European Heart Rhythm Association* e della *Heart Rhythm Society*⁸ ed è rivolta ai pazienti con CPVT che continuano ad avere aritmie nonostante assumano la massima dose tollerata di β -bloccanti. L'autorevolezza della fonte ha fatto sì che questa procedura affiancasse (quasi in prima istanza) una terapia solamente farmacologica ma è attualmente messa in discussione dalla comparsa in letteratura di due case-report^{19,20} che sollevano un problema di sicurezza di tale dispositivo e mettono in luce, in relazione anche alla patogenesi della malattia, gli effetti collaterali (potenzialmente fatali) che ne derivano. Il defibrillatore rileva i ritmi ventricolari accelerati che preannunciano (o forse no!) una fibrillazione ventricolare e scarica. Sono stati descritti due decessi: nel primo il paziente ha ricevuto sei scariche massimali inappropriate per una tachicardia ventricolare da risposta a una fibrillazione parossistica atriale; nel secondo caso la scarica, per quanto appropriata fosse, ha creato un circolo vizioso che ha portato alla morte (shock \rightarrow paura e dolore \rightarrow rilascio di catecolamine \rightarrow ulteriore shock).

Alla luce di queste segnalazioni l'ICD non sembra poter essere identificato come il presidio in grado di migliorare in tutti i casi la prospettiva e la qualità di vita dei pazienti affetti.

2. La simpatectomia cardiaca sinistra è una procedura chirurgica che viene eseguita in 35-40 minuti, dopo incisione alla base del collo. Attraverso quindi un approccio extrapleurico (senza necessità di una toracotomia) viene ablata la parte inferiore del ganglio stellato, insieme con il secondo e terzo ganglio toracico; il quarto ganglio viene cauterizzato. La conservazione della parte superiore del ganglio stellato impedisce la comparsa della sindrome di Horner (ptosi palpebrale, miopia, enoftalmo e anidrosi omolaterale alla "lesione"). In un autorevole lavoro del *New England Journal of Medicine* del 2008¹³ viene presentata una casistica di tre pazienti con CPVT accertata geneticamente che, nel corso degli anni, si sono dimostrati parzialmente responsivi alla sola terapia farmacologica. L'esecuzione di questo intervento chirurgico ha determinato il raggiungimento di un ottimo risultato in due casi (nessun sintomo post-procedura con un follow-up di 10 e 20 anni rispettivamente) mentre nel terzo ha permesso un buon compromesso (asintomatico nei 30 mesi post-intervento e presenza di sintomi solo con carichi di lavoro molto alti).

Al momento attuale, sulla base dei risultati di alcuni case report, la simpatectomia può pertanto rappresentare un reale vantaggio nei casi di pazienti con CPVT resistente al trattamento farmacologico. Attendiamo ulteriori conferme per definire l'esatto profilo di rischio/beneficio di tale procedura che è di fatto irreversibile ma che, come nel caso di D., potrà porsi in futuro come una formale indicazione in mani esperte.

dosaggio basso e incrementando gradualmente la dose in relazione alla sua risposta in termini di frequenza cardiaca. Purtroppo l'effetto antiaritmico del propranololo da solo non convinceva né noi, né il paziente, che continuava a manifestare aritmie ventricolari ripetitive durante lo sforzo: l'unico lieve beneficio riscontrato era l'aumento della

soglia di sforzo per la comparsa delle aritmie ventricolari a un nuovo stress-test.

Con questa impostazione terapeutica abbiamo quindi riferito D. a un centro cardiologico pediatrico per il completamento delle indagini molecolari mancanti e per una gestione più specialistica, non escludendo la necessità

di una terapia elettrica (impianto di pacemaker defibrillatore)¹² o chirurgica (simpatectomia)¹³ (per un approfondimento si rimanda al *Box 1*)¹⁴⁻²⁰ abbinata a farmaci antiaritmici.

Attualmente D. sta meglio. Il test genetico è risultato positivo per la mutazione del gene della rianodina (si tratta quindi di una CPVT). La terapia medica combinata con un β -bloccante e calcio-antagonista ad alte dosi (il propranololo e il verapamil) sembra per ora efficace nel controllare i sintomi. D. non ha più avuto episodi sincopali, ma non può praticare attività fisica intensa o agonistica. Inoltre è sempre accompagnato, nei posti di abituale frequentazione, da adulti addestrati a eseguire la sequenza PBLS (*Pediatric Basic Life Support*) in caso di necessità.

Indirizzo per corrispondenza:

Marco Copertino
e-mail: marco.copertino@gmail.com

Bibliografia

1. Roden DM. Long-QT Syndrome. *N Engl J Med* 2008;358:169-76.
2. Schwartz PJ. Idiopathic long QT syndrome: Progress and questions. *Am Heart J* 1985;109: 399-411.
3. Schwartz PJ. The congenital long QT syndromes from genotype to phenotype: clinical implications. *J Intern Med* 2006;259:39-47.
4. Priori SG, Schwartz PJ, Napolitano C. Risk stratification in the long-QT syndrome. *N Engl J Med* 2003;348:1866-74.
5. Redi DS, Tynan M, Braidwood L, Fitzgerald GR. Bidirectional Tachycardia in a child: a study using His bundle electrography. *Br Heart J* 1975;37:339-44.
6. Coumel P, Fidelle J, Lucet V, et al. Catecholaminergic-induced severe ventricular arrhythmias with Adams-Stokes syndrome in children: report of four cases. *Br Heart J* 1978; 40(S):28-37.
7. Francis J, Sankar V, Nair VK, Priori SG. Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Heart Rhythm* 2005;2:550-4.
8. Priori SG, Napolitano C, Tiso N, et al. Mutation in the cardiac ryanodine receptor gene (hRyR2) underlie catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Circulation* 2000;103:196-200.
9. Laitinen PJ, Brown KM, Piippo K, et al. Mutations of the cardiac ryanodine receptor (RyR2) gene in familial polymorphic ventricular tachycardia. *Circulation* 2001;103:485-90.
10. Postma AV, Denjoy I, Hoorntje TM, et al. Absence of calsthesin 2 causes severe forms of catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Circ Res* 2002;91:e21-6.
11. Uwais M, Napolitano C, Priori S. Molecular and electrophysiological bases of catecho-

laminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2007;18:791-7.

12. Tung R, Zimetbaum P, Josephson ME. A critical appraisal of implantable cardioverter-defibrillator therapy for the prevention of sudden cardiac death. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:1111-21.

13. Wilde AA, Bhuiyan ZA, Crotti L, et al. Left cardiac sympathetic denervation for catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *N Engl J Med* 2008;358:2024-9.

14. Leenhardt A, Lucet V, Denjoy I, Grau F, Ngoc DD, Coumel P. Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia in children. A 7-year follow-up of 21 patients. *Circulation* 1995;91:1512-9.

15. Sumitomo N, Harada K, Nagashima M, et al. Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia: electrocardiographic charac-

teristics and optimal therapeutic strategies to prevent sudden death. *Heart* 2003;89:66-70.

16. Priori SG, Napolitano C, Memmi M, et al. Clinical and molecular characterization of patients with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Circulation* 2002;106:69-74.

17. Bauce B, Rampazzo A, Basso C, et al. Screening for ryanodine receptor type 2 mutations in families with effort-induced polymorphic ventricular arrhythmias and sudden death: early diagnosis of asymptomatic carriers. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:341-9.

18. European Heart Rhythm Association, Heart Rhythm Society, Zipes DP, et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task For-

ce and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death). *J Am Coll Cardiol* 2006;48:e247-346.

19. Mohamed U, Gollob MH, Gow RM, Krahn AD. Sudden cardiac death despite an implantable cardioverter-defibrillator in a young female with catecholaminergic ventricular tachycardia. *Heart Rhythm* 2006;3:1486-9.

20. Pizzale S, Gollob MH, Gow R, Birnie DH. Sudden death in a young man with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia and paroxysmal atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2008;19:1319-21.

