

105. Ionescu-Iltu R, Marelli AJ, Mackie AS, Pilote L. Prevalence of severe congenital heart disease after folic acid fortification of grain products: time trend analysis in Quebec, Canada. *BMJ*. 2009; 338:b1673.
106. Correa A, Botto L, Liu Y, Mulinare J, Erickson JD. Do multivitamin supplements attenuate the risk for diabetes-associated birth defects? *Pediatrics* 2003;111(5 Part 2):1146-51.
107. Correa A, Gilboa SM, Botto LD, Moore CA, Hobbs CA, Cleves MA, et al. Lack of periconceptional vitamins or supplements that contain folic acid and diabetes mellitus-associated birth defects. *Am J Obstet Gynecol*. 2012;206(3):218.e1-13.
108. Botto LD, Erickson JD, Mulinare J, Lynberg MC, Liu Y. Maternal fever, multivitamin use, and selected birth defects: evidence of interaction? *Epidemiology* 2002;13(4):485-8.
109. Shaw GM, Nelson V, Carmichael SL, Lammer EJ, Finnell RH, Rosenquist TH. Maternal periconceptional vitamins: interactions with selected factors and congenital anomalies? *Epidemiology* 2002;13(6):625-30.
110. Bean LJ, Allen EG, Tinker SW, Hollis ND, Locke AE, Druschel C, et al. Lack of maternal folic acid supplementation is associated with heart defects in Down syndrome: a report from the National Down Syndrome Project. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2011;91(10):885-93.

## SINCOPE E MORTE IMPROVVISA

10

G. Svaluto Moreolo

L'improvvisa perdita di coscienza in un bambino o in un adolescente non è un evento raro, ma è fonte di grande preoccupazione per i genitori, e spesso anche per i medici curanti.

Per tale motivo è causa di frequente ricorso a consultazioni a tutti i livelli e a esami strumentali non sempre appropriati. Lo specialista interpellato (cardiologo, cardiologo pediatra o pediatra curante) deve dare risposta a quesiti non sempre semplici: si tratta di un evento benigno, o è il segno di una condizione pericolosa per la vita? Quali esami servono per avere la "certezza" che non vi sia alcun rischio? L'attività sportiva è possibile?

La morte improvvisa e inaspettata di un bambino/adolescente ha un impatto devastante sulla famiglia e sull'intera comunità. Il riscontro autoptico va sempre richiesto, perché può spiegare le cause dell'evento in numerosi casi. Inoltre, la scoperta di una patologia ereditaria può, attraverso opportune misure di prevenzione, evitare che avvengano altre morti improvvise nella stessa famiglia.

Anche se un episodio di sincope deve essere considerato anche alla luce di una possibile morte improvvisa "mancata", risulta più chiaro trattare in questo capitolo separatamente i due argomenti, non trascurando tuttavia gli elementi di diagnosi differenziale che di volta in volta dovranno essere presi in considerazione nella valutazione clinica.

### SINCOPE

#### Definizione

Il termine "sincope" viene dal sostantivo greco *synkopé*, derivato a sua volta dal verbo *synkoptō* "spezzare" (composto da *syn* "con, insieme" e *koptō* "percuotere, rompere").

Essa si definisce come una perdita di coscienza

transitoria, causata da un'ipoperfusione cerebrale globale, caratterizzata da:

- esordio improvviso;
- breve durata;
- ripresa spontanea e completa, senza esiti neurologici.

Questa è la definizione su cui concorda la letteratura internazionale<sup>1,2</sup>; in particolare va sottolineato che la causa della sincope propriamente detta è un'improvvisa e reversibile riduzione critica della perfusione cerebrale. Alcuni autori, in particolare Gastaut<sup>3</sup> preferiscono la definizione di "riduzione acuta del substrato energetico necessario all'encefalo". Questo per comprendere, nella definizione, anche gli spasmi affettivi cianotici della prima infanzia, in cui l'ipossia ha un ruolo significativo nel causare la perdita di coscienza.

Il termine "presincope", così come l'aggettivo "presincopale", vengono usati per descrivere il corredo sintomatologico che precede la perdita di coscienza. Quando questa avviene, la descrizione dei sintomi presentati prima della caduta, resa dall'interessato e/o dai testimoni, può essere, come vedremo, un prezioso aiuto nel formulare la diagnosi eziologica dell'episodio acuto.

Per lipotimia si intende, invece, un'insieme di segni di origine neurovegetativa, spesso non ben oggettivabili, che possono precedere la perdita di coscienza, ma che in molti casi sono autolimitanti. È un termine che è scarsamente presente nella letteratura anglosassone sull'argomento e che può produrre confusione; probabilmente va abbandonato nella terminologia medica.

Se l'ipoperfusione cerebrale, qualunque sia la causa, persiste per 8-10 secondi, si ha perdita di coscienza. Se questa si prolunga oltre i 12-15 secondi si possono manifestare clonie, ipertono, tremori<sup>1</sup>.

Questo quadro prende il nome di sincope convulsiva, e non va confusa con le convulsioni da causa epilettica, anche se la diagnosi differenziale non è sempre agevole, specie in assenza di un'adeguata anamnesi dell'episodio.

### EPIDEMIOLOGIA

L'incidenza di sincope che richiede attenzione medica è, secondo uno dei pochi studi di popolazione pubblicati, di 126 casi ogni 100.000 soggetti in età pediatrica<sup>4</sup>. È probabile che, complessivamente, il 15-25% di tutti i bambini e gli adolescenti abbia almeno un episodio sincopale e ci sono studi che segnalano percentuali di incidenza fino al 50%<sup>5,6</sup>. L'età maggiormente interessata è intorno ai 15 anni, con un rapporto maschi/femmine di 1:2.

Si stima che gli accessi al pronto soccorso pediatrico per tale patologia raggiungano lo 0,5-1% degli accessi totali<sup>7,8</sup>, e che il 3,4-4,5% di tutte le valutazioni cardiologiche pediatriche sia fatto per un episodio di perdita di coscienza<sup>9,10</sup>.

Gli spasmi affettivi pallidi e cianotici interessano, da soli, il 5% della popolazione pediatrica nella fascia di età compresa tra i 6 mesi e i 3-4 anni<sup>4</sup>.

L'incidenza di morte improvvisa in bambini apparentemente sani è circa cento volte più bassa di quella delle sincope che richiedono accertamenti medici. Tuttavia, valutando retrospettivamente l'anamnesi di questi bambini, non è infrequente trovare precedenti eventi sincopali<sup>11,12</sup>.

Dal punto di vista dell'impegno assistenziale, va segnalato che in Italia, nel 2005 (ultimo dato analitico del Ministero della Salute disponibile), sono stati registrati 928 ricoveri in DH e circa 4000 ricoveri ordinari con diagnosi di sincope nella fascia di età 0-14 anni, con una degenza media di 3 giorni, pari a un carico di oltre 12.000 giornate di ricovero.

Per confronto, i ricoveri per tutte le aritmie nelle stesse classi di età sono stati 2093 (degenza media di 4,9 giorni) e per tutte le cardiopatie congenite 9635 (degenza media di 7,9 giorni); come si vede nella tabella 10-1, i ricoveri per eventi sincopali sono quasi il doppio di quelli per aritmia e il 40% di quelli per cardiopatia congenita.

**Tabella 10-1** Ricoveri ordinari per cardiopatie congenite, aritmie e sincope suddivisi per classi di età e degenza media (d.m.).

Diagnosi	COD ICD IX	età <1 a / d.m.	età 1-4 aa / d.m.	età 5-14 aa / d.m.	totale /d.m.
C. congenita	745.-746.-747.-	6150 / 9,9	1641 / 7,6	1844 / 5,7	9635 / 7,9
Aritmia	426.--427.--	805 / 7,2	243 / 4,3	1045 / 3,4	2093 / 4,9
Sincope	780.2	356 / 3,4	873 / 2,7	2846 / 3	4075 / 3

Fonte: Ministero della Salute, [www.ministerosalute.it](http://www.ministerosalute.it), Italia, 2005.

### CLASSIFICAZIONE E PATOFISIOLOGIA

Il sintomo "perdita di coscienza transitoria" non comprende solamente le sincope, così come definite in letteratura. Per questo motivo esiste il rischio di confusione, anche teorica, nell'inquadramento di numerose situazioni che hanno una presentazione clinica simile tra di loro, ma una patofisiologia completamente diversa, specie se i dati obiettivi non sono suffragati da adeguati elementi anamnestici e/o clinici e strumentali.

Innanzitutto escludiamo gli eventi traumatici; una concussione cerebrale può provocare perdita di coscienza, ma usualmente la presenza del trauma è evidente e il rischio di errori diagnostici è limitato. Vanno poi considerati gli eventi in cui vi è comunque caduta a terra e "perdita di contatto" più o meno prolungata. Questi sono talvolta definiti erroneamente "sincope" in realtà in assenza di ipoperfusione cerebrale globale. Alcuni sono particolarmente frequenti in età pediatrica, altri più tipici nell'età adulta.

I più comuni sono:

- le convulsioni epilettiche, dovute a un'eccessiva attività *ipersincrona* di un gruppo di neuroni corticali (si noti che la sincope e la sincope convulsiva sono dovute a una *depressione improvvisa* di una popolazione di neuroni corticali);
- le patologie metaboliche, che comprendono l'ipoglicemia, le intossicazioni (es. da monossido di carbonio), l'iperventilazione con ipocapnia, l'abuso di sostanze e gli effetti collaterali dei farmaci;
- gli attacchi ischemici transitori di origine vertebrobasilare (estremamente rari in età pediatrica);
- il gruppo eterogeneo di eventi di origine psicogena (sintomi di somatizzazione e/o conversione, attacchi di panico), in cui, di regola si può osservare "restringimento" o "alterazione", senza perdita di coscienza vera e propria.

Nell'approccio classificativo, ma anche clinico, bisogna subito "sgomberare il campo" da questo ampio e variegato gruppo di patologie, più o meno

severe, definibili più propriamente "pseudosincope", prima di addentrarci nello specifico della sincope vera e propria, oggetto della presente trattazione.

Le sincope propriamente dette possono essere correttamente classificate, in base al meccanismo che le provoca, e che in ogni caso porta a una riduzione critica del flusso cerebrale, in:

- riflesse;
- da ipotensione ortostatica;
- cardiache o cardiovascolari.

### Sincope riflessa

È la più frequente in età pediatrica e comprende almeno il 50% di tutte le perdite di coscienza in questa fascia di età. Sono sinonimi i termini sincope neuromediata e il meno comune sincope neurocardiogenica.

In realtà, con il termine "sincope riflessa" facciamo riferimento a un gruppo eterogeneo di condizioni, in cui i riflessi cardiovascolari, che normalmente sono utili nel controllare il flusso circolatorio nei vari distretti, si comportano in modo inappropriato in risposta a diversi stimoli, determinando vasodilatazione e/o bradicardia. Ne consegue l'ipotensione acuta, che riduce in modo critico la perfusione cerebrale globale.

La sincope riflessa può essere classificata, in base allo stimolo che la determina, in "centrale" (quando avviene in risposta a uno stimolo emozionale), "posturale" (associata alla posizione eretta prolungata), "situazionale" (se avviene dopo stimolazione specifica di sensori viscerali); questa classificazione riflette il coinvolgimento della via nervosa autonoma afferente. Sulla base delle caratteristiche emodinamiche può essere definita "vasodepressiva" in cui prevale l'ipotensione, "cardioinibitoria" in cui prevale la bradicardia, o "mista"; questi effetti sono invece espressione della via efferente, come vedremo più avanti.

Dal punto di vista della valutazione clinica, si possono identificare sincope "maligne" (con scarsi sintomi prodromici, e/o severa bradicardia, fino all'asistolia, più o meno prolungata), "ricorrenti" (ripetitive in un particolare paziente) o "refrattarie" (in caso di scarsa risposta a ogni tentativo di trattamento).

Tralasciando questi pur utili "punti di vista" classificativi e facendo riferimento alle linee guida europee e italiane, entrambe pubblicate recentemente<sup>2,13</sup>, possiamo suddividere le sincope riflesse nel bambino in:

- vasovagali;

- situazionali;
- spasmi affettivi.

### Sincope vaso-vagale

La combinazione di vasodilatazione arteriolare e venosa, seguita rapidamente da relativa bradicardia, è lo "scenario" fisiologico più comune che si osserva nei bambini e negli adolescenti nel corso di una sincope vasovagale, sia spontanea che indotta mediante tilt-test. L'evento sincopale più frequentemente avviene dopo prolungata posizione eretta associata a scarso movimento "sul posto" ed eventualmente alla permanenza in un ambiente surriscaldato. Queste condizioni favoriscono tutte il sequestro ("pooling" degli autori anglosassoni) venoso nei distretti inferiori del corpo, quindi sotto il livello del cuore, con conseguente riduzione del ritorno venoso, e quindi del precarico.

Secondo Hainsworth<sup>14</sup>, si possono riconoscere abbastanza costantemente quattro fasi della risposta allo stress ortostatico:

- *fase di compenso*: la pressione diastolica aumenta, assieme alle resistenze vascolari periferiche, e la variabilità della frequenza cardiaca diminuisce (considerando questa una misura dell'attività vagale, che è ridotta). Diminuisce la sensibilità dei riflessi barocettori;
- *tachicardia*: la frequenza cardiaca progressivamente aumenta, con un ulteriore lieve aumento delle resistenze periferiche;
- *instabilità*: si registrano oscillazioni della pressione arteriosa e della frequenza cardiaca, anche molto ampie in alcuni soggetti;
- *presincope*: la pressione arteriosa e la frequenza cardiaca rapidamente diminuiscono (nella maggior parte dei casi prevale l'ipotensione). La variabilità della frequenza cardiaca aumenta, segno di attività vagale significativa, così come aumenta la sensibilità dei barocettori.

L'aumento delle resistenze vascolari periferiche è il principale meccanismo utilizzato per mantenere la pressione arteriosa durante lo stress ortostatico. Questa risposta è mediata principalmente attraverso i barocettori di alta pressione (o arteriosi seno aortici, situati nell'arco aortico e nel seno carotideo) e di bassa pressione (o di volume, situati nelle vene, nei vasi polmonari e nelle pareti del cuore). Perché dunque, in certi casi e in determinati soggetti, la vasocostrizione e la tachicardia si trasformano repentinamente in vasodilatazione e bradicardia, con inibizione del tono simpatico?

Un'ipotesi molto accreditata è la cosiddetta "teoria ventricolare"<sup>15</sup>. Questa afferma che quando i barocettori arteriosi avvertono un calo pressorio, incrementano l'attività simpatica efferente, che aumenta le resistenze periferiche e ha effetto cronotropo e inotropo positivo. Le vigorose contrazioni di un ventricolo "vuoto" attivano a loro volta meccanoettori situati nella parete atriale e ventricolare, che, attraverso fibre amieliche afferenti (fibre C), raggiungono il nucleo dorsale del vago e determinano un'inibizione paradossa del tono simpatico periferico e un aumento del tono vagale. La risposta è del tutto simile al riflesso di Bezold-Jarish e comporta ipotensione e bradicardia.

Questa interessante teoria è stata in parte confutata sulla base di numerose evidenze cliniche e sperimentali. Hanno assunto, infatti, altrettanta importanza come "trigger" della cascata che porta all'ipoperfusione cerebrale ormoni e neuroormoni (serotonina<sup>16</sup>, renina<sup>17</sup>, vasopressina<sup>18, 19</sup>), l'iperventilazione con ipocapnia che non raramente si osserva in questi soggetti in fase presincopale<sup>20</sup>, e la stessa autoregolazione della circolazione cerebrale<sup>21, 22</sup>.

È possibile che la teoria ventricolare spieghi gli eventi nei soggetti sani (e forse quindi nella maggior parte dei bambini), ma anche che altri meccanismi abbiano un ruolo nella sincope ricorrente; Hainsworth, nel lavoro già citato<sup>14</sup>, conclude che, per identificare il meccanismo della sincope riflessa, dovremmo guardare più al cervello che al cuore.

Uno stress emotivo intenso (specie se spiacevole, o associato a dolore fisico, come la venopuntura) può indurre, nei soggetti predisposti, una perdita di coscienza indipendentemente dallo stress gravitazionale. Questa osservazione conferma che anche il solo coinvolgimento dei centri nervosi superiori è in grado di attivare una reazione vasovagale.

### Sincope situazionale

Per sincope situazionale si intende la sincope riflessa che si origina in seguito a un preciso evento, riconosciuto come fattore scatenante. Le circostanze più comuni sono la minzione, l'ingestione di liquidi freddi e/o la stimolazione intestinale in genere, lo stretching, ma anche l'uso di strumenti a fiato o molto più raramente, il pettinarsi; può anche avvenire subito dopo un esercizio fisico intenso. Queste sincopi sono dovute alla stimolazione diretta di aree viscerali innervate dal vago o dal glossofaringeo, associate a volte alla manovra di Valsalva (tosse, uso di strumenti a fiato) o a un'intensa vasodila-

tazione periferica (come ad esempio dopo un esercizio fisico); complessivamente sono più frequenti nella popolazione adulta. La paura che l'evento si ripeta può condizionare alcuni soggetti, favorendo il reiterarsi degli episodi sincopali tutte le volte che si ripresenta lo stesso scenario.

### Spasmi affettivi

Gli spasmi affettivi (*breath-holding spells*) sono la terza espressione clinica con cui, in età pediatrica, si manifestano le sincopi riflesse. Sono stati descritti, già in modo molto preciso, da Lombroso e Lerman nel 1967<sup>23</sup>. Non sono infrequenti: 5 bambini su 100 li possono manifestare; l'età media di insorgenza varia dai 6 ai 12 mesi. La frequenza degli episodi è estremamente variabile (da giornaliera a mensile); in genere scompaiono verso i 3-4 anni, e solo raramente si protraggono fino a 6-7 anni. Si distinguono in spasmi affettivi cianotici e spasmi affettivi pallidi; i primi sono leggermente più frequenti (50% vs 30%) ed esiste un 20% di forme miste. La distribuzione tra i due sessi è simile<sup>24, 25</sup>.

Nelle forme cianotiche uno stimolo scatenante (dolore, frustrazione, rabbia) provoca pianto prolungato, seguito da una crisi di apnea che avviene in espirazione, e successiva breve perdita di coscienza. La patofisiologia delle crisi cianotiche è complessa. L'anossia cerebrale per sé, dovuta alla caduta della saturazione di ossigeno, non sembra la sola responsabile della perdita di coscienza; così come non è stato dimostrato, durante le crisi, un significativo shunt destro sinistro attraverso il forame ovale.

Le violente crisi di pianto sembrano responsabili di ischemia cerebrale ipocapnica, che si associa ad aumento della pressione intratoracica, ad apnea espiratoria e all'apertura di shunt intrapolmonari. La combinazione dell'ipocapnia con la manovra di Valsalva riduce inoltre il flusso arterioso ed aumenta la pressione venosa della circolazione cerebrale<sup>25</sup>.

Negli spasmi pallidi, l'interruzione del respiro è una componente minore dell'evento. Lo scenario caratteristico è l'improvvisa perdita del tono posturale e della coscienza in un lattante o in un bambino piccolo, subito dopo un improvviso stimolo doloroso o spiacevole (es. lieve trauma cranico accidentale). Anche il pianto è debole, o assente; sono invece comuni il pallore e la sudorazione. Dopo l'episodio, se intenso, il bambino può essere sonnolento o addormentarsi. La patofisiologia degli spasmi pallidi è stata spiegata con un'inibizione vagale dell'attività

elettrica cardiaca e conseguente asistolia, anche di molti secondi; questa a sua volta provoca ipoperfusione cerebrale con perdita di coscienza ed eventualmente movimenti convulsivi.

È noto che la compressione oculare provoca asistolia; il riflesso oculocardiaco è stimolato mediante un segnale afferente al tronco cerebrale condotto attraverso il nervo trigemino e un segnale efferente parasimpatico che giunge attraverso il vago. Alcuni ricercatori hanno dimostrato prolungata asistolia dopo compressione dei bulbi oculari in una percentuale maggiore di bambini con crisi pallide, rispetto a quelli con crisi cianotiche (61-78% vs 23-26%)<sup>27</sup>. L'osservazione è stata utilizzata per confermare la particolare sensibilità del nodo del seno allo stimolo vagale in questi bambini, con inibizione temporanea ma reversibile dell'attività elettrica cardiaca (in nessun caso sono state necessarie manovre rianimatorie) e conseguente asistolia<sup>28, 29</sup>. Gli spasmi pallidi sono stati denominati anche convulsioni anossiche riflesse, sincope infantile, attacchi vagali non epilettici; tutti questi termini hanno contribuito a creare confusione e a fare confondere questi fenomeni riflessi con le convulsioni epilettiche<sup>26</sup>. L'associazione tra carenza marziale e spasmi affettivi è stata da tempo dimostrata, e alcuni di questi bambini migliorano dopo terapia con ferro.

Si ipotizza un ruolo del minerale nei processi enzimatici e metabolici del sistema nervoso centrale<sup>30, 31</sup>.

### Sincope da ipotensione ortostatica

L'ipotensione ortostatica è una riduzione sostenuta della pressione sistolica di almeno 20 mmHg, e della pressione diastolica di almeno 10 mmHg entro tre minuti dall'assunzione della posizione eretta; nei pazienti ipertesi sembra più appropriato considerare una caduta della pressione massima di 30 mmHg. Va precisato che questa definizione prescinde dalla presenza o meno di sintomi soggettivi, o di eventi sincopali.

È noto che, immediatamente dopo l'assunzione della posizione eretta, avviene una redistribuzione del volume ematico, con accumulo di una notevole quantità di sangue (300-800 ml) nelle estremità inferiori e nel sistema venoso splancnico. A causa di ciò, il ritorno venoso si riduce, così come la pressione di riempimento. Questo comporta una diminuita gittata cardiaca, con immediato incremento dell'attività simpatica diretta al cuore e ai vasi, e una corrispondente depressione del tono vagale. Questo

"aggiustamento" dell'equilibrio autonomo provoca un aumento del tono vascolare, della contrattilità ventricolare e della frequenza cardiaca, stabilizzando la pressione arteriosa<sup>32</sup>. La contrazione dei muscoli scheletrici, in particolare degli arti inferiori, che si ottiene anche con minimi movimenti "sul posto", serve a prevenire in posizione eretta l'accumulo di sangue nelle vene, garantendo un adeguato ritorno venoso al cuore. L'ipotensione è dovuta a una transitoria riduzione critica della portata cardiaca, o a un'inadeguata vasocostrizione periferica.

Anche se le manifestazioni cliniche della sincope vasovagale e dell'ipotensione ortostatica sono in qualche modo sovrapponibili, non vi è un'identità di meccanismi patofisiologici. I soggetti con ipotensione ortostatica, soffrono di una vera e propria intolleranza ortostatica; presentano cioè, strettamente correlati all'assunzione della posizione eretta, svariati sintomi quali vertigini, palpitazioni, debolezza, visione offuscata, tinnito e a volte sincope.

Quella che risulta compromessa, in modo più o meno severo o irreversibile, è, in questo caso, l'attività efferente del sistema nervoso autonomo ortosimpatico.

Gli "intolleranti ortostatici" sono più frequenti tra gli adulti e gli anziani, e il sintomo è correlato ad alterazioni degenerative del sistema nervoso autonomo da cause multiple (neuropatie centrali o periferiche), eventualmente associate alla ridotta assunzione di liquidi, all'uso dei diuretici o dei vasodilatatori<sup>33, 34</sup>. Accennando solamente alla disautonomia familiare (sindrome di Riley-Day) che colpisce l'età pediatrica ed è particolarmente diffusa tra gli ebrei aschenaziti, vanno considerati due quadri clinici, tipici dell'età giovanile-adolescenziale, che a buon diritto rientrano in questa categoria diagnostica: l'ipotensione ortostatica iniziale e la sindrome da tachicardia posturale ortostatica (POTS).

È esperienza comune che alcuni adolescenti riferiscano sensazione di "testa vuota" o brevi svenimenti subito dopo che si sono alzati in piedi, con rapida e spontanea scomparsa del sintomo entro 30 secondi; rara è la perdita di coscienza. Si tratta spesso di soggetti di alta statura, con *habitus* astenico, con masse muscolari sottili. Anche in questo caso la patofisiologia è un transitorio e rapidamente reversibile squilibrio nei meccanismi che regolano la portata cardiaca e le resistenze vascolari periferiche, in individui con sistema nervoso autonomo integro<sup>35, 36</sup>. La POTS è clinicamente definita come un aumento della frequenza cardiaca di 30 battiti al minuto (bpm) o più, o una frequenza

cardiaca maggiore di 120 bpm, nei primi 10 minuti dall'assunzione della posizione eretta o dall'inizio del tilt-test; la tachicardia si risolve con l'assunzione del clinostatismo<sup>32</sup>.

Sono frequentemente associati sintomi soggettivi (anche di origine non ortostatica), quali palpitazioni, visione offuscata, debolezza, nausea, cefalea, ed è più frequente nelle femmine che nei maschi, con un rapporto da 2 a 4:1. Anche se la pressione sistolica subisce modeste variazioni e rimane entro i limiti bassi normali, è stata documentata una ridotta perfusione cerebrale mediante il Doppler transcranico<sup>37</sup>, che rende ragione di alcuni sintomi lamentati da questi pazienti e degli episodi di sincope che possono verificarsi<sup>38</sup>. Una diminuita funzione alfa-adrenergica e un disturbo dell'autoregolazione cerebrovascolare possono spiegare i fenomeni<sup>39,40</sup>. Interessante notare che la POTS può essere acquisita da decondizionamento autonomo associato a interventi (es. dopo trauma ortopedico) con lungo allettamento e può essere osservata nei giovanetti con sindrome da fatica cronica<sup>1</sup>.

### Sincope cardiaca (cardiovascolare)

Un numero limitato di pazienti in età pediatrica (circa il 5% del totale dei casi di sincope) ha un episodio di perdita di coscienza da causa cardiaca<sup>41,42</sup>. L'evento può essere però espressione di una patologia cardiaca grave e/o misconosciuta; riconoscerla, o escluderla con ragionevole certezza, è pertanto di fondamentale importanza.

Dal punto di vista emodinamico, la riduzione critica del flusso cerebrale (secondo la definizione più volte richiamata) può realizzarsi a causa di un ridotto riempimento, di un deficit contrattile severo, o di un aumento del postcarico.

È tuttavia più semplice una classificazione eziologica che possa guidare anche nel percorso diagnostico differenziale. Si possono così distinguere essenzialmente due cause di sincope cardiaca:

- le cardiopatie strutturali;
- le aritmie cardiache.

### CARDIOPATIE STRUTTURALI

I difetti cardiaci strutturali possono causare una sincope quando il flusso necessario in un determinato frangente (es. sotto sforzo) non è assicurato dalla limitata capacità del cuore di aumentare la sua portata. È questa la condizione dell'ostruzione fissa all'efflusso sinistro, come la stenosi aortica critica, o dinamica, come la miocardiopatia ipertrofica. In questi casi è stata peraltro osservata anche

una componente riflessa, associata alla bassa portata<sup>43</sup>.

Anche la stenosi polmonare severa, infrequente perché trattata di regola precocemente con valvuloplastica, può causare sincope da sforzo. Un'altra causa di ostruzione acuta del flusso polmonare è l'embolia polmonare, secondaria a immobilizzazione, specie in adolescenti sovrappeso, o con trombofilia. Uno o più episodi di perdita di coscienza possono essere il primo sintomo di un'ipertensione polmonare primitiva; in questo caso la severa vasoconstrizione polmonare condiziona l'impossibilità di generare un'adeguata gittata cardiaca in condizioni di riposo, o sotto sforzo, anche lieve.

È rara l'episodica ostruzione dell'afflusso ventricolare causata da un mixoma atriale sinistro, che può occasionalmente (es. con il cambio di postura) ostruire la valvola mitrale, causando acutamente una condizione di bassa gittata.

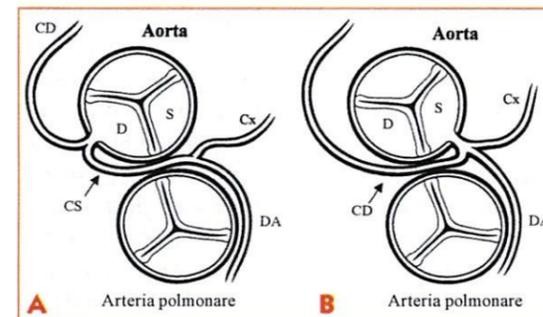
In tutte le cardiomiopatie dilatative, è presente il rischio di sincope, legato alla portata "al limite" in questi soggetti già in condizioni di riposo; tra queste, l'origine anomala della coronaria sinistra dall'arteria polmonare, responsabile di un'ischemia cronica, e conseguente miocardiopatia, da inadeguata perfusione. Anche il decorso anomalo di una coronaria che si origina normalmente può causare perdita di coscienza; nel caso di origine della coronaria sinistra dalla destra l'ischemia può essere responsabile di aritmie pericolose ed è legata alla compressione della coronaria, nel suo decorso anomalo, tra le due grandi arterie. La compressione sarà più severa durante lo sforzo, quando i grossi vasi si espandono con l'aumento della gittata cardiaca (Fig. 10.1).

Da menzionare, infine, la disfunzione di una valvola protesica (che può causare bassa gittata) e il tamponamento cardiaco secondario a versamento pericardico, di qualunque origine, medica o postchirurgica.

Il prolasso della valvola mitrale di regola è asintomatico e non è responsabile di episodi di perdita di coscienza. Non vi è sufficiente evidenza che i sintomi aspecifici (palpitazioni, dolore toracico, vertigini) che questi pazienti, spesso adolescenti, lamentano siano chiaramente correlati a una disfunzione emodinamica o a un'aritmia maggiore<sup>44</sup>.

### ARITMIE CARDIACHE

Le aritmie sono la più comune causa di sincope negli adulti. Meno frequentemente lo sono, invece, nel bambino e nell'adolescente; naturalmente il



**Figura 10.1** Rappresentazione schematica delle due più frequenti anomalie di origine delle coronarie. Nel diagramma A l'arteria coronaria sinistra nasce dal seno di Valsalva destro, nel diagramma B l'arteria coronaria destra origina dal seno di Valsalva sinistro. In entrambi i casi, il decorso iniziale della coronaria "anomala" è tra aorta e arteria polmonare. Si noti che nella variante rappresentata in A, la biforcazione della coronaria sinistra avviene dopo il tratto intra-arterioso. È intuitivo il rischio di ischemia sotto sforzo in entrambe queste varianti anatomiche. (Da Frommelt 100 mod.) D = seno di Valsalva destro. S = seno di Valsalva sinistro. CD = coronaria destra. CS = coronaria sinistra. DA = ramo discendente anteriore. Cx = ramo circonflesso.

meccanismo emodinamico è il medesimo, e cioè la riduzione della portata cardiaca e del flusso cerebrale da deficit acuto di pompa. Molti fattori vi possono contribuire, e tra questi la frequenza cardiaca molto elevata (indicativamente sopra i 230-250 battiti al minuto), la durata e l'origine dell'aritmia (sopraventricolare o ventricolare), la funzione ventricolare precedente all'evento, l'adeguatezza dei meccanismi di compenso. In particolare la risposta dei barocettori, e il successivo aggiustamento emodinamico, rappresentano il meccanismo cui l'organismo ricorre per evitare l'ipotensione.

Le tachiaritmie sopraventricolari da rientro (le più comuni aritmie ad alta frequenza dell'età pediatrica) sono di regola ben tollerate e danno sintomi solo dopo molte ore, e questi si osservano specialmente nei lattanti, che non sono in grado di segnalare il sintomo soggettivo. Gli eventi sincopali in corso di tachiaritmie sopraventricolari non complicate ed in cuori sani sono pertanto abbastanza rari.

La sincope aritmica, espressione di una repentina bassa gittata, è più probabile che sia causata da una tachicardia ventricolare ad alta frequenza, da una tachicardia tipo torsione di punta, o da una bradicardia severa/asistolia.

Le cause più comuni in questi casi sono:

- la *sindrome del Q-T lungo* e le altre malattie dei canali ionici, in particolare la *sindrome di Brugada*; i portatori di queste rare e temibili condizio-

ni congenite possono manifestare sincopi e convulsioni in seguito a episodi di tachicardia ventricolare, spesso polimorfa, detta torsione di punta. Tali episodi sono comunemente scatenati da uno sforzo improvviso, da uno spavento per un forte rumore, da violente emozioni, febbre con disidratazione e dis-elettrolitemia, ma si osservano anche in assenza di qualunque fattore scatenante. Essendo reversibili spontaneamente in molti casi, solo un'approfondita analisi del tracciato ECG con particolare attenzione all'intervallo QT e alla ripolarizzazione può indurre il sospetto. Nella forma congenita a trasmissione autosomica dominante, descritta indipendentemente da Romano e Ward nei primi anni Settanta, e nella forma autosomica recessiva associata a mutismo (sindrome di Jervell Lange-Nielsen) l'anamnesi è di grande aiuto nel porre il sospetto, ma in molti casi si tratta di mutazioni "de novo" con storia familiare negativa. Garson<sup>45</sup> segnala che la mancata identificazione di un Q-T lungo congenito in bambini con crisi sincopali è causa non infrequente di contenziosi legali negli Stati Uniti;

- la *sindrome di Wolff-Parkinson-White*; la tachicardia sopraventricolare da rientro (di regola a QRS stretto) che si associa a questa sindrome non causa sincope se l'attivazione ventricolare è regolare e a frequenza non troppo elevata; nei rarissimi (nel cuore sano) casi di fibrillazione atriale, gli impulsi atriali condotti in modo irregolare e ad alta frequenza attraverso la via accessoria, causano rapida compromissione emodinamica, fino alla perdita di coscienza;
- la *displasia aritmogena del ventricolo destro*; il substrato aritmogeno di questa rara miocardiopatia è la sostituzione del miocardio ventricolare destro da parte di cellule lipidiche e miociti degenerati. Ne consegue la potenzialità di sviluppare tachicardie ventricolari ad alta frequenza, potenzialmente mortali. Anche in questo caso l'analisi attenta dell'ECG e la storia familiare sono fondamentali per porre il sospetto diagnostico;
- la *tachicardia ventricolare catecolaminergica*; è tipica dei bambini e degli adolescenti senza cardiopatia organica e con ECG a riposo normale. Si manifesta con sincope o morte improvvisa abortita in seguito a episodi di tachicardia ventricolare polimorfa, spesso bidirezionale, indotta da stress, o in corso di attività sportiva intensa. È stata identificata la mutazione genetica responsabile della predisposizione a sviluppare l'aritmia<sup>46,47</sup>;

- i *farmaci*; diversi farmaci antiaritmici, alcuni di impiego solo episodico (chinidina, procainamide, disopiramide), altri invece di uso comune (amiodarone, sotalolo) sono in grado di allungare il segmento QT, e di dare aritmie ventricolari gravi, con episodi sincopali. Tutti i pazienti portatori di QT lungo congenito devono essere allertati in merito all'utilizzo di questi, e di numerosi altri farmaci di differenti categorie (antimicrobici, antistaminici, triciclici, procinetici), tutti in grado di agire sul tratto QT dell'ECG, allungandolo ulteriormente. Un evento sincopale in un bambino in terapia farmacologica va considerato anche sotto questo punto di vista;
- *le aritmie postoperatorie*; ogni bambino sottoposto a intervento cardiocirurgico per una cardiopatia congenita maggiore, se ha un episodio di perdita di coscienza, va attentamente valutato, per escludere una tachiaritmia postoperatoria. Nei pazienti operati con tecniche meno raffinate delle attuali, la disfunzione ventricolare e/o il sovraccarico diastolico o sistolico residuo (specie a carico del ventricolo destro, es. dopo correzione di tetralogia di Fallot) possono, a lunga distanza dall'intervento, costituire la causa di disturbi del ritmo, anche pericolosi per la vita, la cui prima manifestazione può essere un episodio di perdita di coscienza;
- *le bradiaritmie*; l'evenienza di un arresto cardiaco, o di una bradicardia improvvisa molto severa, tale da portare a un evento sincopale, è abbastanza infrequente nei bambini senza cardiopatie strutturali e senza fattori di rischio metabolico (es. diseletrolitemie) in atto. Le bradiaritmie maggiori interessano di regola i bambini sottoposti a intervento cardiocirurgico potenzialmente lesivo del fascio di His (difetto interventricolare, stenosi sottoaortica, tetralogia di Fallot, ventricolo destro a doppia uscita); in questi pazienti, la presenza di un blocco A-V di primo grado e il blocco di branca destro o sinistro sono fattori di rischio da considerare. Anche in caso di chirurgia atriale molto demolitiva (es. i "vecchi" interventi di Mustard e Senning per la trasposizione delle grandi arterie) si può verificare un'evoluzione tardiva in blocco completo, di cui una sincope può essere il primo segno clinico.

In generale, una perdita di coscienza in un bambino operato al cuore, a qualunque distanza dall'intervento, è un sintomo da non sottovalutare, anche

se il paziente non ha alcun reliquato emodinamico; questo non solo per il rischio di una tachiaritmia, ma anche per quello di un blocco postoperatorio tardivo.

Da menzionare, tra le cardiopatie congenite maggiori che non sempre richiedono una correzione precoce, la trasposizione corretta delle grandi arterie e le sindromi eterotassiche (polisplenia/isomerismo sinistro) che possono evolvere in blocco cardiaco completo in epoca variabile, dall'età fetale all'età giovanile o adulta, e diventare sintomatiche anche con un episodio di sincope improvvisa.

Il blocco cardiaco congenito è di solito diagnosticato alla nascita o in epoca prenatale, ma è possibile che un blocco congenito evolva lentamente, nei primi mesi o anni di vita, in modo inizialmente asintomatico, e poi si manifesti con un episodio critico.

Gli atleti allenati, in età adolescenziale, frequentemente hanno una bradicardia sinusale significativa, blocco A-V di primo grado all'ECG e blocchi A-V di secondo grado tipo Mobitz I (o Wenckebach), durante il sonno profondo, all'Holter. Questa condizione può essere considerata fisiologica e non richiede attenzione particolare, essendo legata all'aumento del tono vagale che accompagna l'allenamento fisico. Per contro, la presenza di un blocco A-V di secondo grado tipo Mobitz II (all'ECG o all'Holter) in soggetti giovani con un episodio di perdita di coscienza, deve far pensare ad una sincope bradiaritmica. Questo anche se il cuore è anatomicamente normale.

La disfunzione di uno stimolatore cardiaco impiantato per un blocco cardiaco completo, qualunque sia la causa di esso, può manifestarsi con pallore, affaticabilità, caduta a terra, sudorazione improvvisa, o vere e proprie perdite di coscienza.

## DIAGNOSI DI SINCOPE

### Anamnesi

L'anamnesi svolge un ruolo fondamentale nell'iter diagnostico. Eseguita correttamente e in modo sistematico, può portare alla diagnosi fino al 45% dei casi<sup>48</sup>, o indirizzare la corretta linea di valutazione clinica e strumentale.

La storia familiare deve essere indagata circa la presenza di morte improvvisa giovanile (sotto i 30 anni), riferibile a "infarto" o ad altri eventi gravi, nei familiari di primo grado, ma anche di sincopi vasovagali che hanno una tipica ricorrenza familiare.

L'anamnesi personale servirà per focalizzare l'attenzione sulle patologie cardiache, neurologiche e metaboliche eventualmente presenti. Da non escludere gli effetti dei farmaci (assunti anche accidentalmente dai più piccoli), di tossici (alcol) e di sostanze stupefacenti.

Quanto all'episodio in sé, è molto importante un'accurata analisi della sequenza degli eventi, raccolta interrogando l'interessato, ma anche i familiari o i testimoni. Quindi andranno meticolosamente registrati: l'ambiente in cui è avvenuta la sincope, l'ora del giorno, la distanza dai pasti, l'eventuale attività fisica che ha preceduto l'evento, la posizione del paziente e l'attività svolta in quel momento. I prodromi dell'attacco (nausea, vomito, sudorazione, offuscamento del visus, palpitazioni, nessun segno premonitore) insieme alle manifestazioni cliniche dell'attacco (pallore, cianosi, caratteristiche del respiro, lesioni traumatiche al capo) e alle modalità di ripresa (spontanea e rapida, con amnesia retrograda, con sonnolenza postcritica) possono portare l'esaminatore a inquadrare l'evento nel gruppo "sincopi riflesse", nel più sparuto gruppo "sincopi cardiache", o nel gruppo "non sincopi", cioè tutte quelle manifestazioni neurologiche, metaboliche o psichiche che non sono dovute a un'ipoperfusione cerebrale.

Alcuni elementi dell'anamnesi sono abbastanza illuminanti: tipici della sincope riflessa sono la perdita di coscienza dopo un prelievo venoso, dopo una lunga stazione eretta in un ambiente caldo e affollato, o in chiesa. Altri dati, come la ricorrenza, la transitoria sensazione di palpitazioni o il verificarsi in corso di una situazione di stress psichico, sono più ingannevoli, perché possono essere espressione di una sincope riflessa, ma anche di un'ipotensione ortostatica, o di una ben più grave aritmia ventricolare da patologia dei canali ionici o da displasia aritmogena del ventricolo destro.

La sincope che avviene in corso di strenua attività fisica porta a ipotizzare patologie gravi, come la miocardiopatia ipertrofica, l'origine anomala delle coronarie, l'ipertensione polmonare primitiva, la tachicardia ventricolare catecolaminergica. Tuttavia, nella valutazione di un evento critico da sforzo, va posta particolare attenzione al momento in cui si è verificato (nel corso dell'esercizio, o subito dopo lo stesso) e quali sintomi ha accusato il paziente (nausea, sensazione di testa vuota); sono infatti ben descritti<sup>49</sup> i meccanismi che portano alla sincope riflessa subito dopo la fine dell'esercizio fisico, e perfino in corso di esercizio, con un meccanismo

mediato dalle catecolamine circolanti e dal vago, del tutto sovrapponibile alla sincope vasovagale.<sup>50</sup>

Da ultimo va ricordato, infine, che brevi scosse tonico-cloniche si osservano nei casi in cui l'ipoperfusione cerebrale si prolunga oltre i 12-15 secondi, e tale osservazione non dovrebbe erroneamente indirizzare la diagnosi verso una patologia neurologica.

### Esame obiettivo

Tutti i pazienti dovranno essere valutati in modo completo, naturalmente ponendo particolare attenzione alla presenza di una patologia neurologica o cardiaca. La pressione arteriosa dovrebbe essere misurata, con un bracciale adeguato, per quanto possibile in condizioni basali, in clinostatismo e dopo 2, 5, 10 minuti in posizione eretta<sup>51</sup>. Un valore di pressione sistolica inferiore a 80 mmHg in ortostatismo, in un adolescente, può essere significativo di ipotensione ortostatica.

La frequenza cardiaca, già dopo i primi 5-6 anni di vita, può mostrare notevole bradicardia e marcata aritmia respiratoria. Questi segni non sono da mettere in relazione con gli eventi sincopali, pur essendo espressione di una fisiologica ed evidente attività autonoma. La presenza di un soffio cardiaco o di un'aritmia evidente, naturalmente orienta l'osservatore ad approfondire la situazione cardiovascolare del paziente, con opportuni accertamenti, che vedremo in seguito. Da sottolineare l'utilità della valutazione fenotipica del bambino/adolescente: non deve sfuggire l'aspetto marfanoido o la bassa statura nel sesso femminile (rischio dissezione aortica, nelle sindromi di Marfan e Turner!), la presenza di macchie caffè-latte (tumori cardiaci, aritmogeni od ostruenti), la presenza di sordità/ipoacusia nel paziente o nei genitori (Q-T lungo).

L'esame neurologico nel bambino con un episodio di perdita di coscienza transitoria deve escludere la presenza di una patologia del sistema nervoso centrale, con deficit focali o atassia. La valutazione della funzione del sistema nervoso autonomo è più complessa e poco realizzabile con i soli strumenti della semeiotica classica, specie nel bambino. Il massaggio del seno carotideo e la compressione dei bulbi oculari, entrambi in grado di evocare una risposta cardioinibitoria, non sono utilizzati in età pediatrica; il primo perché poco efficace, il secondo sconsigliato per il rischio di danni oculari. Utile anche considerare la presenza di pallore (anemia) e di disidratazione (ipovolemia), potenziali fattori favorevoli alle sincopi riflesse.

**Indagini diagnostiche**

Le linee guida italiane sulla sincope in età pediatrica, frutto di un consenso tra diverse società scientifiche pediatriche e cardiologiche italiane<sup>13</sup>, pongono l'ECG al primo posto tra le indagini strumentali indicate nel bambino che ha avuto una perdita di coscienza e la forza della raccomandazione è A (fortemente raccomandata). Il livello di evidenza è "solo" V (prove ottenute da studi di casistica, senza gruppo di controllo), comunque anche nella maggior parte dei lavori pubblicati nella letteratura internazionale si conferma questa indicazione<sup>52</sup>.

L'ECG permette di escludere una sindrome del QT lungo, di individuare la pre-eccitazione ventricolare della sindrome di Wolff-Parkinson-White, di svelare un'ipertrofia ventricolare destra, segno di ipertensione polmonare primitiva; queste tre diagnosi possono essere del tutto silenti alla valutazione clinica. Anche le patologie del cuore sinistro possono essere rivelate da un semplice ECG a 12 derivazioni, e in particolare va ricordata la miocardiopatia ipertrofica, le alterazioni ischemiche della coronaria anomala e della cardiomiopatia dilatativa. Un blocco di alto grado intermittente può essere a volte sospettato alla presenza di alterazioni della conduzione atrio-ventricolare meno severe, mentre un tracciato a riposo normale non permette di escludere una tachiaritmia sopraventricolare, o una più grave tachicardia ventricolare catecolaminergica da stress<sup>53</sup>.

Un condivisibile approccio diagnostico potrebbe essere il seguente:

- esecuzione di un ECG a tutti i bambini con un episodio di perdita di coscienza che richiedono attenzione medica;
- se gli elementi raccolti con l'anamnesi sono tipici della sincope riflessa (vasovagale, situazionale) od ortostatica e l'ECG è normale, è ragionevole non effettuare altre indagini;
- in caso di "segni di allarme" sulla base dell'anamnesi o della prima valutazione clinica (Tab. 10-II),

**Tabella 10-II Sincope: segni di allarme.**

- Sincope in corso di esercizio fisico
- Sincope dopo 2 stress emotivo intenso, paura, rumore violento
- Sincope con dolore toracico, dispnea, palpitazioni
- Sincope in portatore di cardiopatia strutturale (pre/postoperatorio)
- Storia familiare di morte improvvisa in età <30 anni
- Storia familiare di sordità

sono indicati gli opportuni accertamenti cardiaci o neurologici.

In particolare, in presenza di un ECG che mostri:

- bradicardia sinusale con F.C. patologica per l'età, e/o pause sinusali >3 secondi; blocco atrio-ventricolare di II grado tipo Mobitz 2, o blocco completo;
- tachicardia sopraventricolare ad alta frequenza;
- tachicardia ventricolare;
- malfunzionamento del PM, con pause/asistolia;

è fortemente suggestivo che la causa della perdita di coscienza sia aritmica, fino a che non sia provato il contrario, mediante valutazioni mirate (es. neurologiche, metaboliche).

Gli altri accertamenti di pertinenza cardiologica indicati comprendono ovviamente l'intero pannello delle indagini necessarie a inquadrare qualunque patologia cardiaca, maggiore o minore, e saranno guidati dalle ipotesi diagnostiche formulate.

Il tilt-test è un esame impiegato per ricercare le cause della sincope; il rationale è quello di "riprodurre in laboratorio" l'evento sincopale, in condizioni controllate (monitoraggio costante di ECG, pressione, saturazione di ossigeno), potendo interrompere il test nel momento in cui è "positivo", cioè quando compaiono i segni dell'ipoperfusione cerebrale. Il protocollo di esecuzione ha subito diverse variazioni; esiste peraltro un "protocollo italiano" prodotto da un'apposita commissione, e pubblicato<sup>54</sup>. Uno schema molto semplice, proposto da McLeod<sup>12</sup>, prevede che il bambino rimanga in posizione supina per 15 minuti e quindi venga posto in posizione "tilt" a 60° per un massimo di 45 minuti. L'esame è solitamente indicato nei soggetti di età non inferiore a 7 anni, e comunque presenta molti falsi positivi e falsi negativi in età pediatrica<sup>55, 56</sup>, per cui non è considerato da tutti il "gold standard" per la diagnosi di sincope neuro-mediata. Va ricordato che il test prevede anche la stimolazione farmacologica (isoproterenolo e.v. a velocità di infusione progressivamente crescente, che possiede una potente attività inotropica e aumenta la contrazione ventricolare, o nitroglicerina sublinguale, che ha effetto vasodilatatore); attualmente questa modalità è indicata in casi selezionati, in soggetti con sincope atipica, o ricorrente, o in caso di dubbi sulla natura psicogena o epilettica dell'evento sincopale<sup>57</sup>. La presenza di una patologia ostruttiva del cuore destro o sinistro o di ipertensione polmonare controindicano l'esecu-

zione dell'esame, che si propone di evidenziare le alterazioni dei meccanismi nervosi di regolazione cardiovascolare all'origine delle sincopi riflesse, o dell'ipotensione ortostatica, in assenza di cardiopatie maggiori.

L'ecocardiogramma non è ritenuto un esame necessario, in caso di sincope in età pediatrica, in assenza di segni clinici di cardiopatia organica<sup>58, 59</sup>. Non è necessario, in particolare, eseguire questo esame prima del tilt-test, a meno che non vi siano motivi di ritenere che il paziente abbia una cardiopatia organica. In caso di sincope da sforzo, con dolore toracico e/o palpitazioni, pur considerando estremamente bassa la percentuale di bambini con cardiopatia organica e sincope che abbia esame obiettivo ed ECG normali, andrà valutata l'opportunità di eseguire un ecocardiogramma. Un bambino portatore di una coronaria anomala, in particolare, può teoricamente essere del tutto silente, a riposo, sia dal punto di vista dell'esame clinico che di quello elettrocardiografico.

La registrazione continua dell'attività cardiaca per 24-48 ore (HOLTER) è un'indagine raramente diagnostica nei bambini con sincopi. Infatti, la probabilità di osservare una crisi sincopale durante la registrazione è generalmente bassa e sarebbe appropriato il suo uso per lo studio di eventi che si ripetono giornalmente. Il "loop recorder" memorizza l'ECG, con una registrazione che può durare da 1 a 4 minuti e fino a 30-60 secondi dopo l'evento, su ordine del paziente. Può essere tenuto da uno a due mesi, e per questo è adatto per quei bambini che hanno sintomi ogni 1-2 settimane. La compliance con questi apparecchi non è ottimale, per la difficoltà a mantenere a lungo sulla cute gli elettrodi e il rischio di errore nella registrazione o nella trasmissione dei dati. Per ovviare a tutte queste difficoltà sono disponibili "loop recorder" impiantabili, posizionati nel sottocute e in grado di registrare il segnale a comando anche per 18 mesi<sup>60, 61</sup>. Questo metodo è sicuramente il più attendibile, ma è costoso e invasivo, e se ne può immaginare l'utilizzo solo negli adolescenti.

Il test da sforzo dovrebbe essere eseguito nei pazienti che hanno avuto una perdita di coscienza durante lo sforzo fisico<sup>62</sup>. La sincope, che avviene quasi subito o poco dopo un esercizio strenuo, è più probabile che sia riflessa, eventualmente favorita dalla disidratazione, specie dopo sforzi prolungati (es. gare di mezzofondo, lunga permanenza sotto il sole durante la competizione ecc.)<sup>49, 50</sup>.

Lo studio elettrofisiologico è indicato solo in caso di sincopi:

- con cardiopatie strutturali aritmogene;
- che abbiano richiesto rianimazione cardiopolmonare, con ECG non dirimente.

Spesso, contemporaneamente allo studio viene posizionato uno stimolatore permanente, di cui era già stata posta indicazione.

Infine, può essere fuorviante richiedere un elettroencefalogramma intercritico nei bambini con diagnosi di sincope. È possibile, infatti, che vengano identificate anomalie benigne erroneamente ritenute significative, e che per tale motivo sia posta l'indicazione a un inutile trattamento anti-epilettico.

**TRATTAMENTO DELLA SINCOPE****Sincopi riflesse**

Le pietre miliari della terapia delle sincopi riflesse sono l'educazione e la rassicurazione del paziente e della famiglia. In acuto, i bambini e gli adolescenti devono essere incoraggiati a distendersi, eventualmente con le gambe sollevate, non appena avvertono i sintomi della presincope. La consapevolezza del rischio di lesioni traumatiche anche gravi, da caduta senza controllo, è un argomento abbastanza convincente, specie se hanno già avuto un'esperienza di questo tipo. È soprattutto da evitare il classico errore di "resistere" al sintomo; errore che fanno anche molti soccorritori che cercano di tenere in piedi il paziente, già semi-incosciente. Non è raro che il tentativo di fargli conservare la stazione eretta prolunghi l'ipoperfusione cerebrale e provochi qualche scossa clonica, preoccupando ulteriormente il contesto familiare ed eventualmente creando confusione nei medici che valuteranno l'evento. Inoltre, i pazienti andranno incoraggiati a mantenere un'idratazione adeguata, specie in corso e subito dopo l'attività sportiva, e a non limitare l'introito di sale con la dieta.

Per quanto possibile, andranno evitati gli stimoli "trigger" delle sincopi, o verranno affrontate "in sicurezza" le situazioni inevitabili. Semplicemente incrociando le gambe in posizione eretta, o cercando di muoversi sul posto, si possono ridurre gli effetti dell'ipotensione ortostatica; altre manovre fisiche "contro-sincopali" possono essere il porre la testa tra le ginocchia, da seduti, o l'assumere la posizione a "squatting"; quest'ultima aumenta le resistenze periferiche, provocando comunque un au-

mentato ritorno venoso al cuore, con conseguente aumento della gittata<sup>63</sup>.

L'armamentario farmacologico in nostro possesso è, come si vedrà, discretamente fornito; in realtà l'importanza degli effetti collaterali di tutti i farmaci elencati, la mancata indicazione pediatrica per alcuni di essi e la tendenza alla guarigione spontanea di tutti i bambini/adolescenti con sincope rende estremamente limitato il numero dei pazienti con indicazione al trattamento.

Di seguito sono illustrati i farmaci impiegati nelle diverse età.

**Beta-bloccanti.** – Impiegati da molto tempo con questa indicazione, agiscono riducendo l'attività dei meccanismi ventricolari e l'attivazione delle fibre C, oltre che limitando la produzione di epinefrina che si registra prima della sincope. Prevengono, inoltre, la vasodilatazione arteriosa nel corso della sincope. Il loro uso in pediatria non è raccomandato<sup>2-13</sup>.

**Fluoro-idrocortisone.** – È un mineral-corticoide indicato specialmente nei più giovani per aumentare la volemia. È necessario un adeguato apporto di sale e di liquidi. Usato negli adulti, non è risultato efficace in un piccolo studio randomizzato e in doppio cieco in età pediatrica<sup>64</sup>.

**Midodrina.** – È un alfa-agonista, che agisce attraverso la sua azione vasocostrittiva; la vasoconstrizione aiuta a mantenere un adeguato volume ventricolare, mentre la costrizione arteriosa antagonizza la risposta ipotensiva<sup>65,66</sup>.

**Inibitori selettivi del re-uptake della serotonina.** – Il razionale di questo farmaco, ben noto in campo psichiatrico, è quello di sfruttare l'effetto antagonista della serotonina che agisce nel nostro caso come potente vasodilatatore. Si può pensare a impiegare questo farmaco solo negli adolescenti, specie se è presente una forte componente ansiosa legata alle crisi sincopali. La paroxetina è considerata efficace nel trattamento della POTS<sup>67</sup>.

**Glicopirrolato.** – È un anticolinergico impiegato con qualche efficacia negli spasmi affettivi pallidi, in presenza di prolungata asistolia<sup>37</sup>. Non è disponibile in Italia.

**Ferro.** – Il trattamento con ferro ha dimostrato una certa efficacia nei lattanti iposideremici con spasmi affettivi<sup>68,69</sup>.

L'impianto di un pacemaker, in caso di sincope a forte componente cardiocinibitoria, deve essere evitato, per quanto possibile, anche per la mancanza di dati da trial randomizzati che supportino in modo convincente il bilancio benefici/rischi di questo trattamento. In pazienti in cui ogni altro trattamento è fallito, con severa bradicardia/asistolia durante la sincope, l'impianto dello stimolatore può essere considerato, specie in presenza di eventi sincopali senza sintomi prodromici (cosiddette "sincopi maligne")<sup>70</sup>. Anche in caso di spasmi affettivi pallidi, con lunga asistolia, può essere necessario l'utilizzo di un pacemaker, eventualmente da rimuovere dopo qualche anno<sup>71,72</sup>. Questo per migliorare la qualità di vita del bambino e dei genitori, e ridurre i tempi di ipossipemia cerebrale, potenzialmente dannosi.

### Sincopi cardiache

In caso di sincope cardiaca il trattamento mirerà a rimuovere la causa, anatomica o funzionale, che ha provocato la bassa gittata critica, a sua volta responsabile dell'ipoperfusione cerebrale.

La terapia potrà essere pertanto interventistica o chirurgica, in caso di ostruzioni delle vie di efflusso ventricolare, o sarà una radioablazione in caso di sindrome di Wolff-Parkinson-White con aritmie maggiori o di alcuni tipi di tachicardia ventricolare. Di nuovo, la chirurgia può essere indispensabile in caso di coronaria anomala, o quando è necessario un trapianto cardiaco per una miocardiopatia dilatativa o restrittiva.

Speciale attenzione, nella definizione diagnostica, nell'inquadramento genetico e nell'impostazione della terapia medica dovrà essere rivolta, infine, alle malattie dei canali ionici (sindrome del Q-T lungo, sindrome di Brugada), in cui spesso viene associato, alla terapia medica, l'impianto di un defibrillatore automatico.

### MORTE IMPROVVISA IN ETÀ PEDIATRICA

#### Definizione ed epidemiologia

Si può definire morte improvvisa, la morte inaspettata di un bambino o di un adolescente in precedenza ritenuto "sano", entro un'ora dall'esordio dei sintomi<sup>73</sup>. Nel caso questa sia avvenuta nel sonno, o senza testimoni, non doveva essere nota nessuna precedente condizione potenzialmente fatale nella vittima.

Questa definizione non comprende le cause accidentali traumatiche e violente, e non prevede una prima fondamentale suddivisione, tra cause cardiovascolari e non cardiovascolari. Le principali cause di eventi fatali di origine non cardiaca sono l'asma, l'epilessia, l'ipertermia, le infezioni iperacute, i tumori e gli accidenti cerebrovascolari da causa embolica o malformativa.

La morte improvvisa cardiaca, tema della presente trattazione, è definita come un evento fatale che avviene improvvisamente e che sia attribuibile a una causa cardiovascolare. Può essere nota una cardiopatia pre-esistente, ma il momento e le circostanze della morte sono del tutto inaspettati.

In età giovanile la morte avviene tipicamente entro pochi minuti dall'esordio dei sintomi: se le manovre di rianimazione riescono a ripristinare attività cardiaca e circolatoria spontanee, si può parlare di "morte improvvisa abortita". Esclusi gli eventi accidentali, sono proprio i difetti cardiaci congeniti la più comune causa di morte improvvisa nell'infanzia, dopo il primo anno di vita<sup>74</sup>.

La sfida per i sistemi sanitari e per i medici è individuare effettivamente i soggetti in qualche modo predisposti, molti dei quali non hanno manifestato sintomi prima dell'evento, per poter valutare il livello di rischio, e agire in modo appropriato.

Nel primo anno di vita, la morte improvvisa del lattante (SIDS) è la più frequente causa di decesso, e ne sono vittime, per definizione, bambini in cui l'esame autoptico, la storia precedente e l'esame del contesto in cui è avvenuto l'evento non hanno individuato alcun elemento patologico. La SIDS è ritenuta un disordine multifattoriale, influenzato da fattori di rischio biologici, ambientali e di sviluppo. Attualmente sono noti diversi fattori di rischio ambientali, come la posizione prona nel sonno, l'esposizione al fumo passivo, la condivisione del letto con i genitori e l'eccessivo riscaldamento dell'ambiente. Le campagne di prevenzione ed educazione diffuse in tutto il mondo hanno ottenuto lusinghieri risultati modificando molte abitudini errate, senza però eliminare del tutto il fenomeno. I rischi di tipo biologico associati alla SIDS sembrano riconoscere una componente genetica, che può essere suddivisa in due gruppi: a) mutazioni in grado di causare danni genetici responsabili "per sé" di morte improvvisa, e b) polimorfismi che possono predisporre il lattante a morte in situazioni critiche<sup>75</sup>.

Le cause della morte improvvisa del lattante sono ancora ampiamente dibattute in letteratura, e l'ipotesi che almeno una parte di questi sia por-

tatore di un QT lungo non conosciuto e frutto di una nuova mutazione genetica è una credibile e affascinante teoria, non priva di autorevoli sostenitori<sup>76-79</sup>.

L'incidenza di morte improvvisa cardiaca nella popolazione pediatrica varia da 0,8 a 6,2 individui ogni 100.000 per anno<sup>80</sup>. Circa il 20-25% di questi decessi avviene durante l'attività sportiva. In età pediatrica è quindi un evento infrequente, anche se non rarissimo, tanto più se lo paragoniamo con l'incidenza di morte improvvisa nella popolazione adulta, che è di 1 caso ogni 1000 per anno. Il range che risulta in letteratura è molto ampio, e questo è legato alla differente numerosità dei pazienti nei vari studi e a criteri di inclusione non uniformi. Tra gli studi più noti quello di Wren *et al.*, che riporta un'incidenza annuale di 3,3 per 100.000 nella popolazione di età 1-20 anni del nord della Gran Bretagna<sup>81</sup>, e il lavoro di Driscoll, che riporta valori decisamente più bassi, di 1,3 per 100.000<sup>82</sup>. Chugh, nel 2009, ha calcolato un'incidenza, nella popolazione dell'Oregon di 7,5 soggetti per 100.000 di età 1-17 anni<sup>83</sup>. Si stima che tra i portatori di una cardiopatia congenita maggiore le probabilità di decesso siano molto più alte, raggiungendo i 100 casi ogni 100.000 pazienti.

Per confronto, la SIDS, intesa nella stretta definizione sopra citata e nei lattanti di età compresa tra 1 mese e 1 anno di vita, ha un'incidenza di 0,54 casi ogni 1000 nati vivi negli Stati Uniti (2004), 0,1 per 1000 in Olanda, 0,7 per 1000 in Italia. Si stima che fino al 5-10% dei bambini che muoiono in questa fascia di età abbia una cardiopatia strutturale misconosciuta; naturalmente questi decessi vanno esclusi dal numero dei casi definibili come SIDS<sup>84</sup>.

È fortemente auspicabile, per uniformare i programmi di screening nei soggetti asintomatici con fattori di rischio di morte cardiaca improvvisa, la creazione di registri regionali o nazionali e la raccolta del maggior numero di reperti anatomici in un centro di riferimento, come in alcune significative esperienze italiane<sup>85,86</sup>.

#### Eziologia

Si ritiene che le aritmie siano la causa più frequente di morte cardiaca improvvisa. Sia le tachiche le bradiaritmie possono rendere inefficiente la funzione di pompa, con repentina ipotensione, danno parenchimale generalizzato e morte. Alterazioni acute o croniche del miocardio, congenite o acquisite, possono modificare a livello macroscopico, mi-

croscopico, cellulare o ionico le proprietà elettriche del cuore, favorendo l'insorgere di aritmie.

A livello tissutale (macro- e microscopico), la presenza di cicatrici (es. dopo chirurgia atriale), di fibrosi o di ipertrofia delle miocellule può dare alterazioni della conduzione o del periodo refrattario in grado di generare aritmie atriali o ventricolari, anche pericolose. A livello cellulare l'ischemia acuta accompagnata da un'alterazione del milieu ionico extracellulare può essere il substrato di un'instabilità elettrica potenzialmente aritmogena; l'ischemia cronica può causare fibrosi, con identico risultato. A livello ionico, le mutazioni delle caratteristiche dei canali trasportatori del calcio, del sodio e del potassio modificano la concentrazione intra- ed extracellulare dei soluti, creando le condizioni per lo sviluppo di aritmie ventricolari pericolose.

L'ipotesi che la maggior parte delle morti improvvise sia dovuta a una fibrillazione ventricolare, a cui fa seguito un'asistolia, sembra essere giustificata dai meccanismi patofisiologici sopra descritti.

In realtà, la fibrillazione ventricolare come causa di morte è più frequente negli adulti (50%) che non nei bambini (10-20%)<sup>87, 88</sup> e uno studio sull'attività elettrica terminale dei pazienti morti in ospedale ha documentato un arresto bradicardico nell'88% dei neonati, nel 67% dei lattanti e nel 64% dei bambini<sup>89</sup>. La fibrillazione ventricolare come causa di morte è più comune nei bambini con cardiopatia congenita e nei più grandi. Un recente lavoro retrospettivo ha confermato che l'incidenza di tachicardia ventricolare spontanea in una popolazione pediatrica non selezionata è molto bassa (1,1 evento ogni 100.000 paziente-anno)<sup>90</sup>.

Possiamo suddividere le cause di morte improvvisa cardiovascolare in quattro gruppi di patologia: (Tab. 10-III)<sup>73</sup>:

- patologie elettriche primitive;
- cardiopatie strutturali;
- cardiopatie "funzionali";
- cardiopatie congenite nel postoperatorio.

#### Patologie elettriche primitive

Questo gruppo comprende un numero limitato di disturbi del ritmo, prevalentemente ad alta frequenza, alcuni su base genetica e familiare.

- La forma congenita della *sindrome del Q-T lungo* è un disordine trasmesso geneticamente con un'incidenza di 1 caso ogni 2500-3500 soggetti<sup>91</sup>. È causato da un'alterazione della struttura molecolare delle proteine dei canali ionici della miocellula, che regolano le correnti del sodio, del

**Tabella 10-III** Principali cause di morte improvvisa cardiovascolare in età pediatrica e adolescenziale.

Patologie elettriche primitive:

- sindrome del QT lungo
- sindrome di Brugada
- sindrome di Wolff-Parkinson-White
- tachicardia ventricolare catecolaminergica
- blocco atrio-ventricolare completo

Cardiopatie strutturali:

- anomalie coronariche
- stenosi valvolare aortica
- L-trasposizione delle grandi arterie
- sindrome di Marfan
- anomalia di Ebstein della tricuspide

Cardiopatie "funzionali":

- cardiomiopatia ipertrofica
- displasia aritmogena del ventricolo destro
- miocardiopatia dilatativa
- miocardite acuta
- cardiomiopatia restrittiva
- ipertensione polmonare primitiva
- malattia di Kawasaki

Cardiopatie congenite nel postoperatorio:

- tetralogia di Fallot
- D-trasposizione delle grandi arterie (post-Mustard/Senning)
- coartazione aortica

potassio e del calcio, prolungando la ripolarizzazione cellulare. Questi bambini di regola hanno un cuore anatomicamente normale, manifestano un prolungamento dell'intervallo Q-T all'ECG di base e possono essere del tutto asintomatici. I pazienti sintomatici possono presentare sincopi, dovute a tachicardia ventricolare tipo "torsione di punta", associate a improvvisa bassa gittata. Alcuni manifestano il sintomo in seguito a stimoli stressanti, in corso di attività fisica (nuoto), o dopo forti stimoli sonori, altri a riposo o nel sonno. Anche se raramente al primo evento aritmico, uno degli episodi di torsione di punta può trasformarsi in fibrillazione ventricolare ed essere fatale. La trasmissione genetica di questa condizione è molto complessa, essendo coinvolti diversi geni situati in differenti cromosomi: esiste una forma autosomica dominante (sindrome di Romano-Ward) e una autosomica recessiva (sindrome di Jervell-Lange-Nielsen); la penetranza variabile di altre forme spiega la grande gamma di espressione fenotipica. I fattori di rischio di morte improvvisa nei bambini sono il sesso maschile, una durata del QTc superiore a 500 ms e pregressi episodi sincopali<sup>92</sup>. Esiste anche una forma acquisita di sindrome del Q-T lungo; in questo caso si osserva un allungamento dell'intervallo QT in caso di squilibri elettrolitici, o in seguito all'uso di alcuni farmaci non cardiovascolari (in età pediatrica merita ricordare il dom-

peridone, i macrolidi, alcuni regolatori dell'umore), e di alcuni antiaritmici di prima classe (chinidina) e di terza classe (sotalolo). È probabile che vi siano soggetti portatori di mutazioni poco espresse, che proprio i farmaci sono in grado di evidenziare.

- *Sindrome di Brugada*. Questa sindrome, descritta per la prima volta negli adulti nel 1992<sup>93</sup>, e in età pediatrica nel 2000<sup>94</sup>, è caratterizzata da soprallivellamento del tratto S-T nelle derivazioni precordiali destre, blocco di branca destra incompleto e morte improvvisa per fibrillazione ventricolare. È stimata essere responsabile del 4% di tutte le morti improvvise e del 20% delle morti improvvise nei soggetti con cuore strutturalmente normale<sup>95</sup>. È dovuta a una mutazione del gene SCN5A che codifica per la sub-unità alfa del canale del sodio; i portatori di questa mutazione possono presentare aritmie pericolose per la vita, specialmente in corso di febbre elevata. Nonostante nella popolazione generale la prevalenza sia relativamente elevata (circa 5 casi ogni 10.000 individui)<sup>95</sup>, la mortalità in età pediatrica è bassa; uno studio recente ha, infatti, calcolato una prevalenza/incidenza di 0,0098%<sup>96</sup>, che è molto più bassa che nella popolazione adulta (0,14-0,7%). È opportuno pensare a questa, pur remota, eventualità quando un primo episodio sincopale si verifica in occasione di un episodio febbrile, anche da banale infezione virale o dopo una vaccinazione, in un bambino per il resto sano. La familiarità in questo caso dovrà naturalmente essere indagata con particolare attenzione e, nel dubbio, oltre a programmare lo studio genetico, si consiglia di trattare la febbre in modo aggressivo.

- *Sindrome di Wolff-Parkinson-White*. È tra le più comuni cause di aritmia sopraventricolare nel bambino e avviene con un meccanismo di rientro attraverso un fascio atrio-ventricolare accessorio. È molto difficile valutare il rischio di mortalità per questa patologia; è stato stimato intorno a 1,5 per 1000 pazienti/anno<sup>97</sup>. La morte improvvisa è più frequente nell'adolescente e nell'adulto, ed è molto rara nell'età del lattante e nei primi anni di vita; si ritiene che la causa dell'arresto cardiaco sia una fibrillazione ventricolare, a sua volta precipitata da una fibrillazione atriale in un paziente con il periodo refrattario della via accessoria particolarmente breve. Lo studio elettrofisiologico del periodo refrattario è utile, ma non è predittivo del rischio<sup>98</sup>. Gli altri bypass anatomici tra atrio e ventricolo (doppia via nodale, fibre di Mahaim)

non sembrano essere associati a tachiaritmie ventricolari pericolose per la vita.

- *Tachicardia ventricolare catecolaminergica*. Di questa aritmia potenzialmente letale è già stato fatto cenno nella sezione dedicata alle sincopi. Una storia familiare di morte improvvisa o sincope da sforzo è presente in circa il 30% dei casi. Preferibilmente durante lo sforzo (e quindi è bene pensare al gesto atletico come causa scatenante) risposte tipiche comprendono iniziale tachicardia sinusale con extrasistoli ventricolari monomorfe o bidirezionali, che possono degenerare, con il proseguimento dello sforzo, in tachicardia ventricolare polimorfa. Recentemente è stata identificata una mutazione del gene del recettore della rianodina in molti pazienti affetti, che sembrano a maggior rischio aritmico<sup>46, 47</sup>.
- *Blocco atrio-ventricolare congenito completo*. L'incidenza è di 1 caso ogni 20.000 bambini. Non tutte queste bradiaritmie sono riconosciute alla nascita, o in epoca prenatale, anche perché il blocco può instaurarsi in modo progressivo. Il rischio di morte improvvisa è probabilmente legato alla frequenza ventricolare e l'assenza di sintomi non esclude la possibilità di una morte improvvisa. Anche le alterazioni della ripolarizzazione ventricolare possono costituire un substrato aritmico, favorendo il decesso per fibrillazione ventricolare.

#### Cardiopatie congenite

Un numero relativamente basso di anomalie congenite del cuore è in grado di rimanere del tutto asintomatico e la morte improvvisa può essere il primo sintomo della loro esistenza.

Può essere utile, per chiarezza espositiva, distinguere le cardiopatie con un difetto strutturale dell'anatomia cardiaca da quelle "funzionali", in cui è più la funzione del cuore che la sua anatomia ad essere alterata. Tra i due gruppi c'è peraltro un continuum, che non rende sempre facile classificare in un gruppo o nell'altro le singole patologie. Per fare un esempio, il "disarray" della miocardiopatia ipertrofica si può considerare un'anomalia anatomica, anche se microscopica, su base genetica, che provoca un disordine funzionale.

I più comuni difetti cardiaci congeniti che possono dare morte improvvisa e inaspettata sono: le anomalie coronariche, la stenosi valvolare aortica e la coartazione aortica. Va qui menzionata anche la morte neonatale da chiusura del dotto arterioso seguita da acidosi metabolica con bassa gittata ir-

reversibile in tutte le patologie del cuore sinistro, nello spettro che va dalla stenosi aortica severa alla coartazione aortica serrata, al cuore sinistro ipoplasico con atresia mitro-aortica. Il mancato riconoscimento in epoca prenatale e alla nascita dei segni clinici di queste malformazioni può portare il neonato a morte improvvisa.

Le anomalie congenite delle coronarie sono state descritte in circa l'1% dei pazienti sottoposti a coronarografia<sup>99</sup>; sono la più frequente causa di morte coronarica nel bambino e la seconda causa di morte improvvisa. Ne esistono due tipi principali: a) origine anomala di una coronaria dall'arteria polmonare e b) origine anomala di una coronaria dal seno aortico opposto e suo decorso intra-arterioso (Fig. 10.1)<sup>100, 102</sup>.

Questa seconda evenienza è causa di morte improvvisa nei due terzi dei portatori e nel 75% dei casi durante esercizio fisico<sup>103</sup>; si tratta di solito di adolescenti o giovani adulti, ma non è sconosciuta nei bambini. Di regola è la coronaria sinistra che si stacca dal seno di Valsalva di destra, nei pressi della commissura tra seno destro e seno sinistro, a volte in modo anomalo e potenzialmente restrittivo, successivamente passando tra le due grandi arterie nel suo decorso verso sinistra. La situazione opposta, e cioè l'origine della coronaria destra dal seno aortico di sinistra, è più rara e meno frequentemente è causa di morte improvvisa nell'infanzia. In entrambi i casi i bambini possono presentare i sintomi dell'ischemia miocardica, e cioè dolore toracico o sincope, spesso provocati dall'attività fisica intensa. Tali sintomi rappresentano un significativo "campanello di allarme", quando intercettati in un soggetto sano.

L'origine anomala della coronaria sinistra dall'arteria polmonare è rara (1 ogni 300.000 autopsie, 0,5-0,15% delle cardiopatie congenite)<sup>104</sup>. Il flusso coronarico dipende dal gradiente pressorio, in diastole, tra il vaso che rifornisce la coronaria stessa, e il territorio miocardico rifornito; quando la pressione diastolica in arteria polmonare diminuisce, dopo le primissime ore di vita, è già presente un rischio di ischemia/infarto a carico del ventricolo sinistro, con disfunzione severa (scompenso) o aritmie (morte improvvisa). L'epoca di presentazione di questa malformazione varia, sulla base dell'efficacia dei circoli collaterali che si instaureranno; dopo il rischio del periodo neonatale può avviarsi un processo di ischemia cronica silente che porterà a un quadro clinico e strumentale del tutto simile a quello di una miocardiopatia dilatativa. L'eventualità di un evento fatale sotto sforzo (anche il pianto

prolungato da procedure nel lattante!), da ridotta riserva coronarica, è sempre possibile.

Nella *sindrome di Williams* sono state descritte stenosi degli osti coronarici che hanno causato morte improvvisa.

Nel bambino o nell'adolescente con *stenosi aortica* severa non trattata o con significativa stenosi e insufficienza residua, è presente un rischio di eventi pericolosi per la vita in corso di esercizio fisico. L'ostruzione valvolare aortica porta a un aumento dello stress parietale, con ipertrofia ventricolare compensatoria e aumentata richiesta di ossigeno. Il riempimento coronarico avviene in diastole e può essere compromesso se è presente insufficienza aortica, specie durante o subito dopo l'esercizio fisico, quando le resistenze vascolari sistemiche e la pressione diastolica possono fisiologicamente scendere. Lo sforzo fisico provoca, inoltre, un incremento della frequenza cardiaca, con accorciamento della diastole e un aumento della pressione intraventricolare sinistra e della richiesta di ossigeno. Mentre la tachicardia riduce la durata della diastole, e quindi la durata del riempimento coronarico, l'eventuale insufficienza aortica riduce la pressione di perfusione coronarica, aumentando nel contempo la diastolica ventricolare. Questo meccanismo patofisiologico spiega come possa aumentare l'ischemia cellulare, substrato di potenziali aritmie maligne. Anche in assenza di insufficienza aortica, la stenosi severa, in taluni casi asintomatica, si associa a fibrosi irreversibile del ventricolo sinistro da ipoperfusione cronica, con rischio aumentato di eventi fatali.

Oltre alle lesioni sopradescritte, da ricordare l'*anomalia di Ebstein* della tricuspide (associata frequentemente a una via accessoria atrio-ventricolare, in grado di condurre eventuali aritmie atriali con rapida risposta ventricolare), e la *trasposizione corretta delle grandi arterie*, i cui portatori hanno un rischio (tra il 30% e il 45%) di sviluppare blocco completo, causa potenziale di morte improvvisa. La *sindrome di Marfan* è associata a morte improvvisa da dissezione acuta dell'aorta, spontanea o secondaria a traumi toracici. In questi soggetti tutti gli sport di contatto sono prescritti e può essere indicata l'assunzione cronica di un beta-bloccante, per controllare l'eventuale ipertensione arteriosa e contenere l'impatto sulla parete aortica del flusso sistolico.

#### Altre cardiopatie

Vengono qui esaminate alcune cardiopatie, geneticamente determinate o meno, presenti in età

neonatale o a manifestazione più tardiva, in grado di dare morte improvvisa e in un certo numero di casi inaspettata, perché asintomatiche fino al momento dell'evento.

La *miocardiopatia ipertrofica* è la più frequente cardiomiopatia ereditaria, con una prevalenza nella popolazione generale dello 0,2%<sup>105</sup>, pari a 1 individuo affetto ogni 500. È probabile, visto l'alto numero di portatori che deriva da questa stima, che un certo numero di essi rimanga asintomatico, e con una normale attesa di vita. I pazienti pediatrici con miocardiopatia ipertrofica possono morire di morte improvvisa, ma anche di scompenso cardiaco intrattabile e l'indice di mortalità è stimato intorno all'1% all'anno<sup>106, 107</sup>. Un recente lavoro di Decker<sup>108</sup>, volto a cercare i fattori di rischio in un ampio gruppo di bambini affetti, ha identificato nella severa ipertrofia del ventricolo sinistro e nella mancata risposta ipertensiva all'esercizio fisico fattori predittivi per la morte cardiaca, ma non improvvisa. L'eventualità di un evento fatale in un paziente pediatrico a causa di una miocardiopatia ipertrofica non precedentemente sospettata è molto rara, essendo inferiore a 1 caso per 1.000.000/anno. Tra i giovani atleti agonisti questa patologia cardiaca è la più frequente causa di morte, essendo responsabile di oltre un quarto dei decessi tra gli sportivi<sup>109</sup>.

La diagnosi di *displasia aritmogena del ventricolo destro*<sup>110</sup> è formulata raramente in età pediatrica, salvo che non siano stati prima identificati familiari adulti affetti; la morte improvvisa aritmica è pertanto eccezionale. Ugualmente rara è la *cardiomiopatia restrittiva*, che nell'infanzia ha una prognosi molto severa, con una sopravvivenza del 50% a due anni dalla diagnosi<sup>111</sup>; la maggior parte dei bambini affetti muore di morte improvvisa. La *cardiomiopatia dilatativa* (familiare, o esito tardivo di una miocardite nota o sconosciuta) ha un rischio di morte improvvisa fino al 10%, in caso di grave disfunzione ventricolare, associata o meno a blocco A-V di grado elevato.

La *miocardite acuta* è responsabile del 20% di tutte le morti cardiache improvvise nei giovani<sup>112</sup>. L'imprevedibile coinvolgimento cardiaco di infezioni virali comuni (in particolare da coxsackie virus B) può portare a morte per compromissione del tessuto di conduzione (blocco completo) o del miocardio (tachiaritmie ventricolari).

La *malattia di Kawasaki*, nella fase acuta, e anche tardivamente, è responsabile di eventi fatali conseguenti al danno coronarico.

In questo gruppo di patologie cardiache non strutturali, e potenzialmente (non di regola) asinto-

matiche fino al momento del decesso, va compresa l'ipertensione polmonare primitiva.

Una *malattia vascolare polmonare ostruttiva* irreversibile può essere la conseguenza di un'ipertensione polmonare di lunga durata, dovuta a un aumentato flusso da shunt sinistro-destro in svariate cardiopatie congenite (che quando diventa sintomatica prende il nome di sindrome di Eisenmenger), ma anche manifestarsi primitivamente, con caratteristiche cliniche simili. La causa della morte improvvisa in questi pazienti sono le crisi ipertensive polmonari, spontanee o indotte da eventi intercorrenti come le infezioni virali, o le aritmie.

#### Morte improvvisa nelle cardiopatie congenite operate

I pazienti con una cardiopatia congenita operata hanno un rischio di morte improvvisa postoperatoria, che tende a incrementare con il numero di anni di follow-up. Il rischio di morte non improvvisa in un paziente operato è di 1,6 per 1000 pazienti/anno, quello di morte improvvisa di 0,9 per 1000 pazienti/anno<sup>113</sup>. Gli operati di tetralogia di Fallot e di stenosi aortica hanno un rischio più alto di eventi fatali improvvisi, rispetto a quelli non improvvisi.

In particolare, i bambini operati di tetralogia di Fallot hanno un rischio di 1,4 per 1000 pazienti/anno, meno di 1 ogni 700 pazienti operati/anno<sup>81</sup>. Aritmie ventricolari sono presenti nel 40-50% dei pazienti operati e si presume che siano più frequenti nei pazienti sottoposti a correzione più tardivamente<sup>114</sup>. La presenza di reliquati emodinamici, quali una significativa insufficienza polmonare residua e una disfunzione ventricolare destra sistolica o diastolica, e di segni ECG come un aumento della durata del QRS oltre i 180 ms, e una aumentata dispersione del QTc, sono utili elementi predittivi di possibili eventi aritmici pericolosi<sup>115, 116</sup>.

Il rischio di morte improvvisa nei pazienti operati di D-trasposizione delle grandi arterie è cambiato significativamente in base al tipo di riparazione a cui sono stati sottoposti. L'intervento di correzione mediante chirurgia atriale (Mustard e Senning), ormai di fatto abbandonato, era gravato da un elevatissimo numero di complicanze aritmiche, a breve e a lunga distanza, che colpiva fino al 75% dei pazienti; prevalevano le bradi- e le tachiaritmie atriali, ma non era sconosciuta la morte improvvisa. I bambini sottoposti a intervento di switch arterioso hanno un rischio di morte tardiva basso (2,6%), e non progressivo negli anni<sup>117</sup>. Un ampio studio eseguito su 1200 pazienti operati con questa tecnica

non ha mostrato nessun caso di morte dopo i 5 anni di età in tutti i pazienti seguiti, con un follow-up medio di 4,9 anni (range 0,5-17 anni) <sup>118</sup>.

La dissezione aortica è un evento potenzialmente fatale e improvviso. Le dimensioni della lesione intima della parete e la sua possibile estensione alla tonaca muscolare media possono portare alla rottura dell'aorta e rapidamente al decesso. Possono andare incontro a dissezione i pazienti operati di coartazione aortica, specie se ipertesi. Anche in assenza di gradiente transistmico a riposo, questi bambini o adolescenti possono sviluppare pressioni elevate sotto sforzo, con rischio di eventi pericolosi per la vita in corso di attività sportiva.

### CAUSE RARE DI MORTE IMPROVVISA CARDIOVASCOLARE

#### Comotio cordis

La *comotio cordis* può essere definita la morte improvvisa, effettiva o "abortita", provocata da un trauma diretto e non penetrante sul torace, non sempre particolarmente violento, in grado di scatenare una fibrillazione ventricolare con arresto cardiaco. Descritti anche altri disturbi del ritmo, di tipo bradiaritmico <sup>119</sup>.

È più frequente nei bambini e negli adolescenti (età media 13 anni), in cui l'elasticità della cassa toracica trasmette più facilmente il trauma al miocardio ed è spesso dovuta ad attrezzi sportivi che fungono da "proiettili" come il disco dell'hockey o la palla da baseball. Può anche essere causata da collisioni non intenzionali tra atleti (colpo di karate, scontro di gioco) <sup>120</sup>.

Il meccanismo patofisiologico non è ancora del tutto chiarito, ma ci sono evidenze sperimentali che l'impatto sul miocardio in un preciso e brevissimo intervallo di tempo durante il ciclo cardiaco (tra 10 e 20 ms prima dell'apice dell'onda T) sia in grado di provocare fibrillazione ventricolare <sup>121</sup>. La sopravvivenza dopo una *comotio cordis* è infrequente (15%) e avviene se sono state praticate sollecite manovre di rianimazione cardiopolmonare con defibrillazione <sup>120</sup>. La disponibilità "sul campo" del defibrillatore automatico permette di documentare e registrare l'evento, oltre che di tentare di interrompere l'aritmia maligna.

#### Tumori cardiaci

Possono causare morte improvvisa e inaspettata, con un'incidenza peraltro molto bassa (2 casi, pari allo 0,5% di una serie di 423 autopsie medico-

legali in una serie svedese) <sup>122</sup> i tumori cerebrali e cardiaci. Le masse intracardiache, come i mixomi atriali, e intramiocardiche, come i rhabdomiomi della sclerosi tuberosa, e i fibromi della sindrome di Gorlin e di Beckwith-Wiedeman (malattie, queste ultime, trasmesse geneticamente) possono causare eventi fatali sia su base ostruttiva (bassa gittata acuta da ostruzione mitralica, o aortica) che su base aritmica (fibrillazione ventricolare da massa che funge da "trigger" dell'aritmia) <sup>123, 124</sup>.

#### Calcificazione arteriosa infantile idiopatica

È una rara malattia ereditaria a trasmissione autosomica recessiva, spesso diagnosticata *post mortem*, che provoca calcificazione della lamina elastica interna di molte arterie, tra cui le coronarie, provocando un quadro di malattia ostruttiva coronarica, che porta a morte per infarto o per cardiomiopatia progressiva <sup>125</sup>.

### STRATEGIE PER LA PREVENZIONE DELLA MORTE IMPROVVISA

Fino al 50% dei bambini e degli adolescenti che muoiono improvvisamente ha presentato sintomi di tipo cardiovascolare nel periodo che precede l'evento terminale <sup>82, 126</sup>. Questa osservazione è da sola sufficiente a sottolineare l'importanza dell'anamnesi familiare e della minuziosa analisi di eventuali sintomi che possano far pensare a un deficit cardiocircolatorio severo, regredito spontaneamente, in tutti i casi di sincope o di morte improvvisa abortita.

Un programma di prevenzione primaria della morte cardiaca improvvisa è dunque giustificato dalla possibilità di intercettare un significativo numero di bambini a rischio.

È evidente che il solo esame obiettivo non può svelare tutte le patologie che predispongono alla morte improvvisa cardiaca. Questo è particolarmente vero per le sindromi aritmiche ereditarie, in cui è alterata la funzione dei canali ionici, senza cardiopatie associate e senza sintomi, anche fino alla comparsa di una tachiaritmia potenzialmente letale. Solo i bambini con una cardiopatia congenita, trattata o meno, presenteranno alla visita, segni clinici, legati alla patologia di base, o all'intervento subito. Paradossalmente i bambini operati sono i più facili da identificare, ma non sempre i più facili da "proteggere" con un opportuno programma, mediante l'uso di farmaci o l'impianto di uno stimolatore o di un defibrillatore automatico. Il rischio infatti,

anche se noto in seguito agli studi clinici nelle diverse situazioni patologiche, non è sempre facile da stimare nel singolo paziente.

L'integrazione della raccolta anamnestica e dell'esame clinico con le indagini strumentali di base, che comprendono l'ECG di superficie, il monitoraggio Holter, l'ecocardiogramma e la prova da sforzo, aumenta l'accuratezza diagnostica. Nei soggetti operati andranno programmate indagini di secondo livello (RM, scintigrafia polmonare perfusoria, cateterismo cardiaco ecc.), secondo le linee guida che continuano a essere pubblicate e aggiornate. Nei bambini e negli adolescenti "sani", è opportuno prevedere una o più indagini che possano avere applicazione universale per prevenire gli eventi avversi gravi o irreparabili? Un serrato confronto scientifico è in atto proprio a proposito dell'indicazione all'utilizzo dell'ECG come screening di base rivolto a tutti i bambini/adolescenti prima di iniziare un'attività sportiva di tipo agonistico, o comunque che preveda un impegno cardiovascolare rilevante <sup>127, 128</sup>. È assodato che il 20-25% delle morti improvvise avviene in corso di attività sportiva e che la causa più frequente è la miocardiopatia ipertrofica (26% di tutte le morti improvvise "sul campo"). Proprio l'ipertrofia settale tipica di questa patologia può non dare alcun segno clinico a riposo, mentre difficilmente questi pazienti hanno un ECG "normale" <sup>129</sup>. Malgrado questa evidenza, e le argomentazioni portate da Corrado, Basso e Thiene anche in una recentissima review <sup>130</sup>, nel mondo anglosassone persistono ancora molte perplessità nell'applicare questo screening prepartecipazione all'attività sportiva di tutti gli atleti. Questa posizione non sembra del tutto condivisibile, e merita ulteriore riflessione, considerata la possibilità che un esame non invasivo e di basso costo come l'ECG di superficie eviti un evento così drammatico e devastante per la famiglia, il team sportivo e la comunità, com'è la morte improvvisa di un giovane atleta.

### BIBLIOGRAFIA

- Hussain N. Approach to transient loss of consciousness and syncope in children. *J Pediatr Sci*, 2010;6:55-2-15.
- Moya A, Sutton R, Ammirati F, Blanc J-J, Brignole M, Dahm J et al. 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) *Eur Heart J* 2009;30:2631-2671.
- Gastaut H. Syncope: generalised anoxic cerebral seizures. Vinken PJ, Bruyn GW, Eds. *Handbook of*

- Clinical Neurology Volume 15: The Epilepsies. Amsterdam, Netherlands: North Holland; 1974:815-835.
- Driscoll DJ, Jacobsen SJ, Porter CJ, Wollan PC. Syncope in children and adolescents. *J Am Coll Cardiol* 1997;29:1039-45.
- Ganzeboom KS, Colman N, Reitsma JB, Shen WK, Wieling W. Prevalence and triggers of syncope in medical students. *Am J Cardiol* 2003;91:1006-1008.
- Di Pietro P, Palmieri A, Semprini G, Pongiglione G, Rimini A. Il bambino che perde coscienza: approccio diagnostico. *Area Pediatrica* 2006;7: dossier clinica I-XXIV.
- Pratt JL, Fleisher GR. Syncope in children and adolescents. *Pediatr Emerg Care* 1989;5:80-2.
- Massin MM, Bourguignon A, Coremans C. Syncope in pediatric patients presenting to an emergency department. *J Pediatr* 2004;145:223-8.
- Massin MM, Masmoudi H, Dessy H. Spectrum and workload of consultation activities in a Belgian tertiary paediatric centre. *Acta Clin Belg* 2008;63:372-5.
- Geggel RL. Conditions leading to pediatric cardiology consultation in a tertiary academic hospital. *Pediatrics* 2004;114:e409-17.
- Wren C. Cardiac causes for syncope or sudden death in childhood. *Arch Dis Child* 1999;81:289-91.
- McLeod KA. Syncope in childhood. *Arch Dis Child* 2003;88:350-53.
- Rauci U, Di Pietro P, Longhi R, Palmieri A, Osti M, Scateni S et al. La sincope in età pediatrica. Linea Guida SIP, SIMEUP, SICP, FMSI, AIAC e altre Società Scientifiche Prospettive in Pediatria, 2009;39:180-195.
- Hainsworth R. Pathophysiology of syncope. *Clin Auton Res* 82004) 14 (Suppl 1):1/18-1/24.
- Sharpey-Schafer EP. Emergencies in general practice: syncope. *BMJ*. 1956;1:506-509.
- Samoil D, Grubb BP. Neurally mediated syncope and serotonin reuptake inhibitors. *Clin Auton Res*. 1995;5:251-255.
- Goldstein DS, Spanarkel M, Pitterman A, et al. Circulatory control mechanisms in vasodepressor syncope. *Am Heart J*. 1982;104:1071-1075.
- Riegger GA, Wagner A. Excessive secretion of vasopressin during vasovagal reaction. *Am Heart J*. 1991;121:602-603.
- Perna GP, Ficola U, Salvatori MP, et al. Increase of plasma beta endorphins in vasodepressor syncope. *Am J Cardiol*. 1990;65:929-930.
- Martin GJ, Adams SL, Martin HG, et al. Prospective evaluation of syncope. *Ann Emerg Med*. 1984; 13:499-504.
- Lipsitz LA, Morin R, Gagnon M, et al. Vasomotor instability preceding tilt-induced syncope: does respiration play a role? *J Appl Physiol*. 1997;83:383-390.
- Grubb BP, Gerard G, Roush K, et al. Cerebral vasoconstriction during head-upright tilt-induced vasovagal syncope. *Circulation*. 1991;84:1157-1164.
- Lombroso CT, Lerman P. Breath-holding spells (cyanotic and pallid infantile syncope). *Pediatrics* 1967;39:563-81.

24. Di Mario F Jr. Prospective study of children with cyanotic and pallid breathholding spells. *Pediatrics* 2001;107:265-9.
25. Brenningstall GN. Breath Holding Spells. *Pediatr Neurol* 1996;14:91-97.
26. Allan WC, Gospe SM Jr. Seizures, syncope, or breath-holding presenting to the pediatric neurologist. When is the etiology a life-threatening arrhythmia? *Semin Pediatr Neurol* 2005;12:2-9.
27. Stephenson JBP. Reflex anoxic seizures ('white breath holding'): Nonepileptic vagal attacks *Arch Dis Child* 1978;53:193-200.
28. Khurana DS, Valencia I, Kruthiventi S, et al. Usefulness of ocular compression during electroencephalography in distinguishing breath-holding spells and syncope from epileptic seizures. *J Child Neurol* 2006;21:907-10.
29. Stephenson JBP. Clinical diagnosis of syncopes (Including So-called Breath-Holding Spells) without electroencephalography or ocular compression. *J Child Neurol* 2007;22:502.
30. Mocan H, Yildiran A, Orhan F, et al. Breath-holding spells in 91 children and response to treatment with iron. *Arch Dis Child* 1999;81:261-2.
31. Orii Ke, Kato Z, Osamu F, et al. Changes of autonomic nervous system function in patients with breath-holding spells treated with iron. *J Child Neurol* 2002;17:337-40.
32. Freeman R, Wieling W, Axelrod FB, Benditt DG, Benarroch E, Biaggioni I, Cheshire WP et al. Consensus statement on the definition of orthostatic hypotension, neurally mediated syncope and the postural tachycardia syndrome. *Clin Auton Res* (2011)21:69-72.
33. Mathias CJ, Mallipeddi R, Bleasdale-Barr K. Symptoms associated with orthostatic hypotension in pure autonomic failure and multiple system atrophy. *J Neurol* 1999;246:893-898.
34. Naschitz J, Rosner I. Orthostatic hypotension: framework of the syndrome. *Postgrad Med J* 2007; 83:568-574.
35. Gibbons CH, Freeman R. Delayed orthostatic hypotension: a frequent cause of orthostatic intolerance *Neurology* 2006;67:28-32.
36. Wieling W, Krediet P, van Dijk N, Linzer M, Tschakovsky M. Initial orthostatic hypotension: review of a forgotten condition. *Clin Sci (Lond)* 2007;112:157-165.
37. Wieling W, Ganzeboom KS, Saul JP. Reflex syncope in children and adolescents. *Heart* 2004;90: 1094-1100.
38. Low PA, Sandroni P, Singer W. Postural tachycardia syndrome - an update. *Clin Auton Res* 2002;12:107-9.
39. Winker R, Barth A, Valic E. Functional adrenergic receptor polymorphisms and idiopathic orthostatic intolerance. *Int Arch Occup Environ Health* 2005;78:171-7.
40. Pandian JD, Dalton K, Henderson RD, et al. Postural orthostatic tachycardia syndrome: an under-recognized disorder. *Int Med J* 2007;37:529-35.
41. Lewis DA, Dhala A. Syncope in the pediatric patient. The cardiologist's perspective. *Pediatr Clin North Am* 1999;46:205-19.
42. Goble MM, Benitez C, Baumgardner M. ED management of pediatric syncope: searching for a rationale. *Am J Emerg Med* 2008;26:66-70.
43. Grech ED, Ramsdale DR. Exertional syncope in aortic stenosis: evidence to support inappropriate left ventricular baroreceptor response. *Am Heart J* 1991;121:603-606.
44. Devereux RB, Kramer-Fox R, Brown WT. Relation between clinical features of the mitral valve prolapse syndrome and echocardiographically documented mitral valve prolapse. *J Am Coll Cardiol* 1986;8:763-772.
45. Garson A. Medicolegal problems in the management of cardiac arrhythmias in children. *Pediatrics* 1987;79:84-88.
46. Leonhardt A, Lucet V, Denjoi I, et al. Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia in children: A 7-year follow-up of 21 patients. *Circulation* 1995;91:1512-1519.
47. Priori SG, Napolitano C, Memmi M et al. Clinical and molecular characterization of patients with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Circulation* 2002;108:69-74.
48. Kapoor W. Evaluation and outcome of patients with syncope. *Medicine* 1990;69:169-175.
49. Krediet P, Wilde A, Wieling W, Halliwill J. Exercise related syncope, when it's not the heart *Clin Auton Res* (2004) 14 (Suppl 1):I/25-I/36.
50. Colivicchi F, Ammirati F, Santini M. Epidemiology and prognostic implications of syncope in young competitive athlete. *Eur Heart J* 2000;25:1749-1753.
51. Johnsrude CL. Current Approach to Pediatric Syncope. *Pediatr Cardiol* 2000;21:522-531.
52. Lewis DA, Dhala A. Syncope in the pediatric patient. The cardiologist's perspective. *Pediatr Clin North Am* 1999;46:205-19.
53. Strickberger SA, Benson DW, Biaggioni I, Callans DJ, Cohen MI, Ellenbogen KA 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.
54. Bartoletti A, Alboni P, Ammirati F, et al. Tilt test potenziato con nitroglicerina orale nei pazienti con sincope inspiegata: Il Protocollo italiano. *Ital Heart J Suppl* 2001;1:226-231.
55. Levine MM. Neurally mediated syncope in children: results of tilt testing treatment, and long term follow-up. *Pediatr Cardiol* 1999;20:331-335.
56. Giordano U, Turchetta A, Crosio G, et al. The role of the head-up tilt test in clinical and therapeutic management in paediatric age. *Ital J Pediatr* 2002;28:484-487.
57. Foglia-Manzillo G, Giada F, Fteita N, et al. Tilt testing potentiated with sublingual nitroglycerin in children with unexplained syncope. *Eur Heart J* 2007;28:2605-9.
58. Ritter S, Tani YL, Etheridge SP, Willimas RW, Craig JE, Minich LL. What is the yield of screening echocardiography in pediatric syncope? *Pediatrics* 2000;105:58-60.
59. Steinberg LA, Knilans TK. Syncope in children: diagnostic tests have a high cost and low yield. *J Pediatr* 2005;146:355-358.
60. Rossano J, Bloemers B, Sreeram N, et al. Efficacy of implantable loop recorders in establishing symptom-rhythm correlation in young patients with syncope and palpitations. *Pediatrics* 2003;112:e228-e33.
61. Gass M, Apitz C, Salehi-Gilani S, et al. Use of the implantable recorder in children and adolescents. *Cardiol Young* 2006;16:572-8.
62. Kosinski D, Grubb BP, Kip K, et al. Exercise-induced neurocardiogenic syncope. *Am Heart J* 1996;132:451-2.
63. van Dijk N, Quartieri F, Blanc JJ, Garcia-Civera R, Brignole M, Moya A, Wieling W Effectiveness of physical counterpressure maneuvers in preventing vasovagal syncope: The Physical Counterpressure Maneuvres Trial (PC Trial) *J Am Coll Cardiol* 2006;48:1652-1657.
64. Salim MA, Di Sessa TG. Effectiveness of fludrocortisone and salt in preventing syncope recurrence in children: a double blind, placebo-controlled, randomized trial. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:484-488.
65. Kaufmann H, Saadia D, Voustanouk A. Midodrine in neurally mediated syncope: a double-blind, randomized, crossover study. *Ann Neurol* 2002;52:342-5.
66. Samniah N, Sakaguchi S, Lurie KG, et al. Efficacy and safety of midodrine hydrochloride in patients with refractory vasovagal syncope. *Am J Cardiol* 2001;88:80-3.
67. Karas B, Grubb BP, Boehm K. The postural orthostatic tachycardia syndrome: a potentially treatable cause of chronic fatigue, exercise intolerance, and cognitive impairment in adolescents. *Pacing Clin Electrophysiol* 2000;23:344-51.
68. Boon R. Does iron have a place in the management of breath holding spells? *Arch Dis Child* 2002;87:77-8.
69. Daoud AS, Batieha A, al-Sheyyab M, et al. Effectiveness of iron therapy on breath-holding spells. *J Pediatr* 1997;130:547-50.
70. McLeod KA, Wilson N, Hewitt J, Norrie J, Stephenson JBP. Cardiac pacing for severe childhood neurally mediated syncope with reflex anoxic seizures. *Heart* 1999;82:721-5.
71. Kelly AM, Porter CJ, McGoon MD et al. Breath-holding spells associated with significant bradycardia: Successful treatment with permanent pacemaker implantation *Pediatrics* 2001;108:698-702.
72. Wilson D, Moore P, Finucane AK, Skinner JR. Cardiac pacing in the management of severe pallid breath-holding attacks. *J.Paediatr.Child Health* 2005;41:228-230.
73. Berger S, Utech L, Hazinski MF. Sudden death in children and adolescents. *Pediatr Clin N Am* 2004; 51:1653-1677.
74. A.N. Pelech, S.R. Neish. Sudden death in congenital heart disease *Pediatr Clin N Am* 2004;51:1257-1271.
75. Weese-Mayer DE, Ackermann MJ, Marazita ML, Berry-Kravis EM. Sudden Infant Death Syndrome: review of implicated genetic factors. *Am J Med Genet* 2007;143:771-788.
76. Maron BJ, Clark CE, Goldstein RE, Epstein SE. Potential role of QT interval prolongation in sudden infant death syndrome. *Circulation* 1976;54:423-430.
77. Schwartz PJ. Cardiac sympathetic innervation and the sudden infant death syndrome. A possible pathogenetic link. *Am J Med* 1976;60:167-172.
78. Schwartz PJ, Priori SG, Dumaine R, Napolitano C, Antzelevitch C, Stramba-Badiale M, Richard TA, Rosaria Berti M, Bloise R. Molecular link between the sudden infant death syndrome and the long QT syndrome. *N Engl J Med* 2000;343:262-267.
79. Schwartz PJ, Priori SG, Bloise R, Napolitano C, Antzelevitch C, Stramba-Badiale M, Richard TA, Rosaria Berti M, Bloise R. Molecular diagnosis in a child with sudden infant death syndrome. *Lancet* 2001;358:1342-1343.
80. Gajewski KK, Saul PJ. Sudden cardiac death in children and adolescents (excluding Sudden Infant Death Syndrome). *Ann Pediatr Card* 2010;3:107-12.
81. Wren C, O'Sullivan JJ, Wright C. Sudden death in children and adolescents. *Heart* 2000;83:410-413.
82. Driscoll DJ, Edwards WD. Sudden unexpected death in children and adolescents. *J Am Coll Cardiol* 1985;5:118B-21B.
83. Neuspiel DR, Kuller LH. Sudden and unexpected natural death in childhood and adolescence. *JAMA* 1985;254:1321-1325.
84. Dancea A, Cote A, Rohlicek C, et al. Cardiac pathology in sudden unexpected infant death. *J Pediatrics* 2002;141(3):336-42.
85. Basso C, Corrado D, Thiene G. Cardiovascular causes of sudden death in young individuals including athletes *Cardiol Rev* 1999;7(3):127-135.
86. Thiene G, Basso C, Corrado D. Is prevention of sudden death in young athletes feasible? *Cardiologia* 1999;44(6):497-505.
87. Young KD, Seidel JS. Pediatric cardiopulmonary arrest: a collective review. *Ann Emerg Med* 1999; 33:195-205.
88. Sirbaugh PE. The epidemiology of pediatric cardiopulmonary arrest. *Ann Emerg Med* 1999;33:174-184.
89. Walsh CK, Krongrad E. Terminal cardiac electrical activity in pediatric patients. *Am J Cardiol* 1983; 51:557-61.
90. Roggen A, Pavlovic M, Pfammatter JP. Frequency of Spontaneous Ventricular Tachycardia in a Pediatric Population. *Am J Cardiol* 2008;101:852-854.
91. Schwartz PJ, Stramba-Badiale M, Crotti L, Pedrazzini M, Besana A, Bosi G, et al. Prevalence of the congenital long-QT syndrome. *Circulation* 2009;120:1761-7.
92. Goldenberg I, Moss AJ, Peterson DR, McNitt

- S, Zareba W, Andrews ML *et al.* Risk factors for aborted cardiac arrest and sudden cardiac death in children with the congenital long-QT syndrome. *Circulation* 2008;117:2184-2191.
93. Brugada P, Brugada J. Right bundle branch block, persistent ST segment elevation and sudden cardiac death: a distinct clinical and electrocardiographic syndrome. A multicenter report. *J Am Coll Cardiol* 1992;20(6):1391-1396.
  94. Priori SG, Napolitano C, Giordano U, Collisani G, Memmi M. Brugada syndrome and sudden cardiac death in children. *Lancet* 2000;355:808-809.
  95. Antzelevitch C, Brugada P, Borggrefe M, Brugada J, Brugada R, Corrado D *et al.* Brugada syndrome: report of the second consensus conference: endorsed by the Heart Rhythm Society and the European Heart Rhythm Association. *Circulation* 2005;111(5):659-670.
  96. Yamakawa Y, Ishikawa T, Uchino K, Mochida Y, Ebina T, Sumita S *et al.* Prevalence of right bundle-branch block and right precordial ST-segment elevation (Brugada-type electrocardiogram) in Japanese children. *Circ J.* 2004;68:275-279.
  97. Munger TM, Packer DL, Hammill SC, *et al.* A population study of the natural history of Wolff-Parkinson-White syndrome in Olmsted County, Minnesota, 1953-1989. *Circulation* 1993;87:866-73.
  98. Torner Montoya P, Brugada P, Smeets J, Tajajic M, Della Bella P, Lezaun R, V D Dool A *et al.* Ventricular fibrillation in the Wolff-Parkinson-White syndrome. *Eur Heart J* 1991;12:144-50.
  99. Topas O, DeMarchena EJ, Perin E, *et al.* Anomalous coronary arteries: angiographic findings in 80 patients. *Int J Cardiol* 1992;34:129-38.
  100. Frommelt PC, Frommelt A. Congenital coronary artery anomalies. *Pediatr Clin N Am* 2004;51:1273-1278.
  101. Angelini P, Velasco JA, Flamm S. Coronary anomalies: incidence, pathophysiology, and clinical relevance. *Circulation* 2002;105:2449-54.
  102. Frescura C, Basso C, Thiene G, Corrado D, Pennelli T, Angelini A, Daliento L. Anomalous origin of coronary arteries and risk of sudden death: a study based on an autopsy population of congenital heart disease. *Hum Pathol* 1998;29:689-695.
  103. Eckart RE, Jones SOT, Shry EA, Garrett PD, Scoville SL. Sudden death associated with anomalous coronary origin and obstructive coronary disease in the young. *Cardiol Rev* 2006;14:161-163.
  104. Angelini P. Coronary artery anomalies-current clinical issues: definitions, classification, incidence, clinical relevance, and treatment guidelines. *Tex Heart Inst J* 2002;29:271-278.
  105. Moak JP, Leifer ES, Tripodi D, Mohiddin SA, Fananapazir L. Long-Term Follow-Up of Children and Adolescents Diagnosed with Hypertrophic Cardiomyopathy: Risk Factors for Adverse Arrhythmic Events *Pediatr Cardiol* 2011;32:1096-1105.
  106. Nugent AW, Daubeney PE, Chondros P, *et al.* Clinical features and outcomes of childhood hyper-

trophic cardiomyopathy: results from a national population-based study. *Circulation* 2005;112:1332-1338.

107. Colan SD, Lipshultz SE, Lowe AM, Sleeper LA, Messere J, Cox GF, Lurie PR, Orav EJ, Towbin JA. Epidemiology and cause-specific outcome of hypertrophic cardiomyopathy in children. Findings from the pediatric cardiomyopathy registry. *Circulation* 2007;115:773-781.
108. Decker JA, Rossano JW, O'Brian Smith E, Cannon B, Clunie S, Gates C *et al.* Risk Factors and Mode of Death in Isolated Hypertrophic Cardiomyopathy in Children. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2009;54:250-254.
109. Maron BJ. Sudden Death in Young Athletes. *N Engl J Med* 2003;349:1064-1075.
110. Corrado D, Basso C, Thiene G. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: diagnosis, prognosis and treatment. *Heart* 2000;83:588-595.
111. Rivenes SM, Kearney DL, Smith EO, Towbin JA, Denfield S. Sudden death and cardiovascular collapse in children with restrictive cardiomyopathy. *Circulation* 2000;102:876-882.
112. Libberthson RR. Sudden death from cardiac causes in children and young adults. *N Engl J Med* 1996;334:1039-1044.
113. Silka MJ, Hardy BG, Menashe VD, Morris CD. A population-based prospective evaluation of risk of sudden cardiac death after operation for common congenital heart defects. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:245-251.
114. Chandar JS, Wolff GS, Garson A, Bell TJ, Beder SD, Bink-Boelkens M *et al.* Ventricular arrhythmias in postoperative tetralogy of Fallot. *Am J Cardiol* 1990;65:655-661.
115. Kugler JD. Predicting sudden death in patients who have undergone tetralogy of Fallot repair: It is really as simple as measuring ECG intervals? *J Cardiovasc Electrophysiol* 1998;9:103-106.
116. Gatzoulis MA, Balaji S, Webber SA, Siu SC, Hokanson JS, Poile C *et al.* Risk factors for arrhythmia and sudden cardiac death late after repair of tetralogy of Fallot: A multicentre study. *Lancet* 2000;356:975-981.
117. Haas F, Wottke M, Poppert H, Meisner H. Long-term survival and functional follow-up in patients after the arterial switch operation. *Ann Thorac Surg* 1999;68:1692-1697.
118. Losay J, Touchot A, Serraf A, Litvinova A, Lambert V, Piot JD *et al.* Late outcome after arterial switch operation for transposition of the great arteries. *Circulation* 2001;104(12):1121-1126.
119. Zangwill SD, Strasburger JF. Commotio cordis. *Pediatr Clin N Am* 2004;51:1347-1354.
120. Maron BJ, Poliac LC, Kaplan JA, Mueller FO. Blunt impact to the chest leading to sudden death from cardiac arrest during sports activities. *N Engl J Med* 1995;333:337-42.
121. Link MS, Maron BJ, VanderBrink BA, Takeuchi M, Pandian NG, Wang PJ *et al.* Impact directly over the cardiac silhouette is necessary to produce ventricular fibrillation in an experimental model

of commotio cordis. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:649-54.

122. Rajs J, Rasten-Almqvist P, Nennesmo I. Unexpected death in two young infants mimics SIDS: autopsies demonstrate tumors of medulla and heart. *Am J Forensic Med Pathol* 1997;18:384-390.
123. Reddy JK, Schimke RN, Chang CH, Svoboda DJ, Slaven J, Therou L. Beckwith-Wiedemann syndrome. Wilms' tumor, cardiac hamartoma, persistent visceromegaly, and glomerulonephrosis in a 2-year-old boy *Arch Pathol* 1972;94:523-532.
124. Coffin CM. Congenital cardiac fibroma associated with Gorlin syndrome. *Pediatr Pathol* 1992;12:255-262.
125. Guimaraes S, Lopes JM, Oliveira JB, Santos A. Idiopathic Infantile Arterial Calcification: A Rare Cause of Sudden Unexpected Death in Childhood. *Patholog Res Int.* 2010;185314.
126. Drory Y, Turetz Y, Hiss Y. Sudden unexpected

death in persons less than 40 years of age. *Am J Cardiol* 1991;68:1388-92.

127. Corrado D, Basso C, Schiavon M, *et al.* Preparticipation screening of young competitive athletes for prevention of sudden cardiac death. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:1981-1989.
128. Maron BJ, Haas TS, Doerer JJ, *et al.* Comparison of U.S. and Italian experiences with sudden cardiac deaths in young competitive athletes and implications for preparticipation screening strategies. *Am J Cardiol* 2009;104:276-280.
129. Corrado D, Basso C, Pavei A, *et al.* Trends in sudden cardiovascular death in young competitive athletes after implementation of a preparticipation screening program. *JAMA* 2006;296:1593-1601.
130. Corrado D, Basso C, Thiene G. Sudden cardiac death in athletes: what is the role of screening? *Curr Opin Cardiol* 2012;27:41-48.