

G. Micieli • A. Cavallini

## La perdita di coscienza transitoria: inquadramento diagnostico di un sintomo comune. Diagnosi clinica e strumentale

**Riassunto** La sincope, definita come improvvisa e transitoria perdita di coscienza secondaria ad una significativa riduzione della perfusione cerebrale, rappresenta non solo un problema clinico rilevante in termini di prevalenza e di utilizzo delle risorse sanitarie, ma richiede anche un'accurata e non sempre facile diagnosi fisiopatogenetica. La diagnosi rimane principalmente basata sulla storia clinica, anche se indagini strumentali mirate possono essere necessarie a supporto della diagnosi clinica. Questa revisione è specificatamente focalizzata sul ruolo dei test di valutazione funzionale del sistema nervoso vegetativo nelle diverse fasi del percorso diagnostico-terapeutico del paziente con sincope.

**Parole chiave** Sincope • Inquadramento clinico • Diagnosi strumentale • Test di valutazione funzionale del sistema nervoso vegetativo

G. Micieli (✉) • A. Cavallini  
Unità Complessa Malattie Cerebrovascolari/Stroke Unit  
IRCCS Fondazione Istituto Neurologico C. Mondino  
Via Mondino 2, I-27100 Pavia, Italia  
e-mail: giuseppe.micieli@mondino.it

### Introduzione

La sincope, definita come improvvisa e transitoria perdita di coscienza secondaria ad una significativa riduzione della perfusione cerebrale, rappresenta non solo un problema clinico rilevante in termini di prevalenza e di utilizzo delle risorse sanitarie, ma richiede anche un'accurata e non sempre facile diagnosi fisiopatogenetica al fine di identificare cause potenzialmente pericolose per la sopravvivenza e di prevenire possibili recidive degli episodi stessi. Nello stesso tempo, è indispensabile evitare di sottoporre il paziente ad accertamenti inutili con un significativo aggravio dei costi sanitari sia in termini di procedure diagnostiche che di ricoveri ospedalieri ripetuti [1].

Infatti, se in alcuni casi le cause possono essere chiare sin dall'inizio, più frequentemente, e specie in caso di primo episodio che si sia manifestato in assenza di testimoni, la diagnosi può risultare problematica. È pertanto indispensabile definire un percorso diagnostico secondo step successivi che preveda un primo livello di accertamenti da effettuarsi in tutti i soggetti con sincope ed un secondo livello, personalizzato, in funzione dei risultati ottenuti attraverso quelli di primo livello.

### Diagnosi clinica

Il primo e imprescindibile approccio clinico al paziente con sincope è rappresentato dalla raccolta di un'accurata anamnesi che valuti approfonditamente la storia familiare, le patologie pregresse e le caratteristiche della fase prodromica, critica e post-critica dell'evento stesso, insieme ai possibili fattori predisponenti/precipitanti [2]. Sulla base dei dati anamnestici sarà possibile definire la necessità e la tipologia delle indagini strumentali. Ove possibile, l'anamnesi relativa all'evento sincopale deve essere

arricchita con le informazioni fornite da un testimone attendibile. In ogni caso è di primaria importanza la sua completezza per consentire un'accurata iniziale diagnosi differenziale tra le differenti cause di sincope (disfunzione autonoma, cause cardiogene, psicogene) e gli episodi di perdita di coscienza transitoria non sincopali (epilessia generalizzata, TIA vertebrobasilare, furto della succlavia).

Va intanto approfondita l'anamnesi familiare, in particolare per quanto concerne la presenza di morti improvvise al di sotto dei 40 anni di età, possibile espressione di tachiaritmie ventricolari (sindrome di Brugada, sindrome del QT lungo), di patologie neurologiche come malattia di Parkinson, epilessia, emicrania emiplegica familiare, etc..

Anche l'anamnesi patologica remota, relativamente alla presenza di patologie neurologiche, cardiache o psichiatriche, e quella farmacologica rappresentano un valido supporto per la diagnosi.

### Fattori predisponenti/trigger

Rappresentano una caratteristica clinica distintiva delle sincopi neuromediate, essendo raramente presenti sia nelle sincopi cardiogene, dove l'evento scatenante più frequente è rappresentato dallo sforzo fisico, possibile indicatore di una sottostante cardiopatia ostruttiva, che nelle crisi epilettiche, a volte precipitate dall'iperventilazione o dall'esposizione a fonti di luce intermittenti.

La sincope vasovagale, solitamente benigna, esordisce più frequentemente nell'adolescenza e vi è spesso una forte familiarità [4]. Può essere slatentizzata dall'ortostatismo protratto, dagli ambienti caldi e affollati, da un trauma emozionale, dalla visione del sangue, da un dolore fisico intenso, da un prelievo di sangue. Una precisa identificazione dei fattori di scatenamento, oltre ad aiutare nella diagnosi, è necessaria per poter riprodurre in laboratorio l'evento, al fine di identificare i meccanismi emodinamici sottesi all'evento stesso. Va anche indagata l'eventuale presenza di un disturbo d'ansia o di attacchi di panico.

Le sincopi secondarie ad ipersensibilità del seno carotideo sono più frequenti dopo i 50 anni d'età, più spesso scatenate dalla rotazione del capo, dalla rasatura e dall'allacciarsi il colletto della camicia. Tuttavia non è sempre possibile identificare uno specifico fattore scatenante e l'unico segno di rilievo rimane il recidivare di episodi sincopali senza apparenti cause specifiche. Quando appositamente ricercata, una sindrome del seno carotideo è documentabile in circa il 14% dei soggetti anziani valutati per sospetti episodi sincopali/presincopali [5]. Prima di porre diagnosi di sindrome del seno carotideo va comunque effettuata un'accurata valutazione anche strumentale per escludere una possibile eziopatogenesi cardiaca degli eventi stessi.

Il terzo gruppo di sincopi neuromediate raggruppa gli episodi sincopali scatenati da specifici *trigger*, identifica-

bili attraverso una raccolta anamnestica esaustiva anche riguardo all'attività sportiva e lavorativa del soggetto. Infatti, episodi sincopali neuromediate possono, ad esempio, presentarsi nei suonatori di strumenti a fiato come la tromba o il corno, essendo in questo caso scatenati dal Valsalva, associato ad iperventilazione, durante la minzione (sincope minzionale), più frequente nell'uomo, nelle ore notturne e dopo aver assunto elevate quantità di alcolici, o ancora durante accessi di tosse protratti (sincope benigna da tosse) [6].

Nella sindrome da tachicardia posturale, tipica delle giovani donne, l'episodio pre-sincopale/sincopale avviene sempre in ortostatismo, è spesso accompagnato da palpitazioni e si risolve prontamente assumendo il clinostatismo [7].

Di primaria importanza è poi la raccolta di una dettagliata anamnesi farmacologica, dal momento che numerosi farmaci, veleni e tossine possono causare ipotensione ortostatica e bradicardia, o predisporre alla comparsa di sincopi neuromediate (Tabella 1) [3]. Farmaci di ampio utilizzo, quali gli ACE inibitori, sembrano favorire la comparsa di episodi sincopali mediante l'attivazione del riflesso di Jarish-Bezold. Nei pazienti con malattia di Parkinson gli episodi sincopali possono rappresentare un effetto collaterale della terapia con L-dopa, bromocriptina, pergolide, L-dopa+tolcapone, selegilina, inibitore MAO 'B', anche se non va esclusa a priori la possibilità di una insufficienza autonoma secondaria ad una patologia concomitante (ad esempio, il diabete mellito) o ancora che l'insufficienza autonoma sia piuttosto espressione di un'atrofia multisistemica o di una malattia da corpi di Lewy. Anche in questo caso un'accurata raccolta anamnestica potrà consentire il riconoscimento di sintomi suggestivi per il coinvolgimento di più distretti del sistema nervoso vegetativo quali ipo-

**Tabella 1** Meccanismi implicati nelle sincopi indotte da farmaci, sostanze chimiche, veleni e tossine [3]

Inibizione dell'attività simpatica	
Azione centrale	Clonidina
Reserpina	
Anestetici	
Azione periferica	
Terminazione nervosa simpatica	Guanetidina, betanidina
Blocco degli $\alpha$ -adrenocettori	Fenoxibenzamina
Blocco dei $\beta$ -adrenocettori	Propranololo
Attivazione del parasimpatico cardiaco	Organofosfati Ciguatossina (pesci della barriera corallina)
Induzione di neuropatia autonoma	Alcol, deficit di tiamina vincristina, vasodilatazione
Effetto prima dose	Prazosin Captopril

anidrosi, intolleranza al caldo, stipsi, impotenza, incontinenza e/o ritenzione urinaria, associati o meno a sintomi parkinsoniani, cerebellari, piramidali. Quando si sospetta un simile spettro sintomatologico bisogna sempre considerare la diagnosi di atrofia multisistemica. Ancora, un'anamnesi positiva per diabete mellito, abuso di alcolici, recenti episodi infettivi deve far ipotizzare un'insufficienza autonoma acquisita (secondaria) [8].

#### Prodromi

Sintomi pre-sincopali quali sensazione di "testa leggera", nausea, sudorazione, annebbiamento visivo, percezione ovattata dei suoni, astenia generalizzata della durata di 1–5 minuti sono solitamente prodromici di una sincope neuromediata, specie vasovagale, e, quando presenti, consentono al paziente di evitare traumatismi da caduta. Sono spesso assenti, oppure molto brevi, nelle sincope da ipersensibilità del seno carotideo e in quelle cardiogene. Un'aura può invece precedere, come è ben noto, una crisi epilettica.

#### Fase critica

Pallore, cute fredda, sudorazione caratterizzano la perdita di coscienza in corso di sincope vasovagale. Se la durata è superiore ai 15–20 secondi possono comparire delle scosse ai quattro arti che però, a differenza di quanto si osserva nella crisi epilettica, sono singole e non ritmiche (sincope convulsiva). Solitamente è mantenuto il controllo sfinterico e non vi è *morsus*. Anche la sincope cardiogena può essere convulsiva.

#### Fase post-critica

Un breve stato confusionale, più spesso della durata di pochi secondi, e una sensazione di debolezza caratterizzano la ripresa di coscienza nella sincope neuromediata, differenti sia in termini di gravità che di durata dallo stato confusionale e dalle algie muscolari post-critiche dell'epilettico. Nella sincope cardiogena la fase post-critica è solitamente assente.

#### Esame obiettivo

L'assenza di sudorazione al palmo delle mani e al corpo può suggerire una sindrome da insufficienza autonoma cronica, mentre segni periferici suggestivi, ad esempio,

per la presenza di un'epatopatia o di un diabete mellito possono indirizzare verso una insufficienza autonoma secondaria. L'esame cardiovascolare deve comprendere la misurazione della pressione e della frequenza cardiaca in clino e ortostatismo, la palpazione dei polsi periferici e l'auscultazione cardiaca e dei vasi al collo. L'esame neurologico è di cruciale importanza e deve essere effettuato con attenzione alla ricerca di segni di compromissione sia centrale che periferica.

Nelle sincope neuromediate l'esame obiettivo è solitamente nella norma.

---

#### Diagnosi strumentale

In tutti i casi di sincope devono essere effettuati uno screening ematologico e biochimico e un esame urine completo per escludere la presenza di ipoglicemia, anemia, iposmia, squilibri elettrolitici. Anche un ECG a 12 derivazioni deve essere sempre effettuato al fine di identificare una possibile causa cardiaca, anche se si è dimostrato diagnostico in meno del 5% dei casi. Va valutata l'eventuale presenza di disturbi del ritmo, quali blocchi della conduzione di diverso tipo (ad esempio, blocchi AV di I grado, blocchi bi- o tri-fascicolari), di pattern suggestivi per una predisposizione ad aritmie severe (in particolare sindrome di Wolf-Parkinson-White e del QT lungo, sindrome di Brugada, cardiomiopatia ventricolare destra aritmogena, infarto della parete anteriore con blocco di branca destro, cardiomiopatia dilatativa, cardiomiopatia ipertrofica) [9].

In presenza di sincope da esercizio fisico, di sospetta sincope cardiogena, di alterazione all'esame obiettivo cardiovascolare, di anomalie all'ECG, di fattori di rischio cardiaci maggiori (età > 60 anni, fumo, diabete, ipertensione arteriosa, dislipidemia) va effettuato un ecocardiogramma transtoracico per verificare l'eventuale presenza di una patologia strutturale cardiaca. L'ECG secondo Holter, della durata di 24–48 ore o un monitoraggio ECG più prolungato, mediante *loop recorder* impiantabili, automatici o attivati dal paziente, trovano un'indicazione nei pazienti con sincope ricorrenti di diagnosi incerta con sospetta patologia strutturale cardiaca, sospetta genesi aritmica (perdita di coscienza breve, assenza di prodromi, palpitazioni in concomitanza dell'evento sincopale, rapida ripresa) o familiarità per morte improvvisa. Il potere diagnostico è del 25–40% con un periodo di registrazione di 8–10 mesi. Lo studio elettrofisiologico intracavitario consiste nel posizionamento per via transcutanea di elettrodi nelle cavità cardiache per valutare il ritmo cardiaco in risposta a protocolli di stimolazione atriale e ventricolare. È indicato nei soggetti con sincope ricorrenti da causa indeterminata con patologia cardiaca strutturale (ad esempio, un pregresso infarto miocardico), in quanto consente una stratificazione puntuale del rischio di morte per arresto cardiaco [10].

### Test autonomici

La valutazione funzionale del sistema nervoso vegetativo ha i seguenti obiettivi primari:

- valutare l'integrità del controllo vegetativo del sistema cardiovascolare;
- valutare, nel caso esso fosse alterato, la necessità di ulteriori test per confermare la diagnosi o ottimizzare il trattamento;
- valutare, nel caso esso fosse integro, la necessità di ulteriori test per smascherare eventuali anomalie o riprodurre l'episodio sincopale.

Quest'ultimo punto è di particolare importanza, se si considerano le forme con diasutonomia intermittente, nelle quali la funzionalità del sistema nervoso vegetativo è integra al di fuori degli episodi sincopali o pre-sincopali.

In Tabella 2 sono riportati i test indicati per lo screening iniziale della valutazione funzionale del SNV e hanno come obiettivo quello di valutare la presenza di un'ipotensione ortostatica e se questa è di tipo neurogeno [6].

Il tilting-test valuta la risposta cardiopressoria ad uno stimolo gravitazionale passivo. È indicato nei soggetti con sincopi recidivanti di causa sconosciuta o con singolo episodio, qualora sia stata esclusa l'eventuale genesi cardiaca, nella diagnosi differenziale tra sincope ed epilessia, nella valutazione delle sincopi post-esercizio fisico con indagini cardiologiche, comprensive di ECG da sforzo, negative.

La risposta pressoria può essere influenzata da diversi fattori tra cui: durata dell'ortostatismo, ora della giornata, periodo post-prandiale, stato di idratazione, temperatura ambientale. L'esame deve essere effettuato utilizzando un lettino basculabile elettrico portato a 60°. Non è chiaro se un'angolazione superiore sia in grado di migliorarne l'accuratezza diagnostica. Solitamente la durata dell'ortostati-

smo è di 10 minuti, per consentire la registrazione di eventuali fenomeni ipotensivi, la raccolta di campioni di sangue per le indagini neuroormonali (noradrenalina e adrenalina plasmatica) ed eventualmente provocare una sincope neuromediata. In effetti Gehrking e colleghi [11] hanno recentemente dimostrato come sia necessaria una durata molto più breve per diagnosticare un'ipotensione ortostatica. L'88% dei soggetti con una caduta in ortostatismo della pressione sistolica >20 mmHg entro 3 minuti era già positivo al primo minuto e il 99% al secondo minuto. Prolungando il tilting test a 5 minuti era però possibile identificare due differenti pattern di risposta pressoria nei soggetti con ipotensione ortostatica: uno "stabile" dopo l'iniziale ipotensione e uno che mostrava un progressivo decremento della pressione in funzione del tempo (pattern progressivo), secondo gli autori caratterizzato da una più severa disfunzione adrenergica documentata da un più elevato punteggio ai sub-item adrenergici *del Composite Autonomic Symptoms Score* [12] e per questo a più alto rischio di eventi sincopali.

Il tilting test deve comunque essere considerato positivo solo se riproduce sia l'ipotensione che i sintomi del paziente.

Un eccessivo rialzo durante il tilting test dei valori di frequenza cardiaca (>30 bpm), in assenza di significative cadute pressorie, suggerisce la presenza di una sindrome da tachicardia posturale. Una risposta vasodepressoria (caduta della PA sistolica >20 mmHg), cardioinibitoria (riduzione della frequenza cardiaca >10% rispetto ai valori basali) o di tipo misto è altamente suggestiva per una diagnosi di sincope neuromediata.

È disponibile inoltre una molteplicità di test (Tabella 2), disegnati per valutare la funzionalità vasocostrittrice simpatica e cardiaca parasimpatica, allo scopo di definire il tipo di deficit funzionale ed il livello della lesione. Hanno una particolare indicazione nell'insufficienza autonoma neurogena primaria o secondaria.

Una completa normalità delle risposte cardiopressorie ai test di screening depone per la presenza di una disfunzione intermittente del sistema nervoso vegetativo, come si osserva nella sincope neuromediata. In questo caso, può essere indicato, specie in presenza di episodi sincopali recidivanti, procedere nelle indagini. Il tilting test prolungato per 45-60 minuti, suggerito da molti, è tuttavia caratterizzato da un'alta specificità, ma da una bassa sensibilità [13]. È più indicato avvalersi dei dati anamnestici, in particolare degli eventuali fattori favorenti/scatenanti gli eventi per ottimizzare le risposte al test. Se gli episodi sincopali occorrono in fase post-prandiale, il tilting test deve essere effettuato prima e dopo l'ingestione di cibo, per valutare l'entità dell'ipotensione clinostatica post-prandiale e ancor di più la risposta alla variazione posturale dopo il pasto. Se l'evento è scatenato dall'esercizio fisico, il tilting test andrà effettuato prima e dopo un'attività fisica. Non tutte le situazioni scatenanti posso-

**Tabella 2** Valutazione funzionale del sistema nervoso vegetativo: test di screening

Tilting test (60° per 10 minuti)

Active standing (ortostatismo attivo per 5 minuti)

Manovra di Valsalva

Stimoli pressori

Esercizio isometrico

Cold pressor test

Mental arithmetic test

Risposte di frequenza cardiaca

Deep breathing

Lying to standing test

Iperventilazione

Massaggio del seno carotideo

no però essere riprodotte in laboratorio. Nel sospetto di sincope neuromediata e in presenza di una completa negatività dei test, anche dopo l'utilizzo di stimoli provocativi, possono essere impiegati stimoli fisiologici intensi e/o test farmacologici. Questi comprendono un test combinato che utilizza in associazione il tilting test e la LBNP, *lower body negative pressure*, cioè l'applicazione di pressione negativa agli arti inferiori, o stimoli farmacologici quali l'infusione endovenosa di isoprenalina o adenosina o la somministrazione *per os* di glicerina trinitrato o bromocriptina, peraltro gravati da un eccesso di falsi positivi.

Nei soggetti di età superiore ai 40 anni e test di screening negativi, va considerata anche l'ipotesi di una sindrome del seno carotideo. Prima di sottoporre i soggetti al massaggio del seno carotideo deve essere sempre effettuato un ecocolore doppler dei tronchi sovraortici per escludere la presenza di una aterosclerosi carotidea significativa. Il massaggio del seno va effettuato prima con il paziente in clinostatismo e quindi durante il tilting test per smascherare la dipendenza in ortostatismo dei valori di pressione arteriosa dall'attività simpatica. Il massaggio non va mai effettuato sui due lati contemporaneamente.

Nel sospetto di una sindrome da tachicardia posturale come sequela di una neuropatia autonoma sub-acuta è indicato un approfondimento diagnostico volto all'identificazione di associate alterazioni sudomotorie, utili sia per confermare la diagnosi che per seguirne l'evoluzione clinica. Vanno poi ricercati altri possibili disordini associati, quali il prolasso della mitrale e la sindrome da lassità legamentosa. È stata anche segnalata una possibile causa genetica, molto rara, dovuta ad un deficit del *transporter* di noradrenalina [14].

In presenza di episodi sincopali secondari ad ipotensione ortostatica da insufficienza autonoma è necessario un completamento diagnostico che comprenda la valutazione della risposta pressoria al pasto e all'esercizio fisico e il completamento del tilting test con il dosaggio delle catecolamine plasmatiche (noradrenalina e adrenalina in particolare).

Alcune cause neurologiche non-autonomiche dei disturbi simil-sincopali sono peraltro spesso difficili da diagnosticare. Le più comuni sono rappresentate dalle disfunzioni vestibolari e dall'epilessia. Nell'ipotesi di un disturbo otovestibolare è indicato sottoporre il paziente ad una valutazione oto-neurologica [15].

L'elettroencefalogramma non è indicato nei soggetti con sincope poiché lo 0,5–2% dei soggetti giovani sani presenta anomalie epilettiformi ad un EEG inter-critico. Può essere invece utile, in presenza di attacchi frequenti di dubbia eziologia, effettuare una registrazione video EEG,

includendo un canale per la registrazione dell'ECG per identificare presenza, tipologia e timing di eventuali aritmie in associazione agli episodi critici [10].

## Bibliografia

1. Calkins H, Byrne M, el-Atassi R, Kalbfleisch S, Langberg JJ, Morady F (1993) The economic burden of unrecognized vasodepressor syncope. *Am J Med* 95(5):473–479
2. Petch M (1994) Syncope: an accurate history tells all. *BMJ* 308:1251–1252
3. Mathias CJ (2004) Disorders of the autonomic nervous system. In: Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Marsden CD (eds) *Neurology in Clinical Practice*. 4th edn. Butterworth-Heinemann, Boston, USA, pp 169–195
4. Mathias CJ, Deguchi K, Bleasdale-Barr K, Kimber JR (1998) Frequency of family history in vasovagal syncope. *Lancet* 335:33–34
5. Morley CA, Perrin EJ, Grant P, Chan SL, McBrien DJ, Sutton R (1982) Carotid sinus syncope treated by pacing. Analysis of persistent symptoms and role of atrioventricular sequential pacing. *Br Heart J* 47(5):411–418
6. Mathias CJ (2004) Role of the autonomic evaluation in the diagnosis and management of syncope. *Clin Auton Res* 14[Suppl 1]:I/45–I/54
7. Low PA, Sandroni P, Singer W, Benrud-Larsen L, Novak V, Schondorf R (2002) Postural tachycardia syndrome – an update. *Clin Auton Res* 12:107–109
8. Mathias CJ (1997) Autonomic disorders and their recognition. *N Engl J Med* 10:721–724
9. Linzer M, Yang EH, Estes III NA (1997) Diagnosing syncope: Part 1. Value of history, physical examination, and electrocardiography. Clinical Efficacy Assessment Project. *Ann Intern Med* 126:989–996
10. Hadjikitou S, O'Callaghan P, Smith PEM (2004) The investigation of syncope. *Seizure* 13:537–548
11. Gehrking JA, Hines SM, Benrud-Larson LM, Opher-Gehrking TL, Low PA (2005) What is the minimum duration of head-up tilt necessary to detect orthostatic hypotension? *Clin Auton Res* 15:71–75
12. Low PA (1993) Composite autonomic scoring scale for laboratory quantification of generalized autonomic failure. *Mayo Clin Proc* 68:748–752
13. Stein KM, Slotwiner DJ, Mittal S, Scheiner M, Markowitz SM, Lerm BB (2001) Formal analysis of the optimal duration of tilting test for the diagnosis of neurally mediated syncope. *Am Heart J* 141:282–288
14. Shannon JR, Flattem NL, Jordan J, Jacob G, Black BK, Biaggioni I, Blakely RD, Robertson D (2000) Orthostatic intolerance and tachycardia associated with norepinephrine-transporter deficiency. *N Engl J Med* 342(8):541–549
15. Mathias CJ, Deguchi K, Schatz I (2001) Observations on recurrent syncope and presyncope in 641 patients. *Lancet* 357:348–353