

Aggiornamenti Scientifici FADOI

Tilt test: è ancora utile?

La sincope è una condizione piuttosto frequente, che rappresenta l'1-3% delle visite al pronto soccorso, con una percentuale di ricovero ospedaliero successivo > 30%. Molto è stato pubblicato per quanto riguarda i suoi costi e le successive percentuali di utilizzo di test non necessari, in particolare diagnostica per immagini neurologica. I cardini della valutazione iniziale del paziente con sincope sono anamnesi, esame obiettivo (compresa la misurazione dei parametri vitali in ortostatismo) ed ECG: l'accuratezza diagnostica di un tale approccio clinico è dell'88%.

La maggior parte delle presentazioni dipende da sincope neuro-mediata (NMS: *neurally-mediated syncope*), la più frequente delle quali è la sincope vaso-vagale. L'anamnesi è la chiave per stabilire la diagnosi di NMS. Sono indicativi di NMS la presenza di fattori scatenanti tipici (dolore, paura, *stress* emotivo, flebotomia/ago-cannula, esercizio fisico, calore, minzione, ecc), una lunga storia di eventi sincopali, la presenza di sintomi prodromici (calore o nausea), affaticamento post-sincope, giovane età e assenza di malattie cardiache note.

Nell'*Head up Tilt Test* o *Tilt Table Test* (TTT) il paziente viene assicurato tramite cinture di sicurezza a un lettino inclinabile, all'estremità del quale vi è una pedana che permette di appoggiare i piedi. Dopo la registrazione dell'ECG basale, pressione arteriosa (PA), frequenza cardiaca e respiratoria e saturazione di ossigeno vengono misurate in continuo con il braccio a livello del cuore e un ECG a 3 derivazioni. Poi il lettino viene inclinato a 60–80° (ottimale 70°) e la posizione viene mantenuta per un periodo fino a 45-60 minuti o fino all'insorgenza di sintomi o riduzioni significative della PA o della frequenza cardiaca.

Data la prognosi benigna dell'NMS e l'elevata accuratezza diagnostica di anamnesi, esame obiettivo ed ECG nel fare la diagnosi, cosa aggiunge il TTT (1)?

I test in medicina vengono eseguiti per un motivo: stabilire o rifiutare una diagnosi, quantificare la gravità di una malattia, monitorarne la progressione o identificare un trattamento che non avrebbe potuto essere determinato prima del test. Il risultato finale di un test utile e del conseguente intervento dovrebbe essere la riduzione di morbilità (migliora la qualità della vita) o di mortalità (aumenta la quantità di vita). Questi risultati devono avere un rapporto rischio/beneficio accettabile. Anche se un test (o intervento) non causa danni di per sé, le conseguenze di un errore diagnostico che porti magari a una terapia sbagliata possono essere importanti. In tale contesto sosteniamo che il TTT per il *workup* della sincope dovrebbe essere abolito: non riesce a stabilire una causa esplicita della sincope, è afflitto da falsi positivi e non gioca mai un ruolo nel guidare il trattamento.

Le ultime linee guida (LG) statunitensi sulla sincope raccomandano il TTT nei pazienti con sospetta NMS, che dopo la valutazione iniziale hanno ancora una diagnosi poco chiara. Tuttavia, la sincope durante il TTT è notoriamente non specifica.

Le LG europee sulla sincope rilevano che il TTT sarà positivo nel 92% dei pazienti con NMS (veri positivi), ma anche nel 47% di quelli con sincope aritmica. E l'utilizzo di uno stimolo farmacologico (es. nitroglicerina sublinguale o isoproterenolo) aumenta il rischio di scatenare una sincope durante il TTT anche in soggetti che non hanno mai avuto un evento sincopale. Sebbene tali eventi siano spesso definiti falsi positivi, gli autori sostengono semplicemente che il TTT induce un riflesso (cioè una caduta della pressione di perfusione cerebrale da diminuzione di gittata cardiaca/frequenza cardiaca/gittata sistolica e/o resistenza periferica), indipendentemente dal fatto che il paziente abbia mai avuto una sincope.

Aggiornamenti Scientifici FADOI

È importante sottolineare che praticamente tutti avremmo una sincope dopo un adeguato *stress* emodinamico provocato da una condizione circolatoria che esagera l'ipovolemia centrale (gravità, calore, esercizio fisico, ecc). La sincope durante lo *stress* ortostatico può essere particolarmente comune negli atleti che hanno cuore grande (e quindi con importante calo della gittata sistolica in ortostatismo) e grande capacità vaso-dilatatoria, a conferma del fatto che la sincope provocata dal TTT non equivale alla presenza di una malattia. Pertanto, la comparsa di una sincope durante il TTT non aiuta il medico a chiarire il meccanismo degli eventi sincopali del paziente, perché il meccanismo della sincope può essere completamente diverso durante il TTT e durante le manifestazioni cliniche. Anzi, dato il primato dei sintomi nella diagnosi di NMS, è difficile immaginare uno scenario nel quale i risultati del TTT possano cambiare la diagnosi: se un paziente ha caratteristiche cliniche classiche di una NMS, la mancata comparsa di sincope durante TTT non cambierebbe quella diagnosi; al contrario, nel paziente con una storia di sincope associata a palpitazioni o che compare durante l'esercizio fisico o nel paziente con storia di malattie cardio-vascolari, il TTT suggestivo per NMS non dovrebbe mai distogliere dalla diagnosi di uno stato patologico minaccioso per la vita. Il caso della stella del *basket* Reggie Lewis è molto significativo: aveva avuto un preoccupante episodio sincopale durante una partita e il TTT positivo aveva portato alla diagnosi di NMS. Successivamente Lewis è però morto di arresto cardiaco da fibrillazione ventricolare all'età di 27 anni. Pertanto, il TTT nella migliore delle ipotesi aggiunge poco valore diagnostico nella definizione eziologica della sincope e nel peggiore dei casi può portare a falsa rassicurazione in pazienti con eziologie potenzialmente fatali.

Ma allora, in quale contesto potrebbe essere utile il TTT? Sia le LG USA che quelle europee rilevano che il TTT gioca un ruolo nei pazienti con ipotensione ortostatica e sindrome da tachicardia posturale ortostatica. Tuttavia, un semplice test dell'ortostatismo attivo (5-10 minuti in stazione eretta) è clinicamente più rilevante, riproduce le circostanze del disturbo del paziente, ed è abbastanza sensibile ma più specifico del TTT per diagnosticare queste condizioni. Inoltre, un test dell'ortostatismo attivo è semplice e può essere eseguito a basso costo in un ambulatorio senza attrezzature specialistiche. Questo test distinguerà anche i pazienti con ipotensione ortostatica precoce rispetto a quelli con ipotensione ortostatica ritardata (cioè riduzione della PA oltre 3 minuti dopo aver assunto la posizione eretta). Il test dell'ortostatismo attivo deve essere eseguito in tutti i pazienti con sospetta ipotensione ortostatica o con sindrome da tachicardia ortostatica posturale.

Alcuni clinici hanno usato il TTT in pazienti con nota NMS per valutare l'efficacia del trattamento (manovre fisiche, misure farmacologiche o stimolazione). Tuttavia, le LG USA sulla sincope danno a questo proposito una raccomandazione di classe III, perché possono essere abbastanza variabili riproducibilità, implicazioni prognostiche, meccanismo e tempistica della NMS.

Infine, i risultati del TTT non portano a un trattamento terapeutico che riduca morbilità, recidive o mortalità. Ad esempio, si presume che il TTT possa essere utile nel distinguere tra NMS cardio-inibitoria e forme a predominanza vaso-depressoria. Tuttavia, gli autori ritengono limitata questa capacità, perché il meccanismo con cui si verifica la sincope in un ambiente di laboratorio può essere molto diverso da quanto succede nella vita reale.

Nell'attuale era di sofisticati dispositivi dinamici di monitoraggio ECG e dispositivi impiantabili sottocute, gli autori ritengono che il TTT non sia più necessario nella pratica clinica e che possa essere addirittura fuorviante nel formulare la diagnosi. Il monitoraggio ECG a distanza consente, infatti, la correlazione degli eventi aritmici con

Aggiornamenti Scientifici FADOI

gli eventi clinici, garantendo una maggiore specificità e collegando chiaramente i sintomi con eventuali disturbi del ritmo. Queste tecniche (che possono coprire anche più di 24 ore) dovrebbero rappresentare la pietra angolare dei test diagnostici nei pazienti per i quali non sia possibile stabilire una diagnosi affidabile in base alla valutazione iniziale o comunque quando fosse necessario un test di conferma.

In conclusione, il tasso di falsi positivi nel TTT non è trascurabile e può distogliere dalla comprensione del vero meccanismo della sincope. Dato che l'uso eccessivo di test nel paziente con sincope rappresenta già un problema, smettiamo di contribuire a questo spreco, abolendo il TTT nel *workup* di questa condizione.

La risposta di Steven G. Chrysant sul *Journal of Clinical Hypertension* (2)

In un recente editoriale, Kulkarni et al (1) affermano che anamnesi raccolta bene ed esame obiettivo completo sono sufficienti per la diagnosi di NMS e che il TTT non è essenziale e dovrebbe essere abolito. Noi crediamo che questa raccomandazione non sia valida e che il TTT sia ancora un test molto utile per la valutazione e la conferma diagnostica della NMS, nonostante alcune limitazioni.

Sebbene la misurazione della PA in clino e ortostatismo sia indispensabile per la valutazione della NMS, il TTT fornisce la capacità aggiuntiva di valutare gli effetti emodinamici dipendenti dall'inclinazione passiva e consente anche un monitoraggio emodinamico prolungato delle variazioni pressorie, che sono diverse da quelle in ortostatismo attivo.

Nei soggetti sani l'ortostatismo attivo causa maggiore riduzione transitoria della PA e delle resistenze vascolari periferiche e maggiore aumento della frequenza cardiaca e della gittata cardiaca durante i primi 30 secondi, rispetto a quelli prodotti dall'inclinazione passiva con il TTT. La maggiore riduzione della pressione media con l'ortostatismo attivo vs TTT è di circa 39 ± 10 mm Hg vs 16 ± 7 mm Hg, si verifica entro i primi 10 secondi e si associa con un aumento di frequenza di 35 ± 8 bpm vs 12 ± 7 bpm.

Nel paziente con NMS, la PA e la frequenza diminuiscono entro 1-3 minuti con l'inclinazione e rimangono basse fino a quando il paziente non viene riportato in posizione orizzontale. Possono anche comparire vertigini, debolezza o svenimento se la PA media scende al di sotto di 50 mm Hg. In tali casi, il paziente deve essere immediatamente riportato alla posizione orizzontale. Tali pazienti hanno inoltre una risposta alterata alla manovra di Valsalva.

Esistono alcune varianti di ipotensione ortostatica (OH), come l'OH iniziale, definita come decremento pressorio transitorio immediato $> 40 / > 20$ mm Hg, con sintomi di ipoperfusione cerebrale, che si verifica entro 5-15 secondi nell'assumere la postura eretta, ma non con l'inclinazione del TTT. Un'altra variante di OH è un ritardo nella caduta della PA > 3 minuti in caso di inclinazione verso l'alto.

Il TTT è anche utile per la diagnosi di intolleranza ortostatica cronica (vertigini, debolezza, calore, dispnea, nausea o mal di testa con presenza o meno di anomalie emodinamiche) e sindrome da tachicardia posturale ortostatica (caratterizzata in aggiunta da aumento di frequenza ≥ 30 o ≥ 40 bpm, a seconda dell'età).

Inoltre, il TTT può essere diagnostico in pazienti con sincope cardiaca, identificando aritmie (bradicardia, tachicardia), grave blocco atrio-ventricolare o arresto sinusale.

Se il TTT non è diagnostico, possono essere utilizzati test di provocazione, con la somministrazione di isoproterenolo (1-5 μ g/min ev) o nitroglicerina (0.3 mg sublinguale).

Infine, *American College of Cardiology/American Heart Association (AHA)*, *European Society of Cardiology (ESC)*, *American Autonomic Society* ed *European Federation of Neurological Sciences* raccomandano il TTT nei pazienti con NMS o sincope inspiegabile.

Aggiornamenti Scientifici FADOI

Considerazioni di Valentino Moretti

IL TTT è una procedura che ha suscitato una certa perplessità al di fuori della cerchia di chi l'ha promossa e degli "addetti ai lavori": problemi di standardizzazione, di interpretazione dei risultati, dubbi nel ritenere che un test eseguito in condizioni così diverse dalla vita reale (persino "potenziato" da uno stimolo farmacologico) fosse in grado di riprodurre quello che il paziente sperimentava nella vita di ogni giorno. Nonostante ciò anche negli ultimi anni il TTT è stata inserita (anche se ridimensionata) nelle LG ESC (2018) e AHA (2017): l'indicazione si manteneva nel sospetto di sincope riflessa, in cui l'approccio iniziale non consentiva la diagnosi, specialmente se il sintomo tendeva a ripresentarsi e non aveva le caratteristiche classiche della sincope neuro-mediata. Si è sempre ribadito che nella maggioranza dei casi una valutazione iniziale ben condotta consente di giungere alla diagnosi o suggerisce un orientamento verso il successivo percorso diagnostico, ma l'introduzione, negli ultimi anni, dei *loop recorder* impiantabili (LRI) ha consentito di documentare la componente bradi-aritmica tipica di questa condizione, mettendo in relazione sintomo ed ECG anche in chi presenta il disturbo poche volte all'anno.

Kulkarni et al (1) sostengono che raramente il TTT gioca un ruolo nel modificare il trattamento dei pazienti con sincope o perdita di coscienza transitoria. Molte delle loro considerazioni sembrano condivisibili, ma a distanza di poche settimane dalla pubblicazione del loro articolo è intervenuto Chrysant (2), a sostenere che il TTT non debba essere abolito, in quanto componente fondamentale della valutazione del sistema autonomo, in particolare dei disordini caratterizzati da "intolleranza ortostatica".

È opportuno, a questo punto, fare qualche riflessione:

1. il monitoraggio ECG non può svelare la componente vaso-depressiva che caratterizza molte sincope riflesse (anche la sindrome del seno carotideo) e può limitare i vantaggi dell'impianto di *pace-maker* in quei casi, relativamente rari, in cui nella sindrome vaso-vagale si opta per questa soluzione;
2. i LRI non sono così facilmente accessibili nella pratica clinica e hanno una resa diagnostica modesta;
3. l'utilizzo del tavolo inclinabile può mettere in luce altri aspetti importanti che giustificano una sincope: per esempio, la presenza di ipotensione ortostatica precoce (entro 15" dall'assunzione della posizione eretta), non così facilmente documentabile con l'ortostatismo attivo e senza una valutazione della PA "battito/battito";
4. la sincope ortostatica "tardiva", dopo oltre 3 minuti dall'assunzione dell'ortostatismo, può consentire la corretta esecuzione del massaggio del seno carotideo, che dovrebbe avvenire anche in posizione eretta, nel tentativo di riprodurre i sintomi.

Sembra si possa concludere che il TTT è stato enfatizzato in passato e deve essere ridimensionato – come già fatto nelle ultime LG - anche in relazione alla disponibilità dei LRI (che stanno diventando sempre più lo strumento che consente di ridurre la percentuale di perdita di coscienza transitoria di non chiara diagnosi), ma ha ancora un suo ruolo in alcune situazioni, perché è in grado di spiegare aspetti delle sincope non dovuti soltanto a una componente aritmica.

Bibliografia

1. Kulkarni N, et al. Abolish the tilt table test for the workup of syncope! *Circulation* [2020, 141: 335-7](#).
2. Chrysant SG. The tilt table test is useful for the diagnosis of vasovagal syncope and should not be abolished. *J Clin Hypertens* [2020, 22: 686-9](#).