

# SIMPOSIO SINCOPE E CARDIOMIOPATIA IPERTROFICA

## Discussione di casi clinici

Martina Rafanelli MD PhD, Samuele Augusto MD, Viola Roselli MD, Carlo Fumagalli MD

Syncope Unit, SOD di Geriatria e UTIG,  
Università degli Studi di Firenze,  
Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi, Firenze

[www.gimsi.it](http://www.gimsi.it)



# Syncope in hypertrophic cardiomyopathy (part I): An updated systematic review and meta-analysis

Giuseppe Mascia<sup>a</sup>, Lia Crotti<sup>b</sup>, Antonella Groppelli<sup>b</sup>, Marco Canepa<sup>a,b,c</sup>,  
Andrea Carlo Merlo<sup>a,b,c</sup>, Stefano Benenati<sup>a,b,c</sup>, Paolo Di Donna<sup>a</sup>, Roberta Della Bona<sup>a</sup>,  
Davide Soranna<sup>b</sup>, Antonella Zambon<sup>b</sup>, Italo Porto<sup>a,b,c</sup>, Iacopo Olivotto<sup>d</sup>, Gianfranco Parati<sup>b</sup>,  
Michele Brignole<sup>b,1</sup>, Franco Cecchi<sup>b,1,\*</sup>

- *The assessment of the causes of syncope in HCM is often a challenge for clinicians and cardiologists as misdiagnosis may have serious consequences.*
- *In the current practice, the cause of syncope remained unexplained in most patients affected by HCM. It seems that the management of syncope in HCM was mainly driven by risk stratification of SCD.*

# Syncope in hypertrophic cardiomyopathy (part I): An updated systematic review and meta-analysis

Giuseppe Mascia<sup>a</sup>, Lia Crotti<sup>b</sup>, Antonella Gropelli<sup>b</sup>, Marco Canepa<sup>a,b,c</sup>,  
Andrea Carlo Merlo<sup>a,b,c</sup>, Stefano Benenati<sup>a,b,c</sup>, Paolo Di Donna<sup>a</sup>, Roberta Della Bona<sup>a</sup>,  
Davide Soranna<sup>b</sup>, Antonella Zambon<sup>b</sup>, Italo Porto<sup>a,b,c</sup>, Iacopo Olivetto<sup>d</sup>, Gianfranco Parati<sup>b</sup>,  
Michele Brignole<sup>b,1</sup>, Franco Cecchi<sup>b,1,\*</sup>

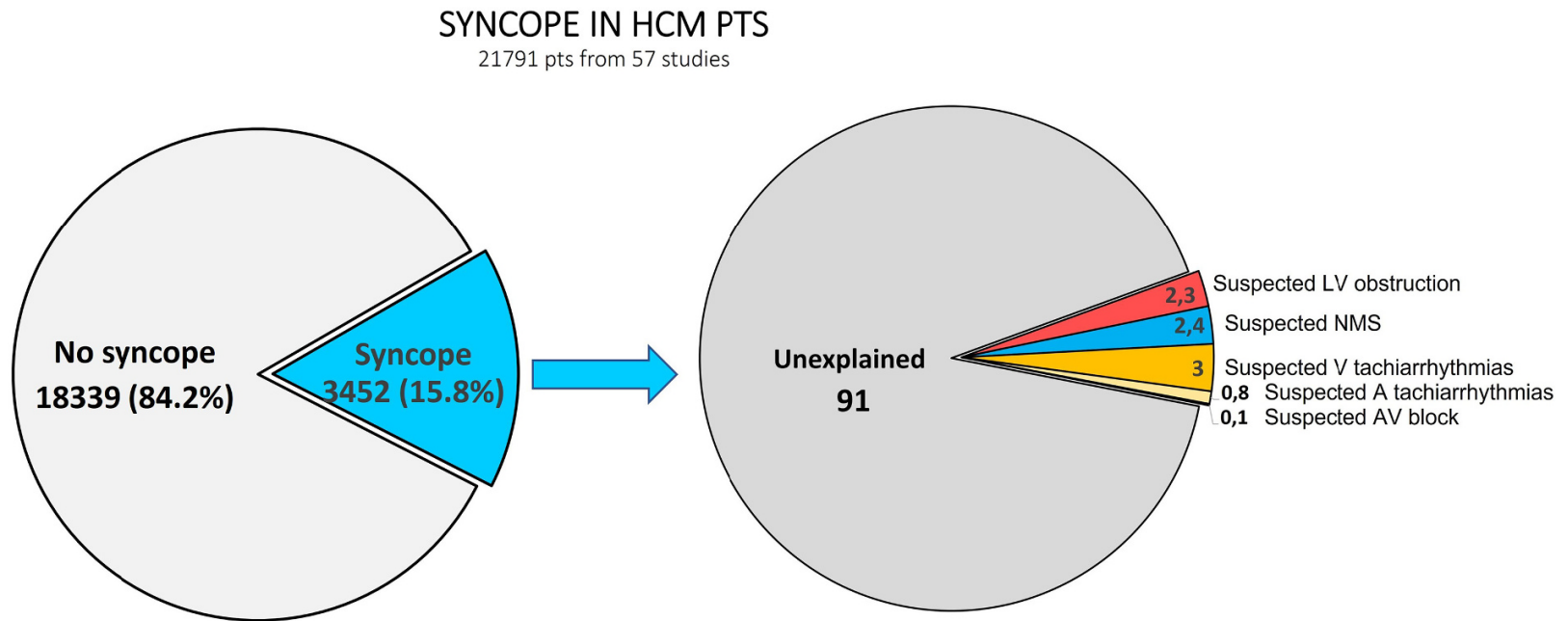


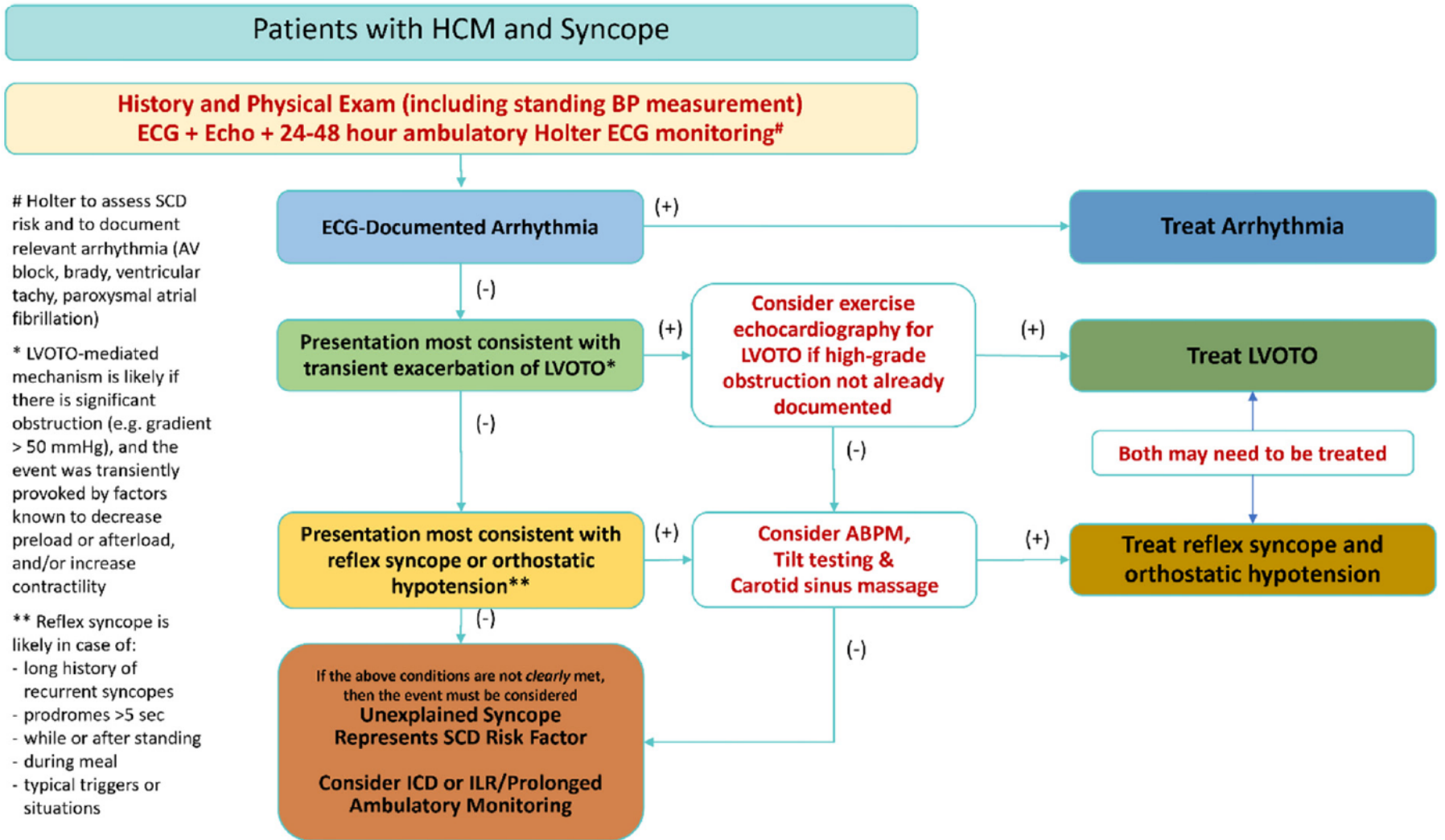
Fig. 1. Prevalence of syncope in HCM population and its aetiology.

# Syncope in hypertrophic cardiomyopathy (part I): An updated systematic review and meta-analysis

Giuseppe Mascia<sup>a</sup>, Lia Crotti<sup>b</sup>, Antonella Groppelli<sup>b</sup>, Marco Canepa<sup>a,b,c</sup>,  
Andrea Carlo Merlo<sup>a,b,c</sup>, Stefano Benenati<sup>a,b,c</sup>, Paolo Di Donna<sup>a</sup>, Roberta Della Bona<sup>a</sup>,  
Davide Soranna<sup>b</sup>, Antonella Zambon<sup>b</sup>, Italo Porto<sup>a,b,c</sup>, Iacopo Olivotto<sup>d</sup>, Gianfranco Parati<sup>b</sup>,  
Michele Brignole<sup>b,1</sup>, Franco Cecchi<sup>b,1,\*</sup>

*Syncope is likely to recur and may impact on quality of life and morbidity even if it is not caused by a life-threatening arrhythmia.*  
*Therefore, understanding its mechanism is a pre-requisite for preventing recurrences.*

# Syncope in hypertrophic cardiomyopathy (part II): An expert consensus statement on the diagnosis and management



## Caso clinico: Sig. B. G. di 76 anni

**APR:** pregresso intervento per etp intestinale nel 2007

**Fattori di RCV:** lunga storia di ipertensione ed obesità, ex fumatore, ipertrigliceridemia

**Familiarità:** negativa per sincope vasovagale e per morte cardiaca improvvisa

**TD:** olmesartan/hct 20/12.5 mg, torvast 20 mg, omeprazolo 20mg

## Caso clinico: Sig. B. G. di 76 anni

Nel 2015 diagnosi di **cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva** in occasione di ecocardiogramma di routine per IA. Da allora è seguito dalla Unit Cardiomiopatie di Careggi.

Gradiente all'efflusso ventricolare sinistro significativo, ridottosi dopo introduzione di terapia con atenololo titolato fino a 50 mg BID, con residua ostruzione lieve al basale che aumenta non significativamente dopo Valsalva.

Tentata riduzione della terapia antipertensiva senza successo per eccessivo incremento dei valori pressori.

Effettuato shift da atenololo a nadololo per il minor impatto sulla PA

## Caso clinico: Sig. B. G. di 76 anni

**Marzo 2017: prima valutazione presso Syncope Unit AOUC**

**Episodio di improvvisa PdC a gennaio 2017**

- Subito dopo cena mentre si trovava ancora seduto a tavola
- Non prodromi, non attivati riflessi paracadute
- Caduta a terra e trauma facciale
- Non angor, cardiopalmo, dispnea
- Recupero rapido, completo e spontaneo
- Intercorrente sindrome influenzale in assenza di rialzo febbrile
- Contestuale assunzione di furosemide su indicazione del Curante, sospeso autonomamente in seguito all'episodio



## Caso clinico: Sig. B. G. di 76 anni

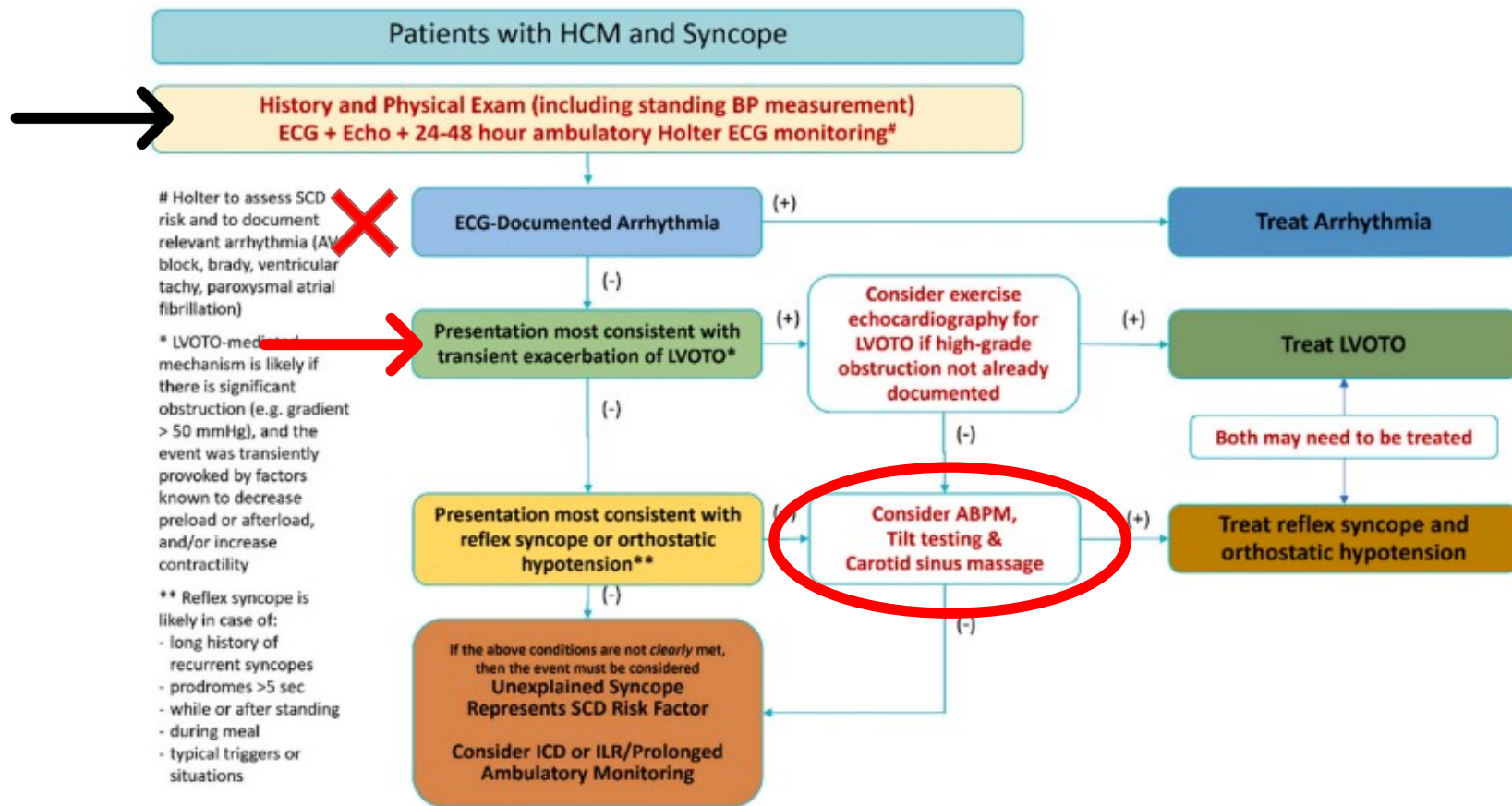
Condotto al PS dell'Ospedale di Prato:

- esame obiettivo generale e neurologico nella norma
- TC cranio-massiccio facciale: **infrazione delle ossa nasali.**
- RX torace nella norma
- esami ematici creatinina 1.26 mg/dl, enzimi miocardio-specifici nella norma
- ECG dinamico secondo Holter 24h: extrasistolia ventricolare isolata
- All'ecocardiogramma, **ostruzione al tratto di efflusso** intorno a **60 mmHg**, insufficienza mitralica lieve-moderata, PAPS 45 mmHg.

# Caso clinico: Sig. B. G. di 76 anni

M. Brignole et al.

International Journal of Cardiology 370 (2023) 330-337



## Caso clinico: Sig. B. G. di 76 anni

Il **massaggio dei seni carotidei** è risultato **negativo** bilateralmente in clinod ortostatismo.

Il **Tilt Test** è risultato **negativo** per sincope vasovagale.

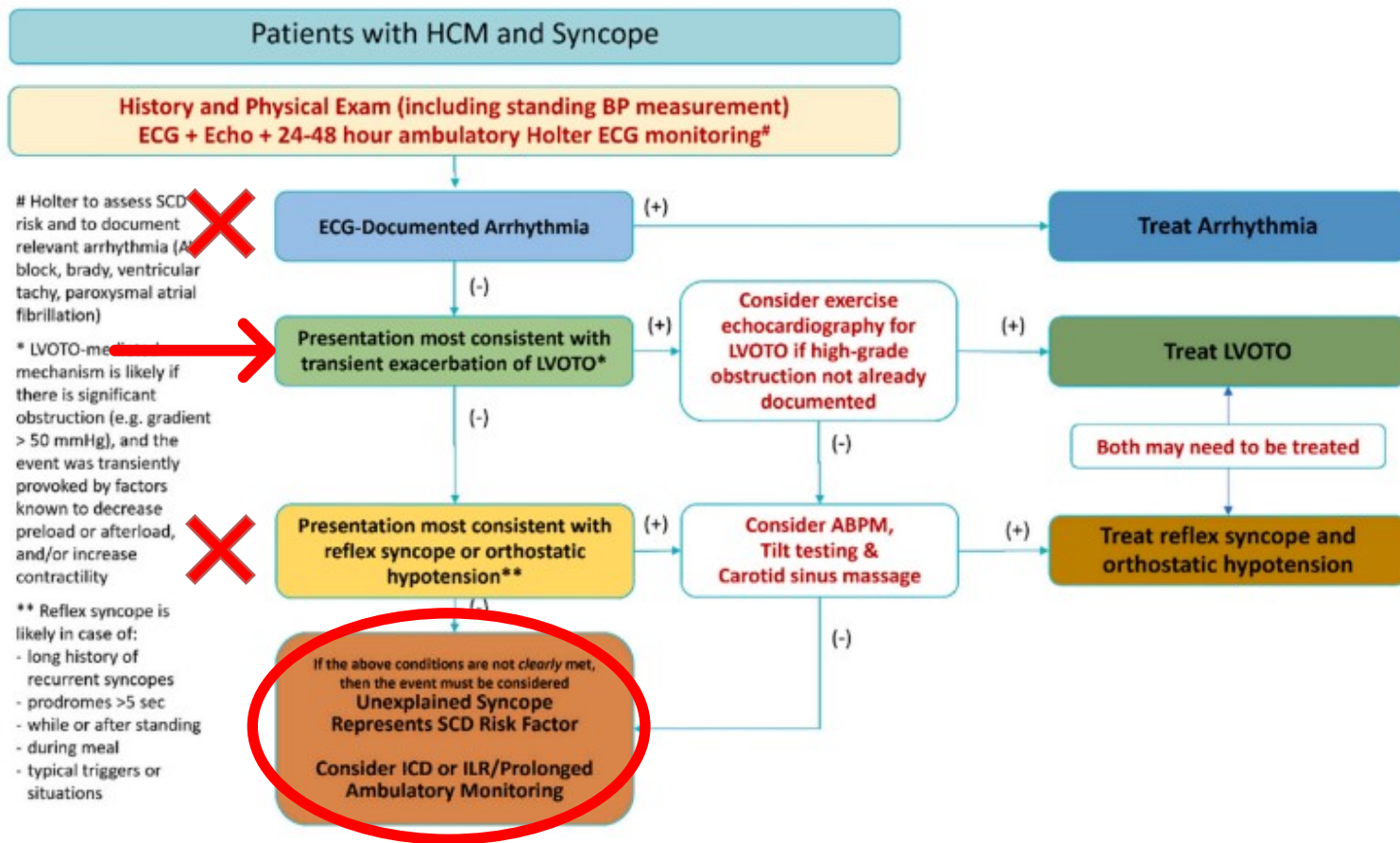
Non possibile escludere il ruolo della ostruzione all'efflusso nella genesi della sincope, avvenuta in fase post-prandiale, in paziente in terapia antiipertensiva in associazione a furosemide, intercorrente sindrome influenzale.

**L'episodio presentato rimane a genesi indeterminata.**

# Caso clinico: Sig. B. G. di 76 anni

M. Brignole et al.

International Journal of Cardiology 370 (2023) 330–337



## Caso clinico: Sig. B. G. di 76 anni

Al fine di escludere eventi aritmici posta **indicazione ad impianto di ILR.**

Illustrato un protocollo di misure comportamentali da seguire a domicilio.

Successive visite di controllo Syncope Unit AOUC: asintomatico sul piano cardiovascolare. Non recidive sincopali, presincopali o di caduta. Non eventi aritmici né pause patologiche all'interrogazione dell'ILR.

## Caso clinico: Sig. B. G. di 76 anni

Visita di controllo di gennaio 2020: all'interrogazione dell'ILR rilievo di **pause della durata massima di 5 secondi**, anche diurne. **Paziente asintomatico.**

**Sospesa terapia con nadololo.**

## Caso clinico: Sig. B. G. di 76 anni

I successivi controlli **non** hanno mostrato **recidive bradiaritmiche**. Il paziente si è mantenuto asintomatico.

Segnalato un episodio di fibrillazione atriale della durata di circa 6 minuti. Introdotta terapia con apixaban.

Nel corso dello stesso anno il dispositivo è stato rimosso per esaurimento della batteria.

## Caso clinico: Sig. B. G. di 76 anni

Da inizio 2021 progressivo peggioramento clinico con dispnea per sforzi lievi (3 passi).

Alla valutazione presso la Unit Cardiomiopatie di marzo 2022 rilievo di ostruzione dinamica al tratto di efflusso ventricolare sinistro di grado lieve, stenosi aortica moderato-severa (possibile sottostima da ostruzione al TEVS).

Valutazione di secondo livello presso la Cardiologia AOUC: **stenosi valvolare aortica di grado moderato**, concomitante **severa ostruzione dinamica all'efflusso** ventricolare sinistro con **gradiente massimo 80 mmHg**.



## Caso clinico: Sig. B. G. di 76 anni

Discusso il caso collegialmente con i Cardiochirurghi, posta indicazione ad intervento cardiocirurgico.

A dicembre 2022 eseguito intervento di **Left Ventricular Outflow Remodeling secondo Morrow** e **sostituzione valvolare aortica** mediante protesi biologica CE Magna 23. Buon risultato chirurgico.

Eco post intervento ventricolo sinistro esiti di miectomia, funzione sistolica globale conservata (FE 58%); **non evidenza di ostruzione dinamica al tratto di efflusso** basale o con Valsalva.

Atrio sinistro dilatato, esiti di sostituzione valvolare aortica con bioprotesi, nomoposizionata, non rigurgito (gradiente medio 11 mmHg, massimo 18 mmHg).

Netto **miglioramento clinico** del paziente, che attualmente è ricoverato presso struttura riabilitativa.

## Caso clinico: Sig.ra M.E. di 50 anni

**APR:** pregressa asportazione di fibroma uterino; sindrome ansioso-depressiva da circa 12 anni

**TD:** Depakin 300 mg 2 cp/die ; Zarelis 37.5 mg 1 cp . Tachipirina 1000 mg al bisogno.

**Familiarità:** negativa per sincope vasovagale, **positiva** per **morte cardiaca improvvisa**.

**Fattori di RCV:** no

## Caso clinico: Sig.ra M.E. di 50 anni

Da circa 5 anni **episodi di palpitazioni regolari** della durata di meno di 5 minuti, circa 4-5 volte/anno, che iniziano improvvisamente, anche a riposo.

A **novembre 2019** accesso al PS per nuovo episodio di palpitazione. Sottoposta a valutazione cardiologica in regime di fast track con rilievo di **cardiomiopatia ipertrofica a fenotipo lieve non ostruttivo**. Intrapresa terapia con **nadololo** con netto beneficio sintomatologico.

Inviata presso il **Centro Cardiomiopatie di Careggi** per ulteriori accertamenti.

## Caso clinico: Sig.ra M.E. di 50 anni

Effettuati dunque i seguenti accertamenti:

- **RMN Cardiaca** : **cardiomiopatia ipertrofica asimmetrica setto medio basale** senza segni di fibrosi focale.
- **Holter ECG 48h**: rarissimi BESV, rarissimi BEV, non modificazioni del tratto ST-T.
- **Eco-stress** eseguito in terapia beta-bloccante sottomassimale: capacità funzionale ridotta, conservata riserva inotropica del ventricolo sinistro, **non segni di ostruzione al TEVS** né di ipertensione polmonare sotto sforzo.

Nell'ambito della valutazione in questo Centro riferito **un episodio di Pdc a dinamica non chiara** avvenuto alcuni anni prima, per cui è stata inviata a valutazione presso la Syncope Unit AOUC.

## Caso clinico: Sig.ra M.E. di 50 anni

**Gennaio 2020 : prima valutazione presso Syncope Unit AOUC**

**Episodio di improvvisa PdC due anni e mezzo prima**

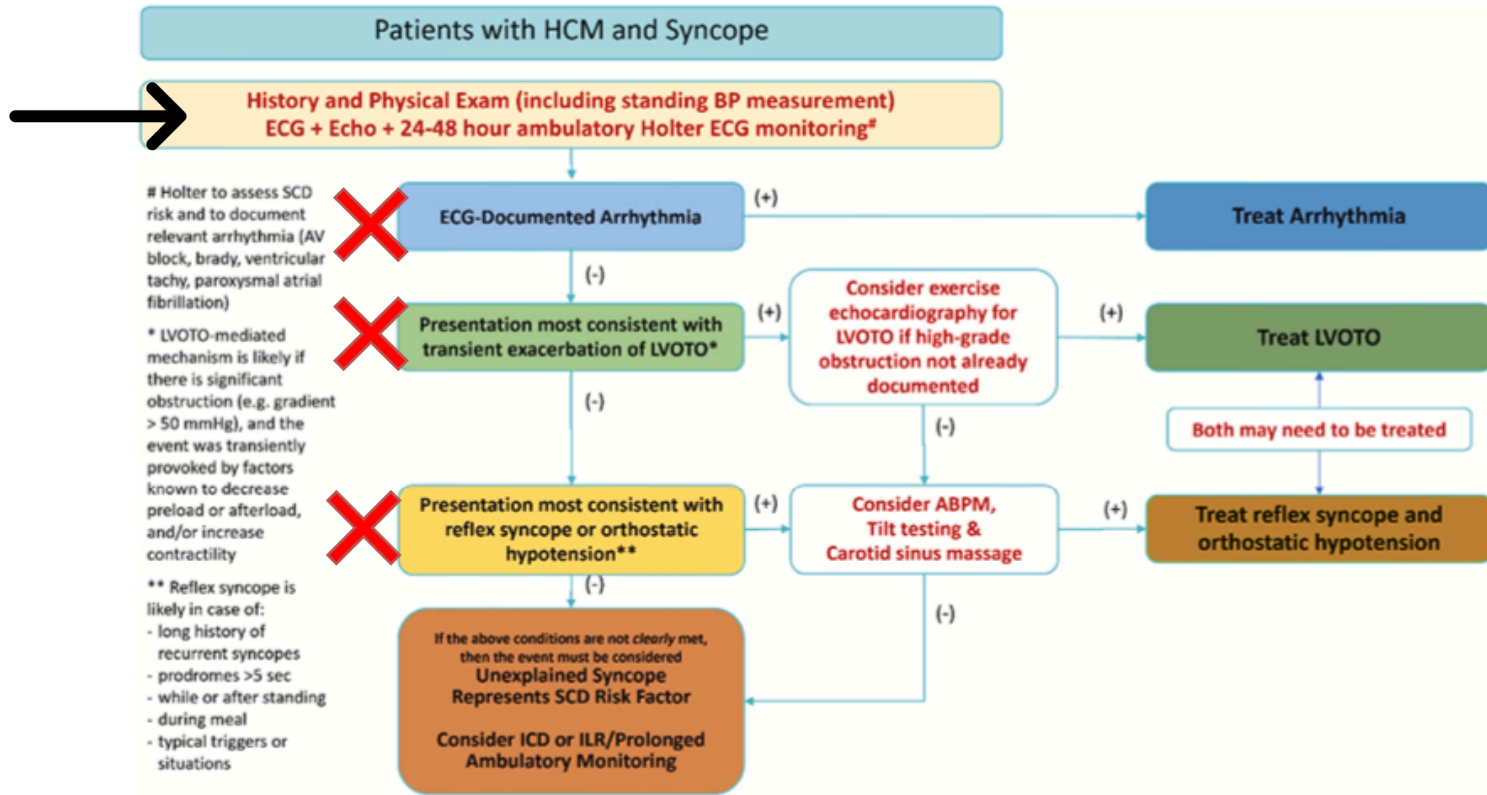
- Avvenuto **mentre era alla guida** della propria auto, investendo un ciclista
- **Assenza di prodromi** e/o **situazioni scatenanti**
- Episodio preceduto da cardiopalmo.

Accesso al PS dell'Ospedale di Borgo San Lorenzo dove è stata sottoposta agli accertamenti del caso, riferiti nella norma (documentazione non disponibile).

Da allora riferisce episodi di capogiro e sensazione di profonda astenia in assenza di perdita di coscienza, che avvengono anche a riposo.

M. Brignole et al.

International Journal of Cardiology 370 (2023) 330–337



## Caso clinico: Sig.ra M.E. di 50 anni

**L'episodio** di transitoria perdita di coscienza avvenuto tre anni fa mentre era alla guida **rimane di natura non determinata.**

Pertanto, anche in considerazione dell'elevato rischio aritmico della paziente, data la coesistenza di cardiomiopatia ipertrofica e presenza di familiarità per eventi improvvisi, viene **posta indicazione a posizionamento di Loop Recorder**

## HCM Risk-SCD Calculator



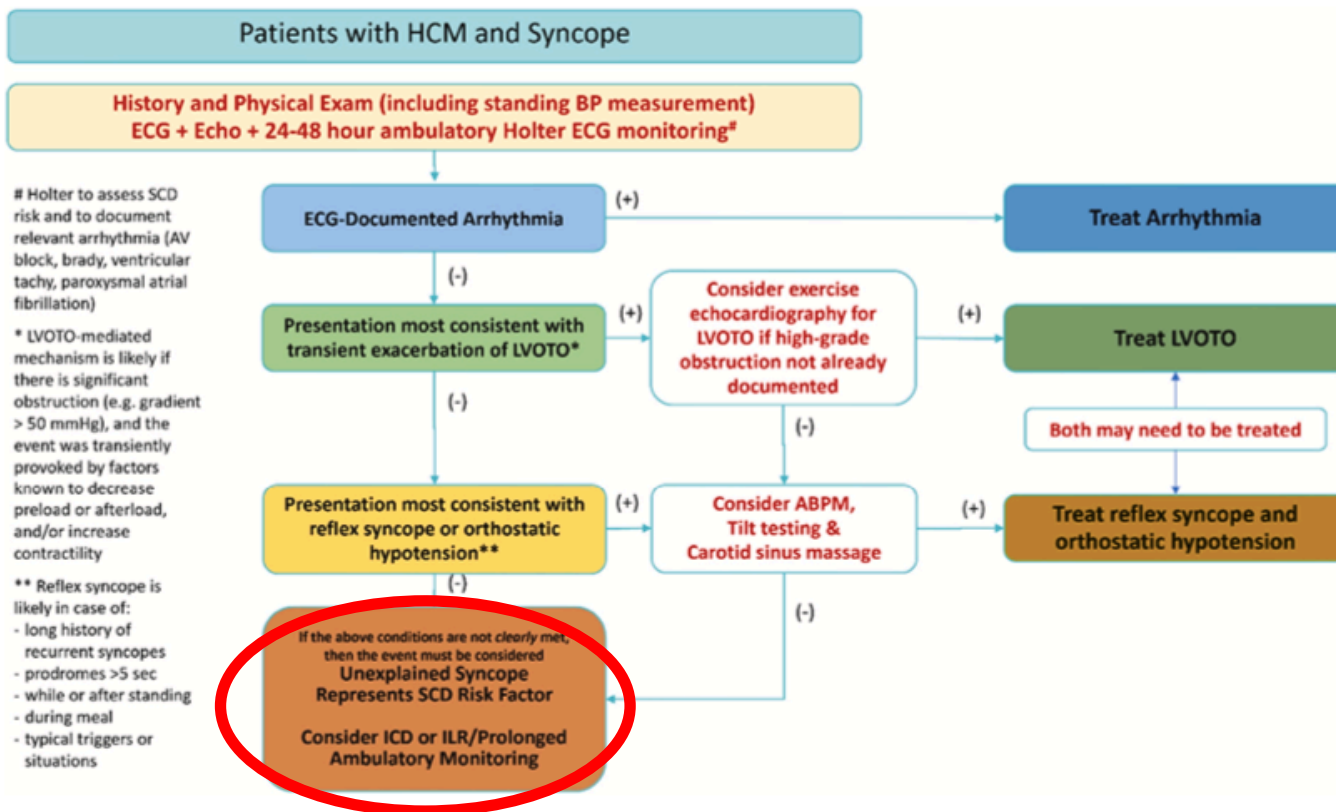
<b>Age</b>	<input type="text" value="47"/>	<b>Years</b>	<i>Age at evaluation</i>
<b>Maximum LV wall thickness</b>	<input type="text" value="16"/>	<b>mm</b>	<i>Transthoracic Echocardiographic measurement</i>
<b>Left atrial size</b>	<input type="text" value="40"/>	<b>mm</b>	<i>Left atrial diameter determined by M-Mode or 2D echocardiography in the parasternal long axis plane at time of evaluation</i>
<b>Max LVOT gradient</b>	<input type="text" value="5"/>	<b>mmHg</b>	<i>The maximum LV outflow gradient determined at rest and with Valsalva provocation (irrespective of concurrent medical treatment) using pulsed and continuous wave Doppler from the apical three and five chamber views. Peak outflow tract gradients should be determined using the modified Bernoulli equation: Gradient= 4V<sup>2</sup>, where V is the peak aortic outflow velocity</i>
<b>Family History of SCD</b>	<input type="radio"/> No	<input checked="" type="radio"/> Yes	<i>History of sudden cardiac death in 1 or more first degree relatives under 40 years of age or SCD in a first degree relative with confirmed HCM at any age (post or ante-mortem diagnosis).</i>
<b>Non-sustained VT</b>	<input checked="" type="radio"/> No	<input type="radio"/> Yes	<i>3 consecutive ventricular beats at a rate of 120 beats per minute and &lt;30s in duration on Holter monitoring (minimum duration 24 hours) at or prior to evaluation.</i>
<b>Unexplained syncope</b>	<input type="radio"/> No	<input checked="" type="radio"/> Yes	<i>History of unexplained syncope at or prior to evaluation.</i>

<b>Risk of SCD at 5 years (%):</b>	<input type="text" value="4.72"/>
<b>ESC recommendation:</b>	<input type="text" value="ICD may be considered"/>



M. Brignole et al.

International Journal of Cardiology 370 (2023) 330–337



## Caso clinico: Sig.ra M.E. di 50 anni

Successive visite di controllo Syncope Unit AOUC: risulta asintomatica sul piano cardiovascolare.

Non recidive sincopali, presincopali o di caduta.  
Sporadico cardiopalmo.

**Fino ad ora non eventi aritmici né pause patologiche all'interrogazione dell'ILR che è ancora in corso.**

## Caso clinico: Sig. G.F. di 16 anni

**APR:** ritardo nell'acquisizione del linguaggio per cui ha eseguito valutazione al Meyer (Ospedale Pediatrico di Riferimento in Toscana)

**Fattori di rischio CV:** nessuno

**Familiarità per patologie CV:** nessuna

**TD:** nessuna

## Caso clinico: Sig. G.F. di 16 anni

Portatore di duplicazione nella regione **16p13.3p13 del gene EMP2**, rilevata per presenza di ritardo nell'acquisizione del linguaggio e difficoltà nell'apprendimento, con sviluppo fisico e ponderale nella norma.

Dall'età di 8 anni ha svolto attività fisica (basket), trisettimanale, con periodiche valutazioni medico-sportive, ultimo controllo ecocardiografico del Dicembre due anni prima della visita presso la N/S, sostanzialmente nella norma.

Annualmente **ECG e test ergometrico**, ultimo 12 mesi prima della visita presso la N/S, con **rilievo elettrocardiografico di passaggio da BBdx incompleto a completo**.

## Caso clinico: Sig. G.F. di 16 anni

A 15 anni interrompe attività sportiva per insorgenza di molteplici episodi sincopali (anche durante l'attività sportiva).

- Il primo episodio risale a giugno precedente, in corso di **esposizione ad elevata temperatura ambientale**, durante il pomeriggio, mentre stava svolgendo allenamento di basket, il paziente ricorda durante l'attività fisica comparsa di **crampo addominale**, si è quindi seduto ed ha presentato sensazione di testa vuota ed **offuscamento della vista**, posizionato in clinostatismo, recupero rapido, completo e spontaneo.
- A dicembre dello stesso anno, **due ulteriori episodi durante allenamento di basket intenso**:
  - ✓ Comparsa di **cardiopalmo regolare** e **offuscamento della vista** e quindi **perdita di coscienza**. Recupero rapido, nega angore e dispnea. Cardiopalmo.
  - ✓ Comparsa di sensazione di **instabilità posturale durante allenamento**, cardiopalmo. Perdita di coscienza.

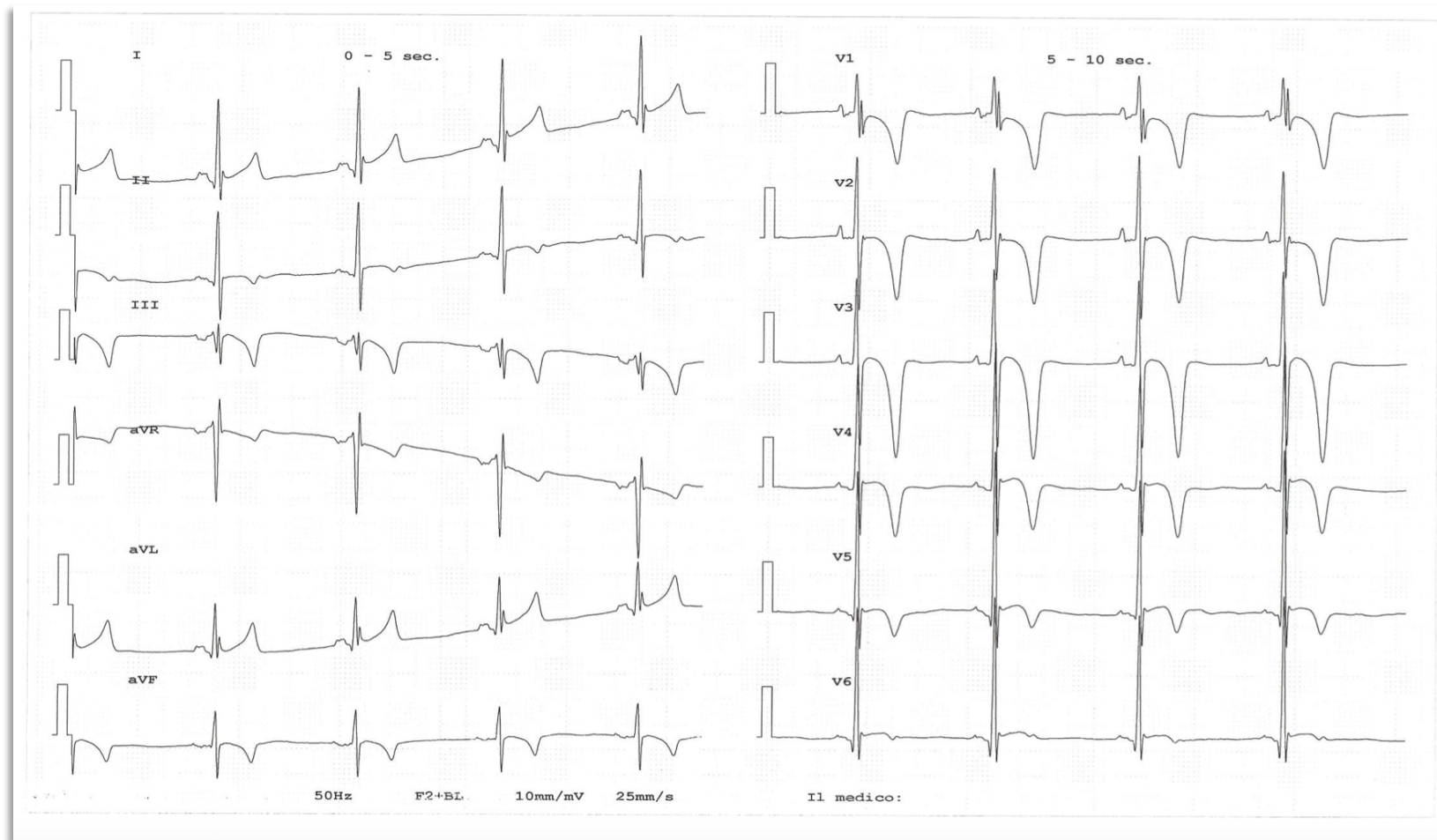
## Caso clinico: Sig. G.F. di 16 anni

Sottoposto a valutazione di primo livello:

- ✓ esame obiettivo generale e neurologico nella norma
- ✓ ECG: bradicardia sinusale 45 bpm, BBD, T negative diffuse da V1-V5
- ✓ **Ecocardiogramma: ipertrofia concentrica del ventricolo sinistro** con SIV 13 mm (primo riscontro). Fenotipo non ostruttivo.
- ✓ RX torace nella norma
- ✓ ECG Holter 24h: 13 BESV isolati e 1 BEV isolato.
- ✓ Esami ematici nei limiti

Inviato a valutazione presso **Unit Cardiomiopatie** e **Syncope Unit** della AOU Careggi

# Caso clinico: Sig. G.F. di 16 anni



Esacide  
Cardiology\_Org@unizer

# Caso clinico: Sig. G.F. di 16 anni

## ECOCARDIOGRAMMA

Aorta mm	{22-36 mm}	<b>31</b>	TEVS basale	{mmHg}	-	IAo	-
SIV mm	{8-11 mm}	<b>13</b>	TEVS Valsalva	{mmHg}	-	SAo	-
PP mm	{8-11 mm}	<b>13</b>				(grd medio)	-
SIV max mm		<b>13</b>	E	{47-75 cm/s}	<b>74</b>	(grd picco)	-
AS Ø AP mm	{28-40 mm}	<b>39</b>	A	{34-62 cm/s}	<b>63</b>	IM	-
AS vol ml	{2.2 +/- 0.6 ml/mq}	<b>76</b>	DT	{160-240 ms}	<b>206</b>	SM	-
FE	{>52%}	<b>63</b>	E/A	{>1}	<b>1.17</b>	IT	-
LVSD mm	{23-33 mm}	-	E' settale	cm/s	<b>10</b>		
LVDD mm	{40-55 mm}	<b>53</b>	E' laterale	cm/s	<b>13</b>		
LVESV ml		<b>51</b>	TAPSE	>15 mm	<b>22</b>		
LVEDV ml	{75-115 ml}	<b>138</b>	Vd/Ad	mmHg	<b>24</b>		



# Caso clinico: Sig. G.F. di 16 anni

M. Brignole et al.

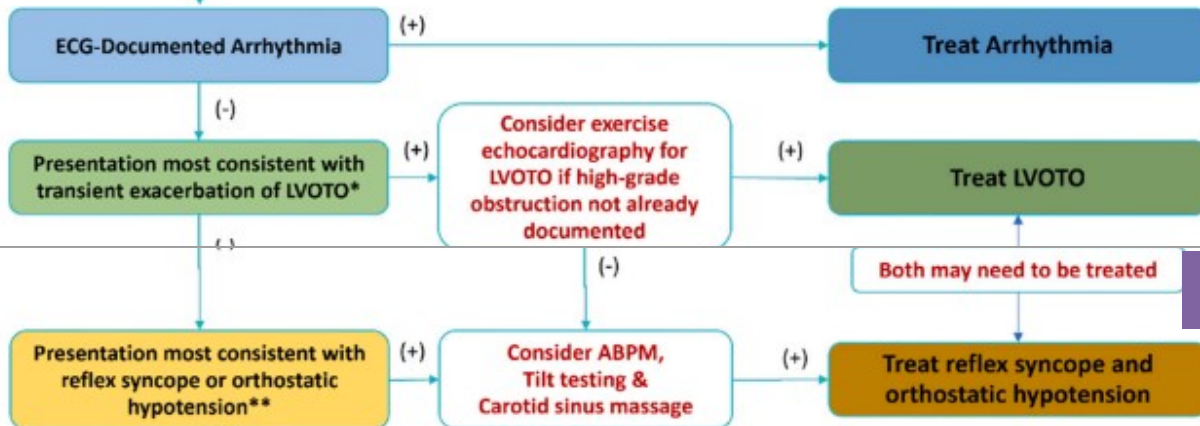
International Journal of Cardiology 370 (2023) 330–337

Patients with HCM and Syncope

History and Physical Exam (including standing BP measurement)  
ECG + Echo + 24–48 hour ambulatory Holter ECG monitoring<sup>#</sup>

<sup>#</sup> Holter to assess SCD risk and to document relevant arrhythmia (AV block, brady, ventricular tachy, paroxysmal atrial fibrillation)

\* LVOTO-mediated mechanism is likely if there is significant obstruction (aortic gradient > 50 mmHg), and the event was transiently provoked by factors known to decrease preload or afterload, and/or increase contractility

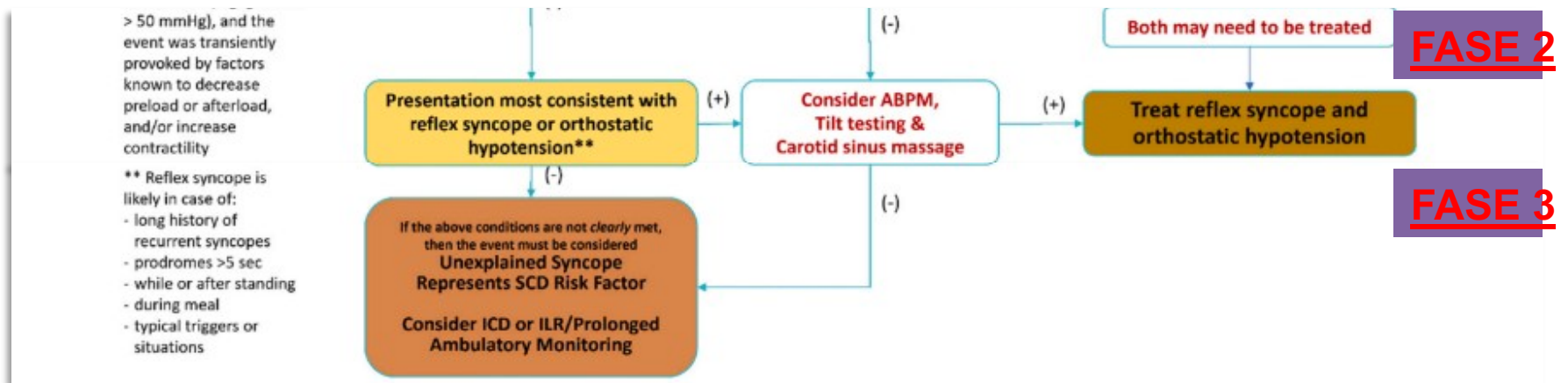


**FASE 1**

**FASE 2**

## Caso clinico: Sig. G.F. di 16 anni

- ✓ Il **Tilt Test** è risultato **negativo** per sincope vasovagale.



- ✓ Eseguita **valutazione genetica**: al momento non indicata indagine
- ✓ Eseguita **RMN Cardiaca**: confermata l'ipertrofia ventricolare con piccole aree di LGE a livello dei muscoli papillari.

## Caso clinico: Sig. G.F. di 16 anni

Al monitoraggio ILR:

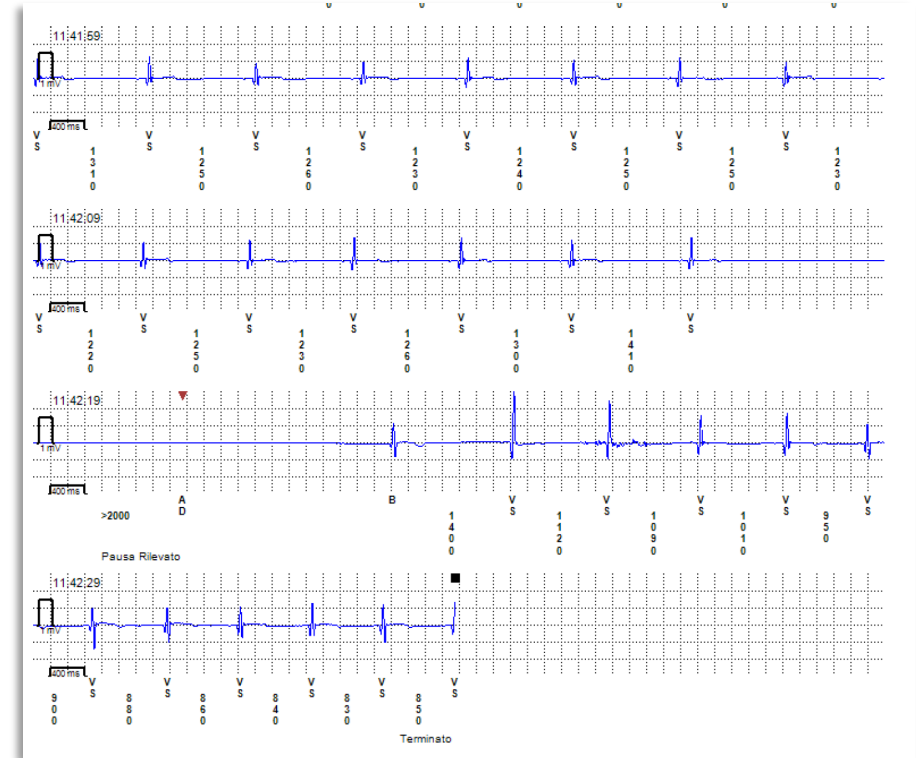
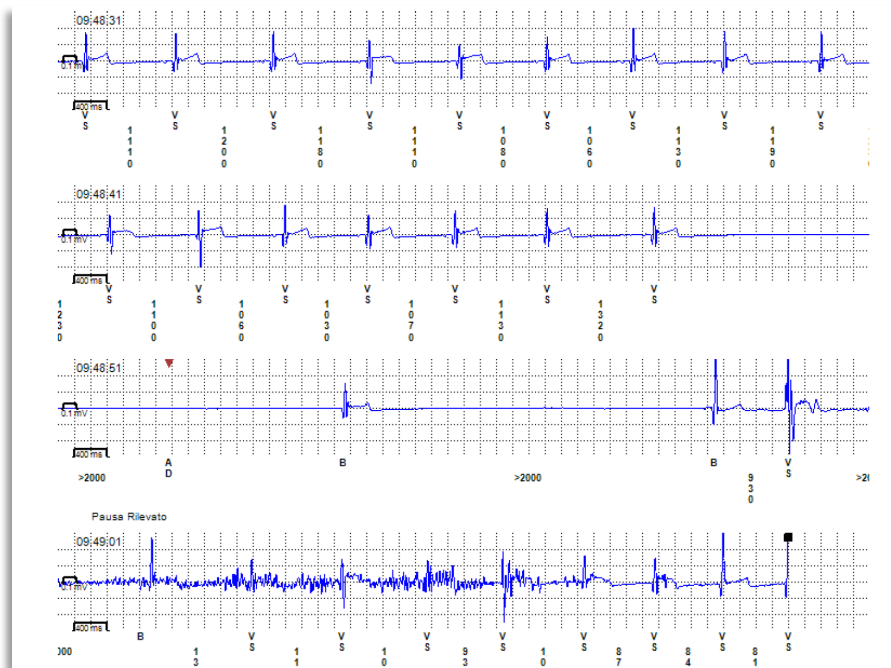
- **sporadici episodi di bradicardia asintomatica** (interpretati come ipertono vagale)
- Un episodio di **asistolia di 4s** diurno asintomatico.
- **Un episodio sincopale durante sindrome influenzale** associato a bradicardia

Si esegue **ri-valutazione genetica** e si pone indicazione ad indagine con pannello per cardiomiopatie 'esteso' a forme non sarcomeriche.

# Caso clinico: Sig. G.F. di 16 anni

3 gennaio ore 09.48...

....stesso giorno +3h



Alla genetica mutazione gene **PRKAG2**

## Advances in Arrhythmia and Electrophysiology

### Clinical Spectrum of *PRKAG2* Syndrome

Andrea Giuseppe Porto, MD\*; Francesca Brun, MD\*; Giovanni Maria Severini, PhD;  
 Pasquale Losurdo, MD; Enrico Fabris, MD; Matthew R.G. Taylor, MD, PhD;  
 Luisa Mestroni, MD; Gianfranco Sinagra, MD

The syndrome is caused by mutations in the gene encoding for the 5' AMP-activated protein kinase (AMPK), specifically for its  $\gamma_2$  regulatory subunit (*PRKAG2*).

AMPK is an enzyme deeply involved in cellular ATP metabolic regulation.<sup>6</sup> *PRKAG2* genetic mutations are rare and have been recognized mainly in the context of patients with nonsarcomeric familial hypertrophic cardiomyopathy associated with Wolff–Parkinson–White syndrome.<sup>7</sup>

**Table 1. Summary Data of the Main Clinical Features of *PRKAG2* Syndrome**

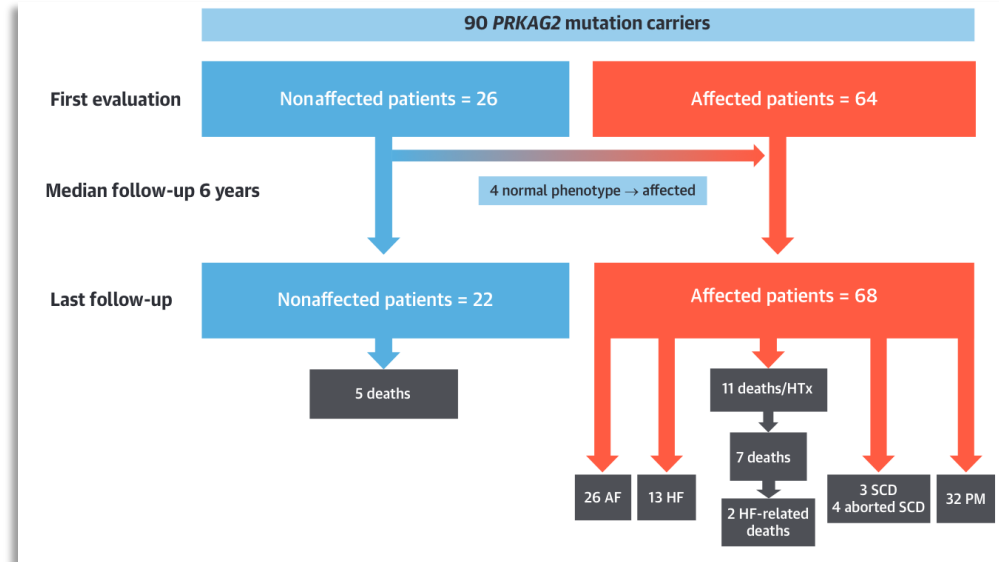
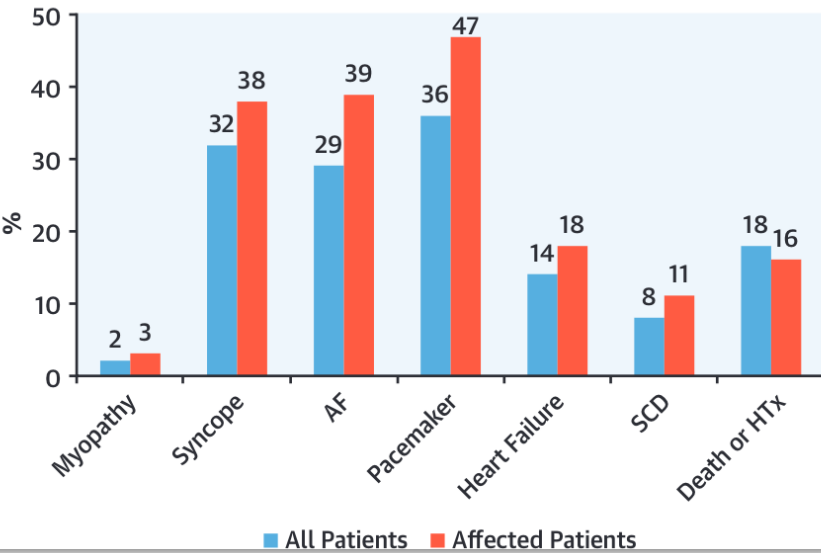
<i>PRKAG2</i> Syndrome	Mean Age at Diagnosis, y	Penetrance	Short PR, % (No. of Patients)	SVT, % (No. of Patients)	SND, AVB, ECI, % (No. of Patients)	PM, % (No. of Patients)	Syncope, % (No. of Patients)	SCD, % (No. of Patients) [Years of Age]	LVH, % (No. of Patients)	HF, % (No. of Patients)
Features	30.1*	99%	68 (129)	38 (55)	44 (56)	43 (82)	22 (31)	8.7 (15) [33.4]	53 (98)	12.5 (18)
Patients with available data	143	183	189	144	127	190	140	171	185	144



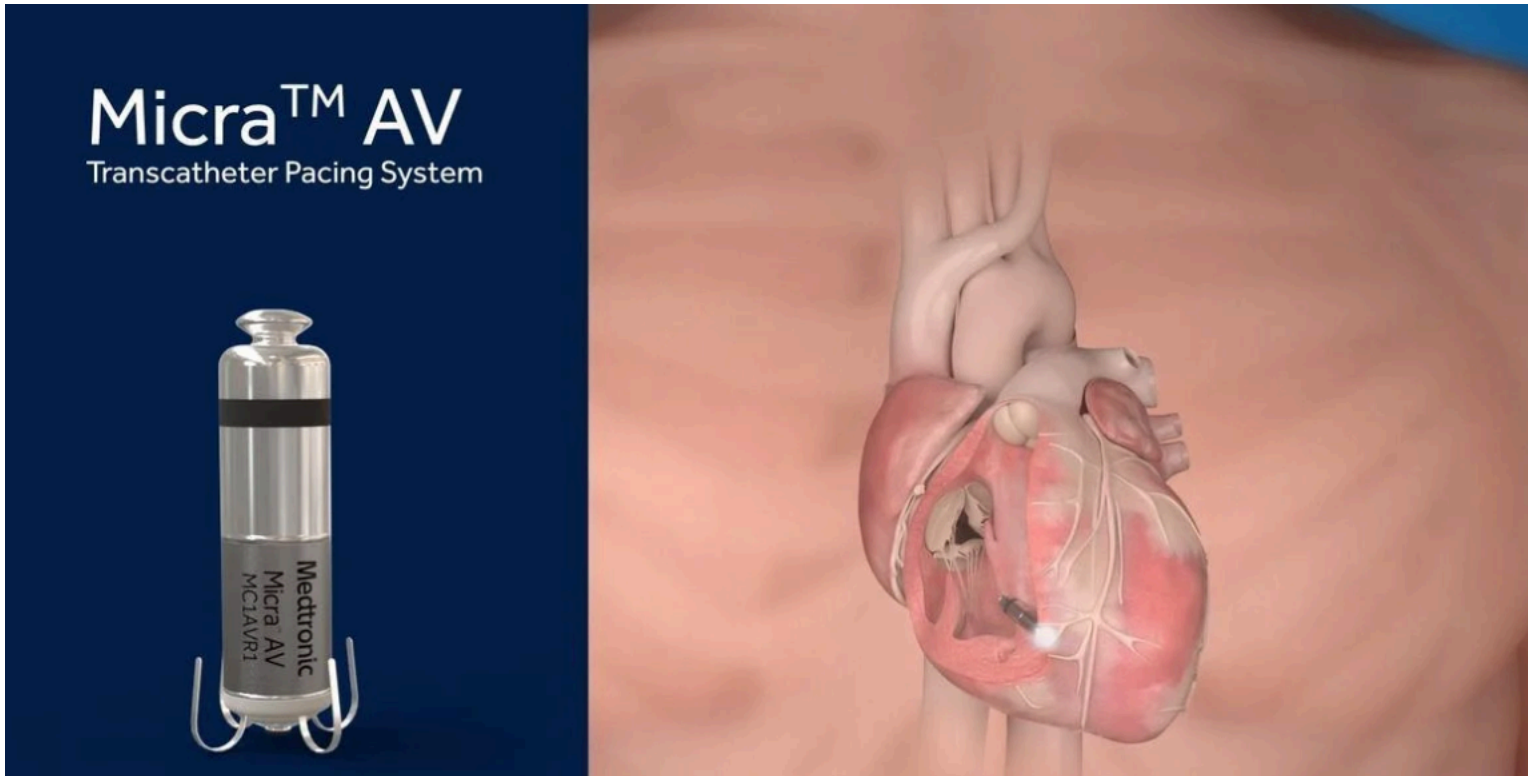
JOURNAL OF THE AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY  
© 2020 THE AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY FOUNDATION.  
PUBLISHED BY ELSEVIER. ALL RIGHTS RESERVED.

VOL. 76, NO. 2, 2020

## Clinical Features and Natural History of *PRKAG2* Variant Cardiac Glycogenosis



## Caso clinico: Sig. G.F. di 16 anni



## Caso clinico: Sig. G.F. di 16 anni

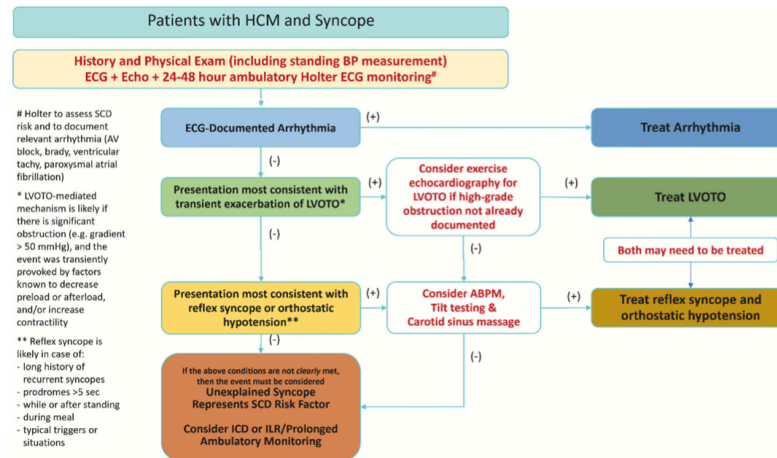
### Visita di Controllo Unit Cardiomiopatie - 24/05/2022

Buon compenso clinico/emodinamico in paziente con cardiomiopatia ipertrofica ad espressione fenotipica lieve da mutazione del gene PRKAG2 (glicogenosi atipica). Portatore di PM per blocchi AV parossistici e storia di sincope. Non recidive sincopali dall'impianto di PM.

Può svolgere una vita regolare compresa una leggera attività fisica aerobica non massimale. Prossimo controllo tra 12 mesi, salvo novità cliniche. Eseguire holter-ECG delle 24h per escludere tachiaritmie. Deve controllare il peso corporeo.



# Valutazione Integrata della Sincope



## Cardiomyopathy Mindset

# SIMPOSIO SINCOPE E CARDIOMIOPATIA IPERTROFICA

**GRAZIE PER L'ATTENZIONE**



[www.gimsi.it](http://www.gimsi.it)

