

Fenotipo duale: *una, l'altra o entrambe le terapie?*



Università
degli Studi
della Campania
Luigi Vanvitelli



Vincenzo Russo MD PhD MMSc FAIAC FISC
*Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali
Università degli studi della Campania "Luigi Vanvitelli"
Unità Diagnostica Aritmologica e Sincope, Ospedale Monaldi, Napoli*



Sincope: *Valutazione iniziale*



The initial evaluation is able to define the cause of syncope in **23–50%** of patients

Sincope: Dalla classificazione...

Reflex (neurally-mediated) syncope

Vasovagal:

- mediated by emotional distress: fear, pain, instrumentation, blood phobia
- mediated by orthostatic stress

Situational:

- cough, sneeze
- gastrointestinal stimulation (swallow, defaecation, visceral pain)
- micturition (post-micturition)
- post-exercise
- post-prandial
- others (e.g., laugh, brass instrument playing, weightlifting)

Carotid sinus syncope

Atypical forms (without apparent triggers and/or atypical presentation)

Syncope due to orthostatic hypotension

Primary autonomic failure:

- pure autonomic failure, multiple system atrophy, Parkinson's disease with autonomic failure, Lewy body dementia

Secondary autonomic failure:

- diabetes, amyloidosis, uraemia, spinal cord injuries

Drug-induced orthostatic hypotension:

- alcohol, vasodilators, diuretics, phenotiazines, antidepressants

Volume depletion:

- haemorrhage, diarrhoea, vomiting, etc

Cardiac syncope (cardiovascular)

Arrhythmia as primary cause:

Bradycardia:

- sinus node dysfunction (including bradycardia/tachycardia syndrome)
- atrioventricular conduction system disease
- implanted device malfunction,

Tachycardia:

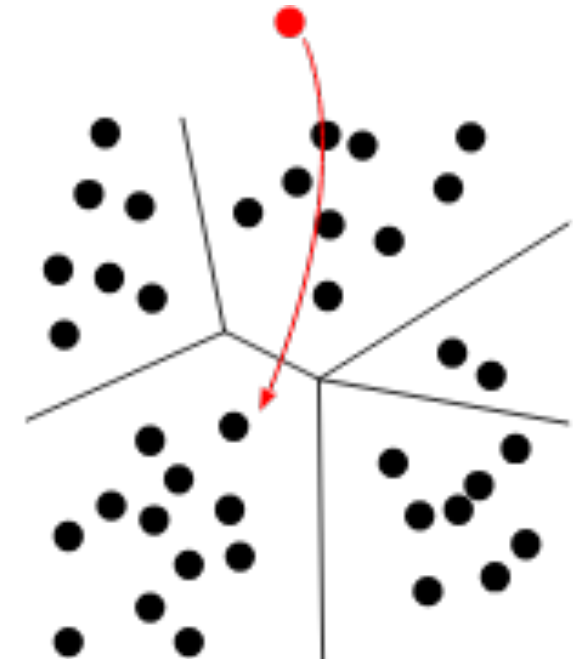
- supraventricular
- ventricular (idiopathic, secondary to structural heart disease or to channelopathies)

Drug induced bradycardia and tachyarrhythmias

Structural disease:

Cardiac: cardiac valvular disease, acute myocardial infarction/ischaemia, hypertrophic cardiomyopathy, cardiac masses (atrial myxoma, tumors, etc), pericardial disease/tamponade, congenital anomalies of coronary arteries, prosthetic valves dysfunction

Others: pulmonary embolus, acute aortic dissection, pulmonary hypertension



MODELLI DI SUCCESSO

CAMBIARE UN PARADIGMA



FENOTIPO: IL SIGNIFICATO DELLA PAROLA

ETIMOLOGIA

φαίνω (*phaínō*)

= apparire, mostrarsi,
rendere visibile

+

τύπος (*týpos*)

= forma, modello,
impronta, schema

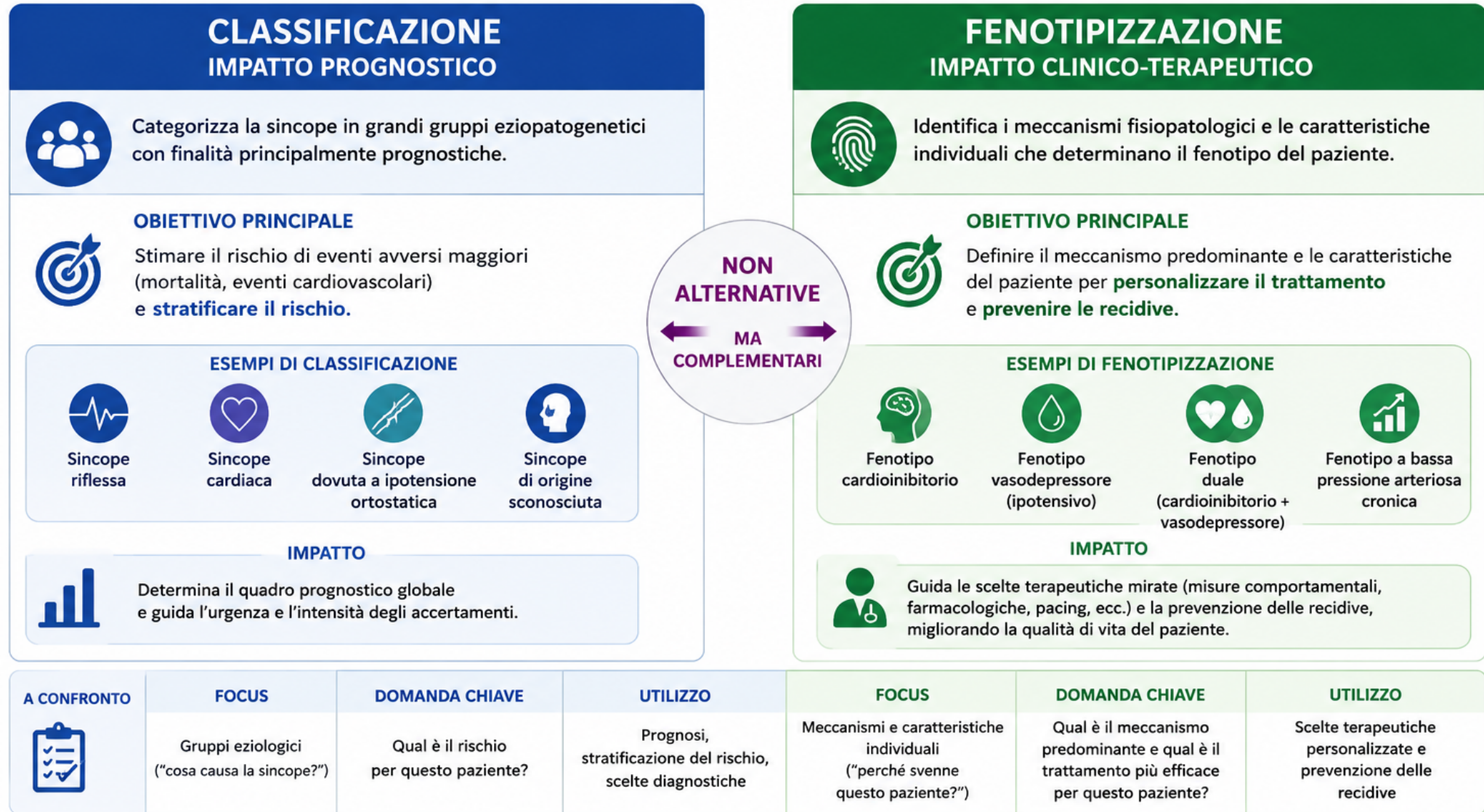


FENOTIPO = “*la forma osservabile*”

Insieme delle caratteristiche osservabili di un individuo,
risultanti dall'interazione tra patrimonio genetico (genotipo) e fattori ambientali.

SINCOPE: CLASSIFICAZIONE vs FENOTIPIZZAZIONE

Due approcci complementari con obiettivi diversi



MESSAGGIO CHIAVE

La classificazione ci dice quanto è grave la sincope. La fenotipizzazione ci dice come trattare il paziente.

INSIEME, PER UNA GESTIONE COMPLETA E PERSONALIZZATA DEL PAZIENTE CON SINCOPE.



Caso Clinico

- ✓ Maschio 56 anni
- ✓ Conducente autobus
- ✓ Assenza di comorbidità
- ✓ 3 episodi di perdita di coscienza con prodromi tipici (uno post-minzionale, due ortostatismo prolungato in estate)

Approccio classico «tipo classificativo»



VVS is highly probable if syncope is precipitated by pain, fear, or standing, and is associated with typical progressive prodrome (pallor, sweating, and/or nausea). ^{8,13–17}	I	C
Situational reflex syncope is highly probable if syncope occurs during or immediately after specific triggers, listed in Table 3. ^{8,13–17}	I	C

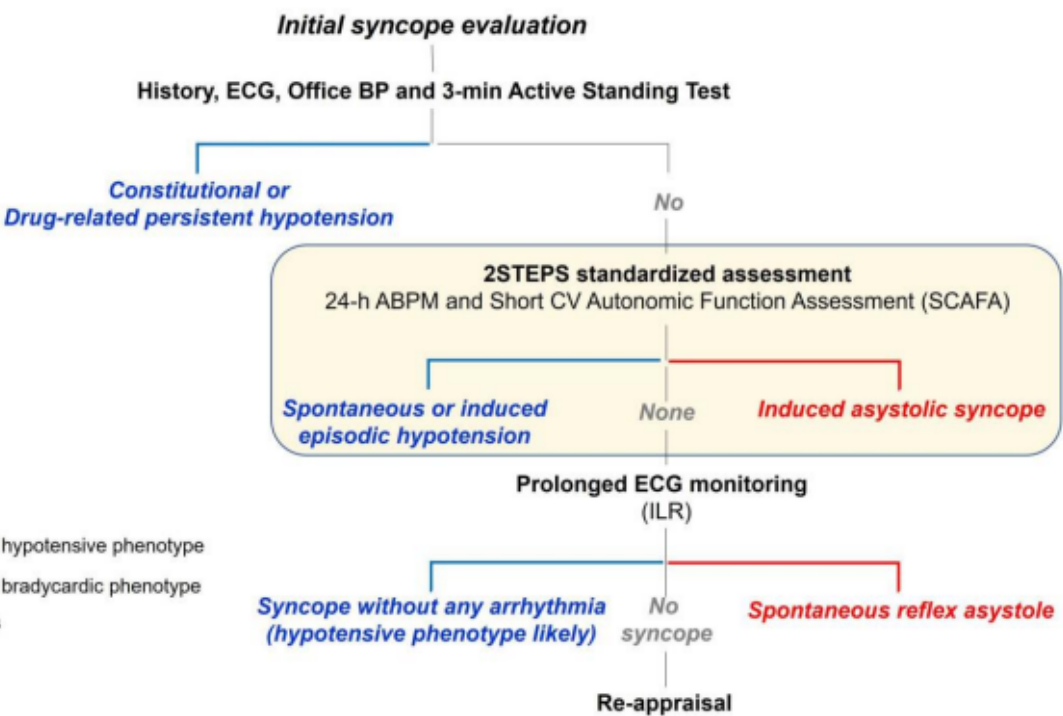
Dopo valutazione clinica iniziale
(Visita, ECG, PA clino/orto)

Classificato

SINCOPE RIFLESSA NEUROMEDIATA E SINCOPE SITUAZIONALE

Mechanism of syncope: role of ambulatory blood pressure monitoring and cardiovascular autonomic function assessment

Antonella Groppelli ^{1,†}, Vincenzo Russo ^{2,†}, Erika Parente ², Angelo Comune², Frederik J. de Lange³, Giulia Rivasi ⁴, Martina Rafanelli⁴, Jean Claude Deharo⁵, Jaume Francisco-Pascual ⁶, Roberto Maggi ⁷, Artur Fedorowski^{8,9}, Andrea Ungar⁴, Gianfranco Parati ^{1,10}, and Michele Brignole ^{1,*}



The standardized 2STEPS protocol offers an easy-to-perform and time-saving diagnostic work-up allowing identification of the haemodynamic mechanism of loss of consciousness in 89% patients with autonomic syncope.

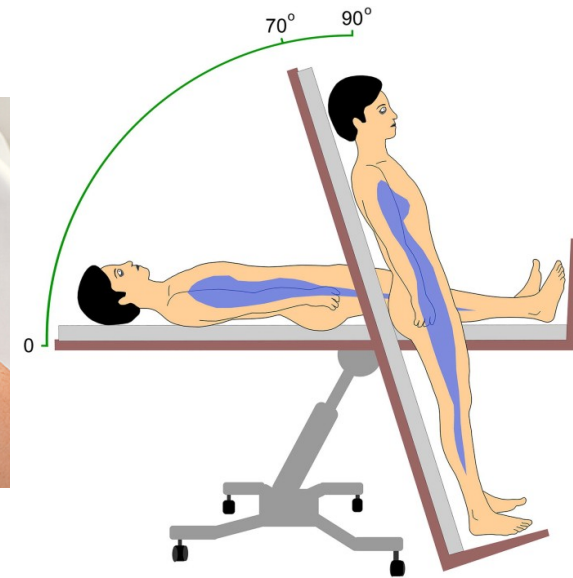
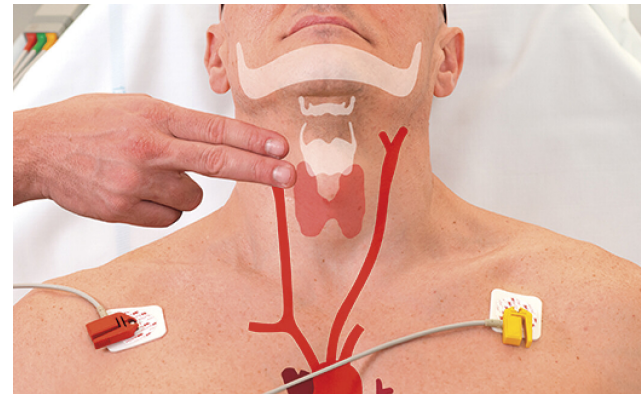
This protocol provides the necessary background for a personalized mechanism-specific therapy

Syncope: *Two-Step protocol*

24H ABPM



Short Cardiovascular Autonomic Function Assessment (SCAFA)



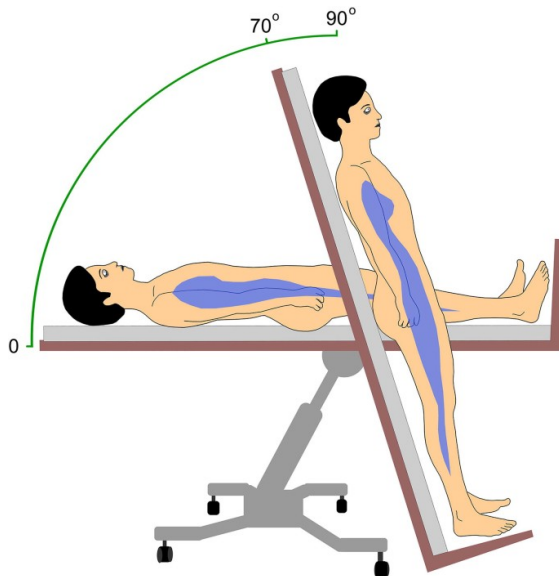
CSM
(pts >40 years)

HUTT

Syncope: *Two-Step protocol*



—————→
Fenotipo Ipotensivo



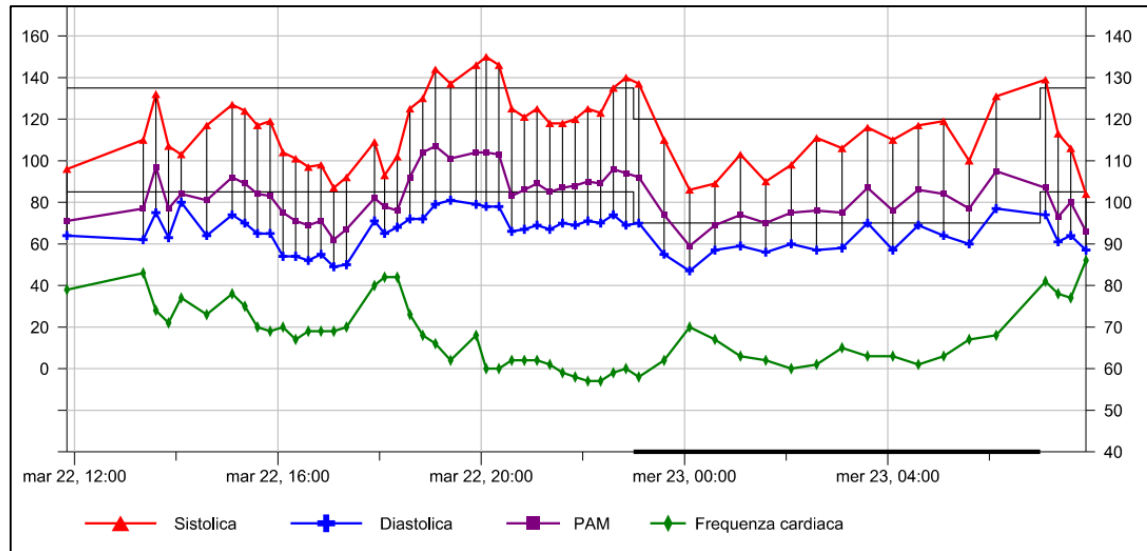
—————→
**Fenotipo Ipotensivo
(sincope vasodepressiva o mista)**

—————→
**Fenotipo Bradicardico
(sincope cardioinibitoria)**

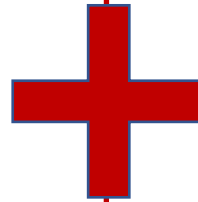
Fenotipo Duale: esempio 1

Fenotipo Ipotensivo

24H ABPM

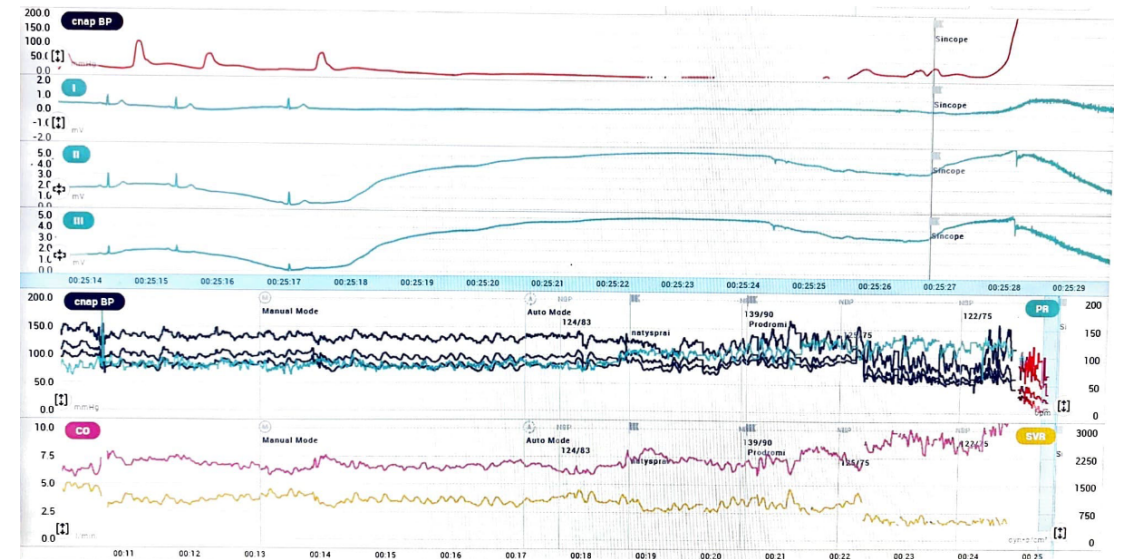


1 PAS diurna ≤ 90 mmHg
3 PAS diurna ≤ 100 mmHg



Fenotipo Bradicardico

Tilt Test

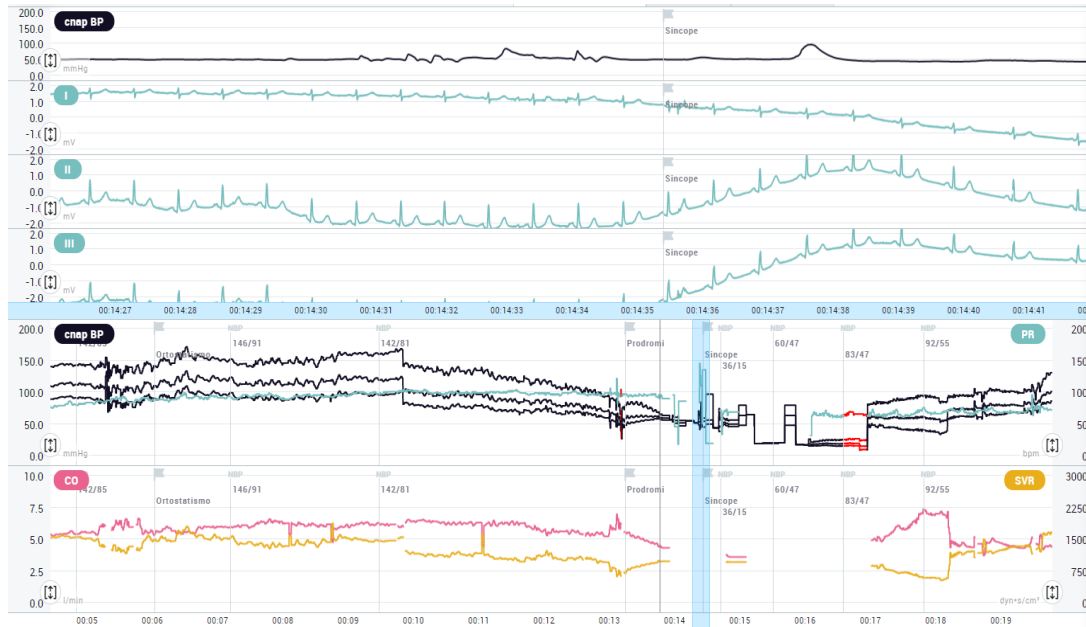


Asistolia > 3 secondi

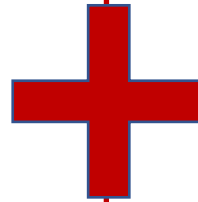
Fenotipo Duale: esempio 2

Fenotipo Ipotensivo

Tilt Test

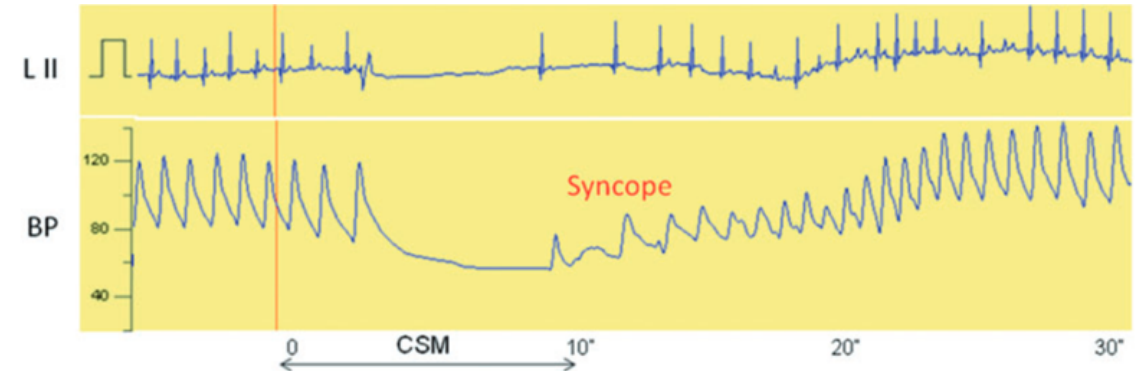


Sincope Vasodepressiva o Mista



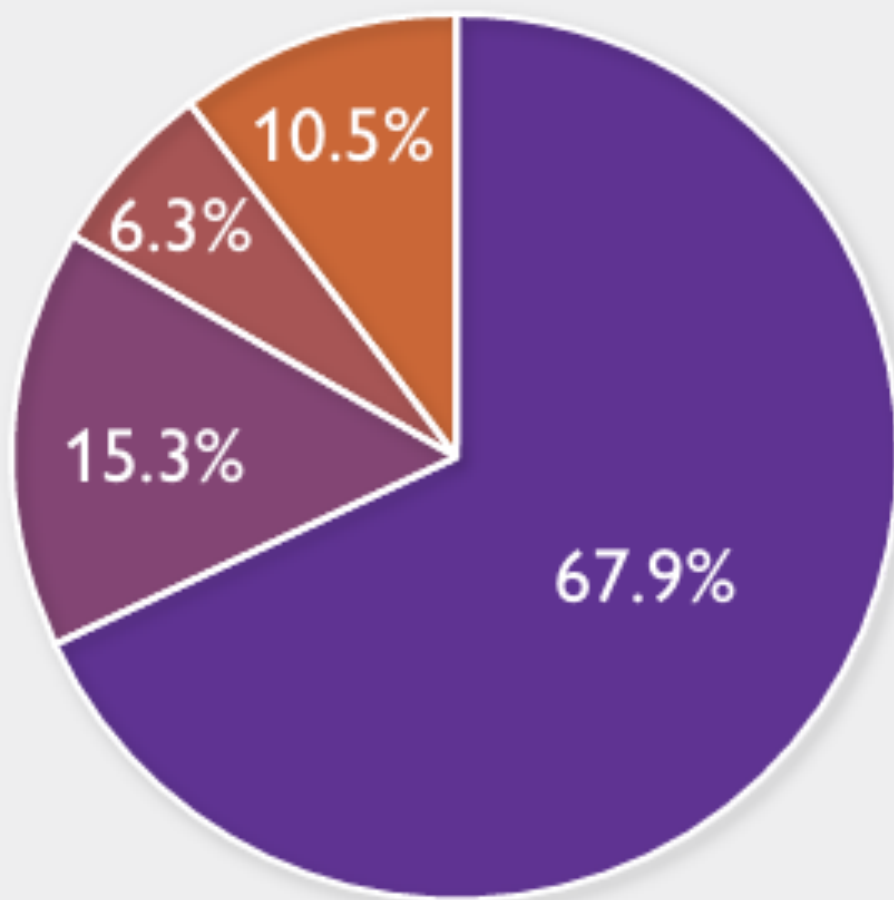
Fenotipo Bradicardico

CSM



Asistolia > 3 secondi

Phenotypes in 333 patients (%)



● Hypotensive ● Bradycardic
● Dual ● Unknown



ESC

European Society
of Cardiology

European Heart Journal (2025) 46, 827–835
<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehae907>

CLINICAL RESEARCH

Arrhythmias

Mechanism of syncope: role of ambulatory blood pressure monitoring and cardiovascular autonomic function assessment

Antonella Groppelli ^{1,†}, Vincenzo Russo ^{2,†}, Erika Parente ², Angelo Comune², Frederik J. de Lange³, Giulia Rivasi ⁴, Martina Rafanelli⁴, Jean Claude Deharo⁵, Jaime Francisco-Pascual ⁶, Roberto Maggi ⁷, Artur Fedorowski^{8,9}, Andrea Ungar⁴, Gianfranco Parati ^{1,10}, and Michele Brignole ^{1,*}

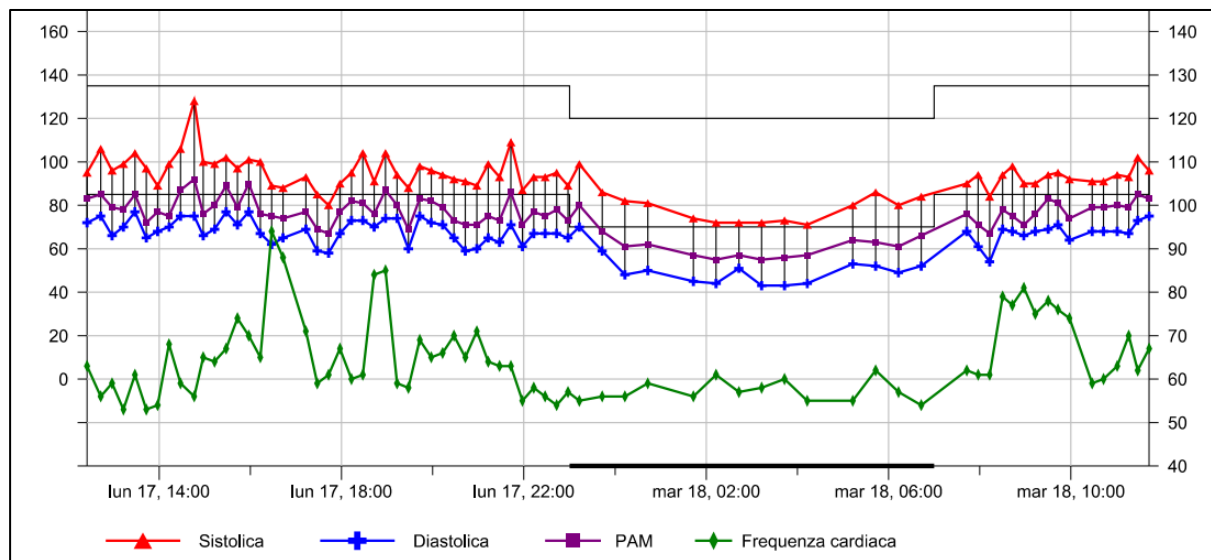


Caso Clinico

- ✓ Maschio 60 anni
- ✓ Ipertensione arteriosa (sartano/
diuretico)
- ✓ IPB (alfa litico)
- ✓ 4 episodi di perdita di coscienza di cui
3 con prodromi tipici ed 1 episodio da
seduto senza prodromi.

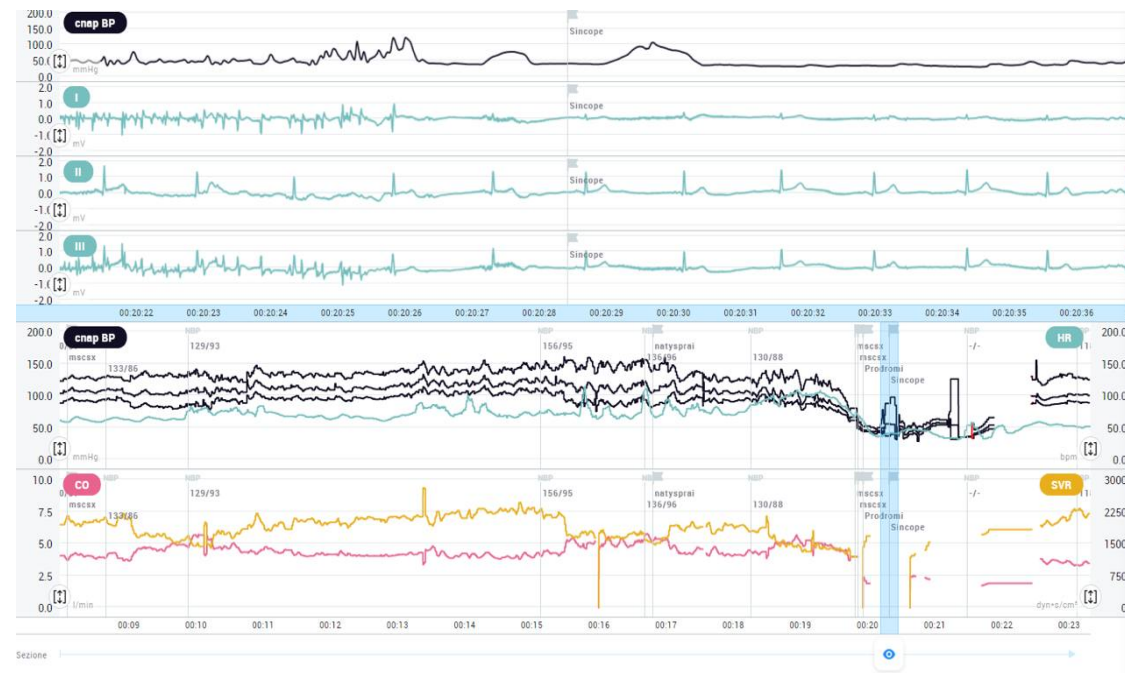
Caso Clinico: *Two-Step protocol*

24H ABPM



Ipotensione da Farmaco

Tilt Test



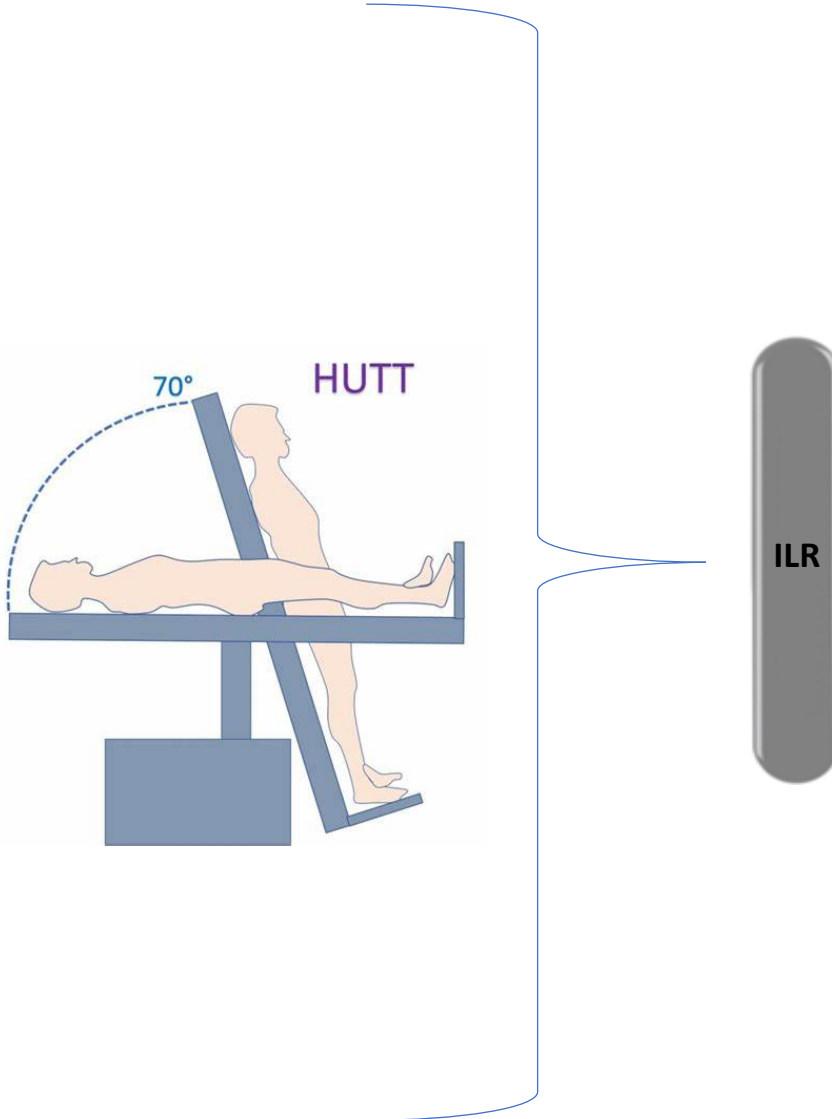
Sincope Mista



Caso Clinico

- ✓ Maschio 60 anni
- ✓ Ipertensione arteriosa (sartano/diuretico)
- ✓ IPB (alfa litico)
- ✓ 4 episodi di perdita di coscienza di cui 3 con prodromi tipici ed 1 episodio da seduto senza prodromi.

Caso Clinico: *Terzo Step*



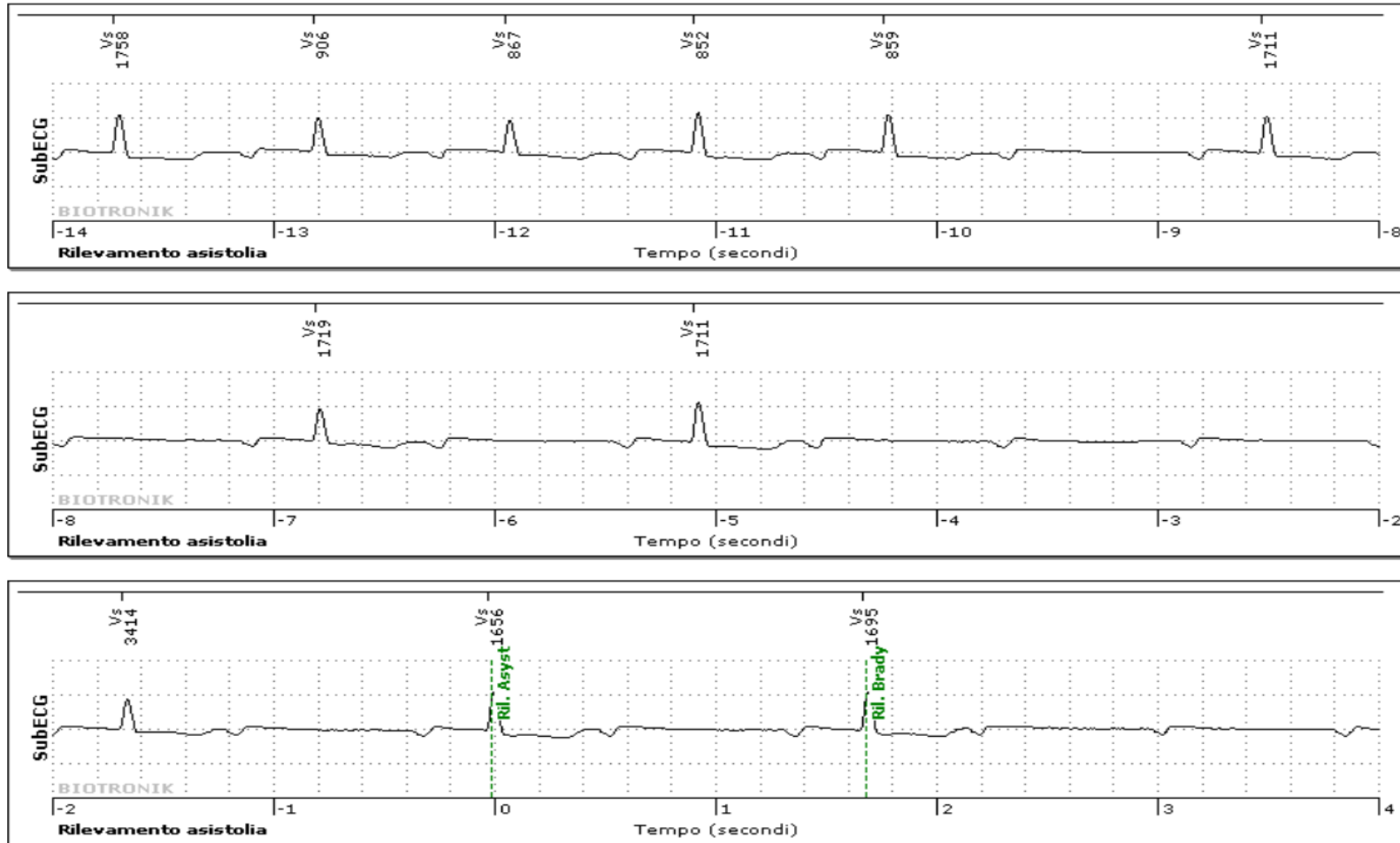
Class I level A

High-risk criteria

- No prodromes
- Sitting position

Class IIa level B

Patients with suspected or certain reflex syncope presenting with frequent or severe syncopal episodes

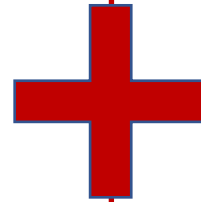
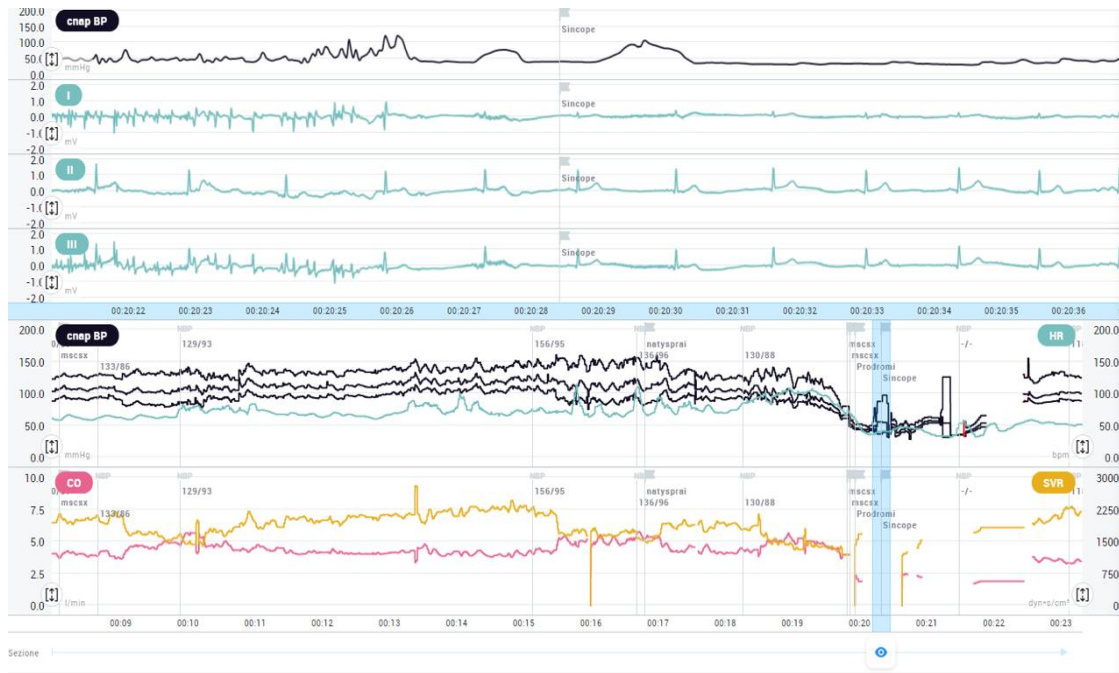


Blocchi atrioventricolari di 3-6 secondi

Fenotipo Duale: esempio 3

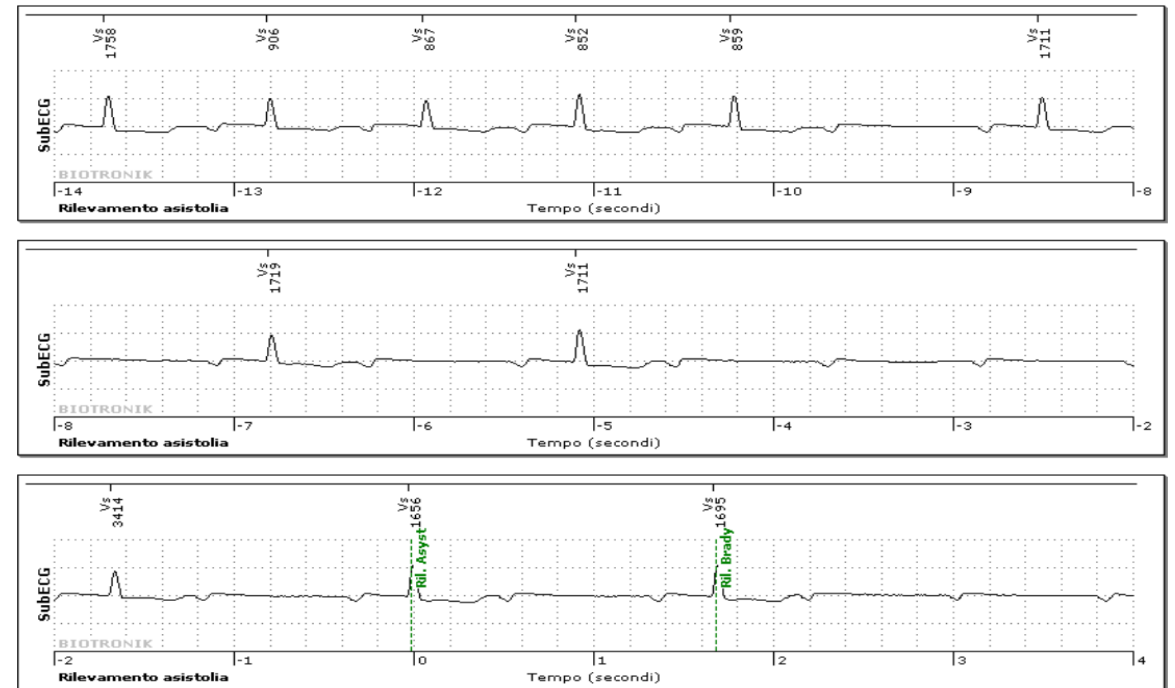
Fenotipo Ipotensivo

24H ABPM HUTT



Fenotipo Bradicardico

Loop Recorder



TERAPIA NEL FENOTIPO MISTO DELLA SINCOPE

Strategia terapeutica guidata dalla magnitudine dei fenotipi: ipotensivo e cardioinibitorio



FENOTIPO IPOTENSIVO (vasodepressore)

Riflette la tendenza del paziente a sviluppare ipotensione marcata durante lo stress ortostatico

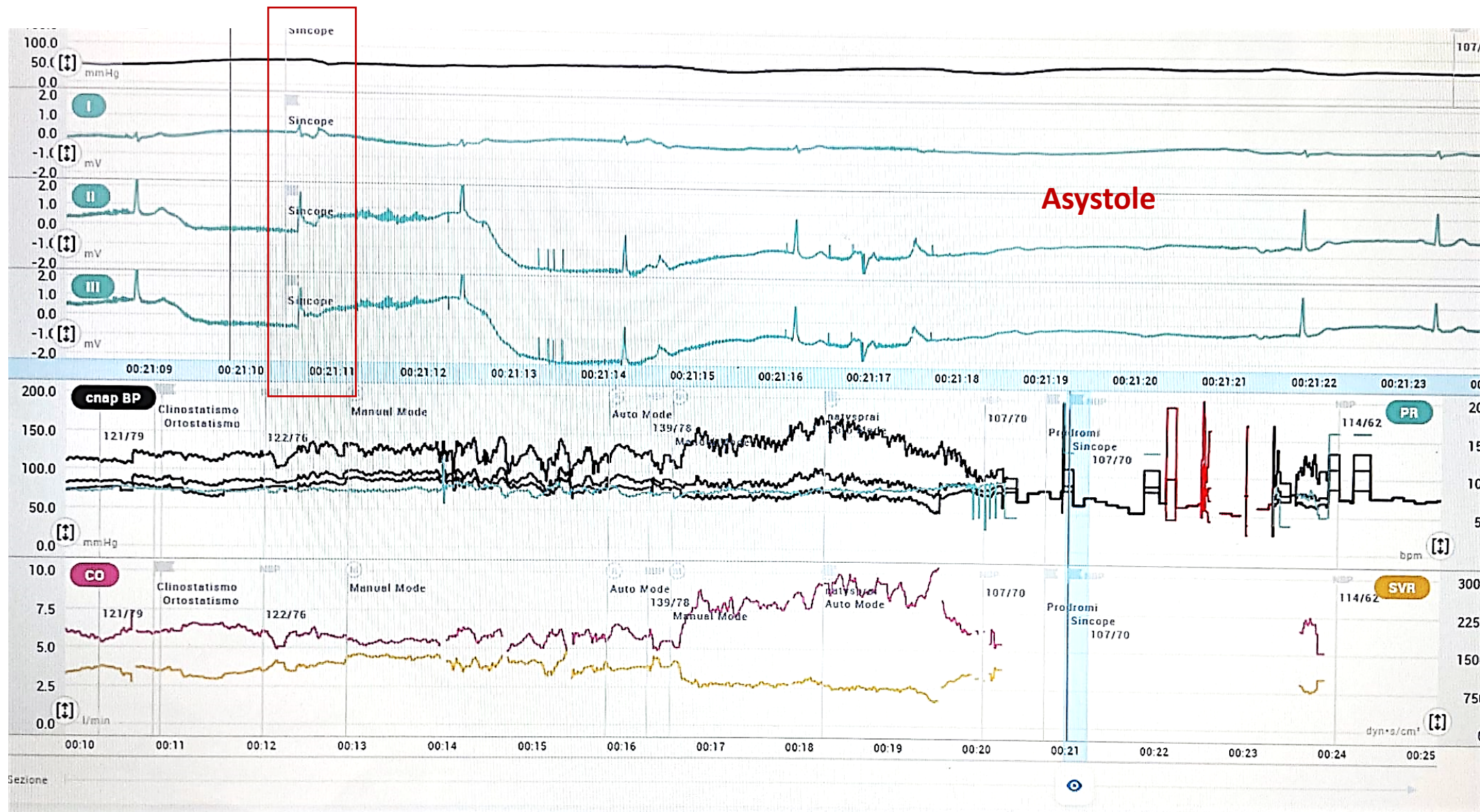
FENOTIPO MISTO



FENOTIPO CARDIOINIBITORIO

Riflette la tendenza del paziente a sviluppare bradicardia/asistolia durante lo stress ortostatico

STRATEGIA TERAPEUTICA IN BASE ALLA MAGNITUDINE DEI FENOTIPI



BOX 1 TERAPIA DEL FENOTIPO IPOTENSIVO



OBIETTIVO: Aumentare la PAS media delle 24 ore e prevenire i cali pressori evidenziati dall'ABPM

INTERVENTI E TARGET



1. IPOTENSIONE CORRELATA A FARMACI

Nei pazienti con ipotensione correlata a farmaci, **deprescribing** mirato per raggiungere:



TARGET ASSOLUTO

PAS ≥ 134 mmHg
(media 24-h ABPM)

E/O



INCREMENTO TARGET

Aumento PAS
 ≥ 12 mmHg
(media 24-h ABPM)



La PAS non deve superare 140 mmHg, ma valori < 160 mmHg possono essere accettabili nei pazienti anziani e fragili. Spesso è necessaria la sospensione piuttosto che la riduzione del dosaggio per raggiungere il target richiesto.



2. IPOTENSIONE NON CORRELATA A FARMACI O IPOTENSIONE COSTITUZIONALE

Nei pazienti con ipotensione non correlata a farmaci o ipotensione costituzionale, l'uso di:

- indumenti elastici a compressione degli arti inferiori
- fludrocortisone 0,1–0,2 mg/die (mattina)
- midodrina 2,5–10 mg 2–3 volte/die

prescritti singolarmente o in combinazione, **mirati** a raggiungere:



TARGET ASSOLUTO

PAS ≥ 116 mmHg
(media 24-h ABPM)

E/O



INCREMENTO TARGET

Aumento PAS
 ≥ 9 mmHg
(media 24-h ABPM)



PRINCIPIO CHIAVE: Il trattamento del fenotipo ipotensivo deve essere personalizzato e guidato dai valori di PAS media delle 24 ore rilevati con ABPM, con l'obiettivo di stabilizzare la pressione arteriosa e prevenire i cali pressori.

BOX 2 TERAPIA DEL FENOTIPO BRADICARDICO



OBIETTIVO: Prevenire gli episodi asistolici

INTERVENTI E TARGET



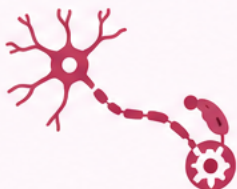
1 **STIMOLAZIONE CARDIACA BI-CAMERALE
CON RATE RESPONSE ADATTIVO
(CLS probabilmente il più ottimale)**

Nei pazienti con sincope asistolica spontanea
o indotta di età **>40** anni.



TARGET

Prevenire recidive di sincope
asistolica mediante pacing
fisiologico e adattamento dinamico
alla risposta autonoma.



2 **CARDIONEUROABLAZIONE DEI GANGLI
PARASIMPATICI CARDIACI**

Per prevenire la sincope asistolica indotta
dal vago nei pazienti di età **<40** anni.



TARGET

Eliminare/attenuare le risposte vagali
esagerate responsabili di asistolia
e sincope.



3 **TEOFILLINA**
300 mg due volte al giorno (da personalizzare
fino alla dose massima tollerata nell'intervallo
100 mg due volte al giorno – 300 mg tre volte
al giorno).

Da considerare nei pazienti con blocco AV
parossistico idiopatico (forme a bassa adenosina).



TARGET

Ridurre la frequenza degli episodi
di blocco AV parossistico e prevenire
la sincope mediante incremento
del tono simpatico e riduzione
della modulazione vagale.

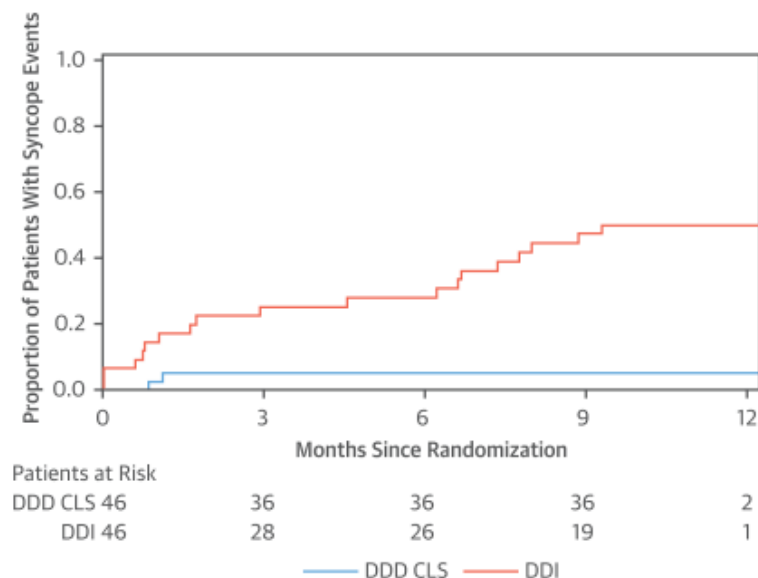


PRINCIPIO CHIAVE: La scelta terapeutica deve essere personalizzata in base all'età del paziente, al meccanismo prevalente e al profilo di rischio/beneficio, con l'obiettivo primario di prevenire gli episodi asistolici e migliorare la qualità di vita.

Soglia di età aggiornata:
>40 anni per pacing,
<40 anni per CNA.

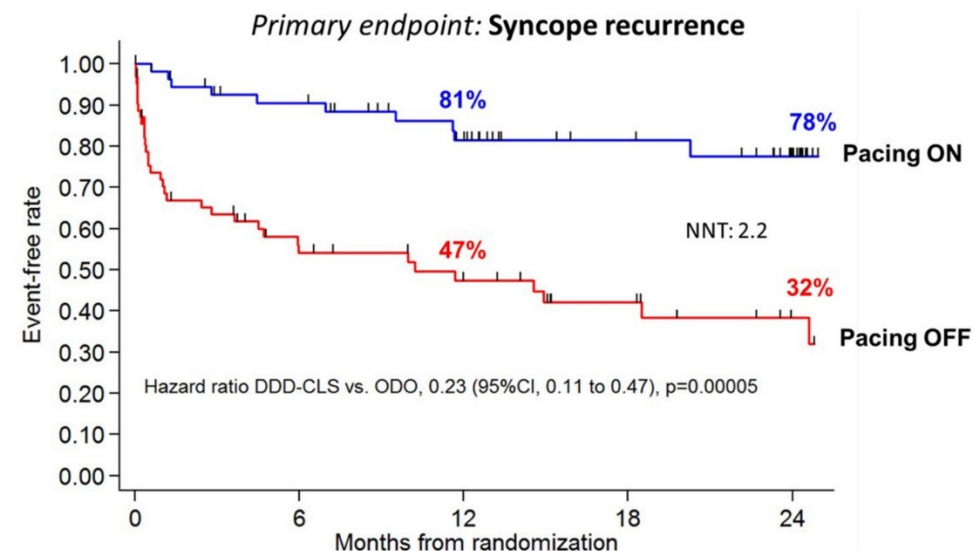
Dual-Chamber Pacing With Closed Loop Stimulation in Recurrent Reflex Vasovagal Syncope

The SPAIN Study



Pacing mode had a strong effect in favor of DDD-CLS, with a relative risk reduction of 89%, odds ratio: 0.11 (95% CI: 0.03 to 0.37; $p < 0.0001$)

Cardiac pacing in severe recurrent reflex syncope and tilt-induced asystole



The relative and absolute risk reduction at 2 years was 77% and 46%. The number needed to treat was 2.2

RECIDIVA DI SINCOPE NONOSTANTE PACEMAKER:

EVIDENZE DAGLI STUDI RANDOMIZZATI PRINCIPALI



MESSAGGIO CHIAVE:

Il pacemaker riduce drasticamente le recidive sincopali, ma non le elimina completamente.
Una quota di pazienti continua a svenire, verosimilmente per persistenza della componente ipotensiva (vasodepressiva).

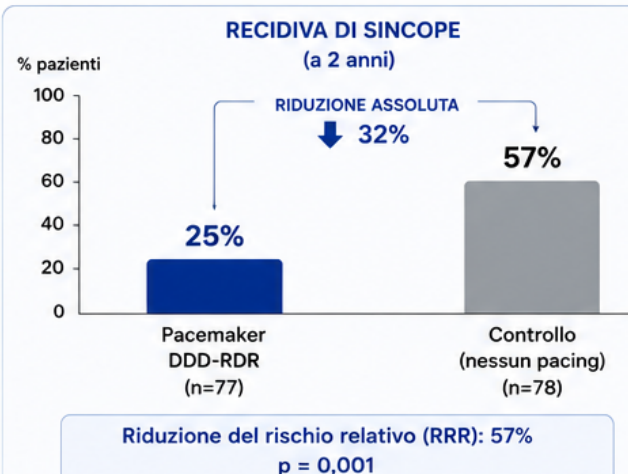
PERCENTUALE DI RECIDIVA DI SINCOPE NEI PAZIENTI TRATTATI CON PACEMAKER



ISSUE-3 TRIAL

(Circulation 2012)

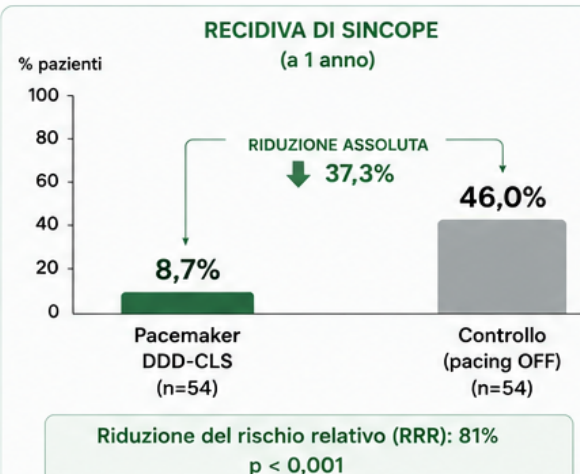
Pazienti ≥ 40 anni con sincope riflessa e documentata asistolia spontanea



SPAIN STUDY

(Europace 2017)

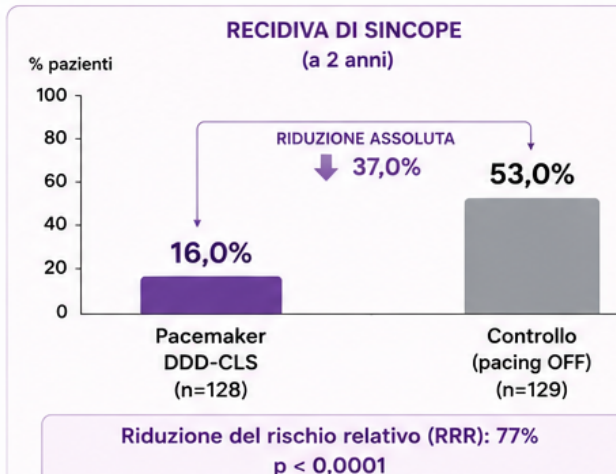
Pazienti ≥ 40 anni con sincope riflessa e cardioinibizione documentata



BIOSync CLS TRIAL

(Eur Heart J 2021)

Pazienti ≥ 40 anni con sincope riflessa e asistolia spontanea/indotta



INTERPRETAZIONE FISIOPATOLOGICA

Nonostante la correzione della componente cardioinibitoria (asistolia) mediante pacing, una quota di pazienti continua a presentare episodi sincopali per persistenza della componente ipotensiva (vasodepressiva).



EVIDENZA DEL FENOTIPO DUALE

I dati dei trial dimostrano che cardioinibizione e ipotensione sono due fenotipi distinti ma complementari, che richiedono strategie terapeutiche differenti e spesso combinate.



RIASSUNTO

Nei principali studi randomizzati, la percentuale di pazienti che continua a svenire nonostante il pacemaker varia tra ~9% e ~25% a 1-2 anni, confermando che il pacing tratta la componente cardioinibitoria, ma non previene gli episodi determinati dalla componente ipotensiva.

RECIDIVA NONOSTANTE PACING

~ 9% – 25%
A 1-2 ANNI



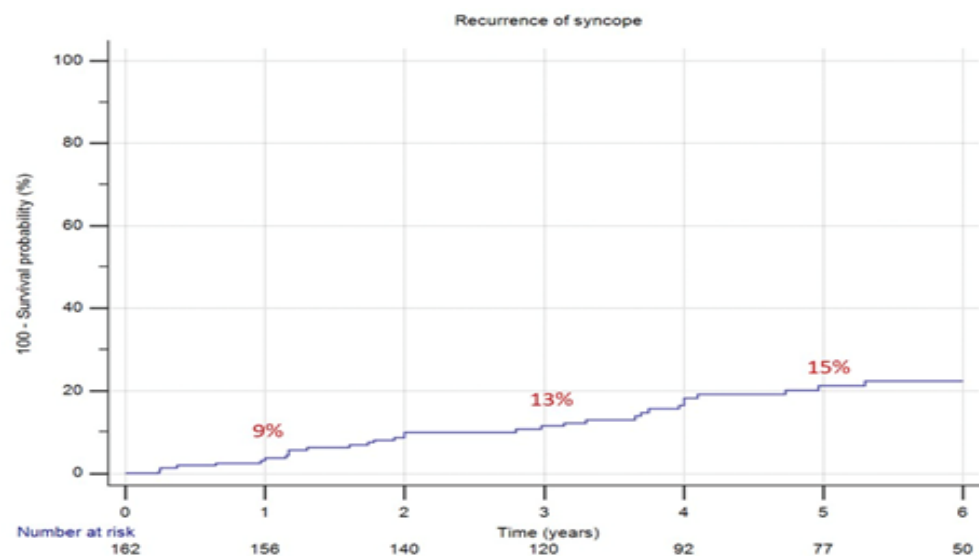
LETTERS

RESEARCH LETTER

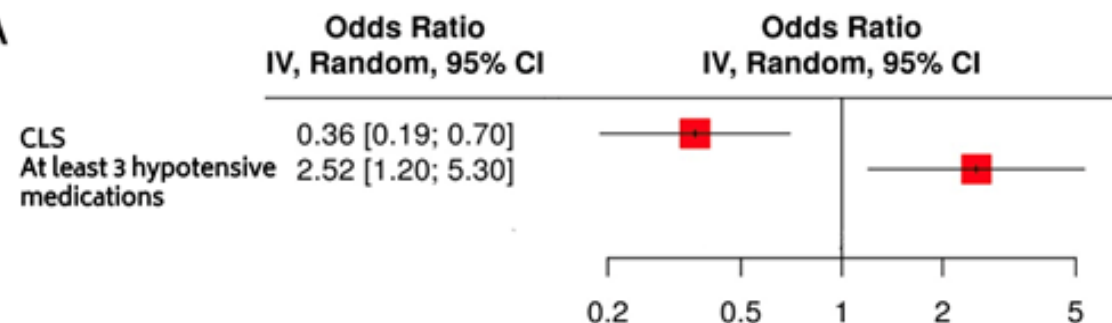
Syncopal Recurrence in Patients Treated With Dual Chamber Pacemaker for Reflex Syncope With Asystole



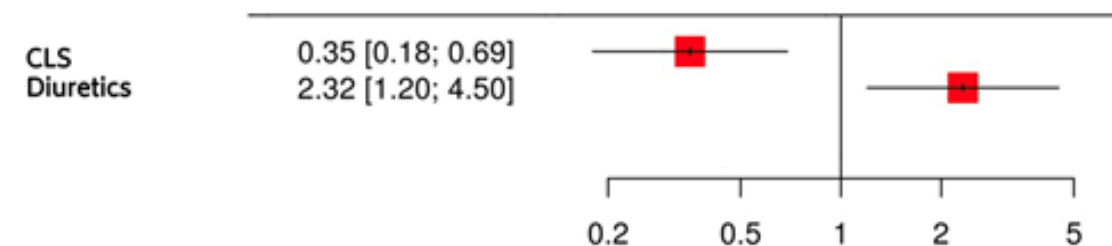
Vincenzo Russo, MD, PhD,^a Angelo Comune, MD,^a Pietro Palmisano, MD,^b Teresa Strisciuglio, MD,^c Gianmarco Arabia, MD, PhD,^{d,e} Giovanni Coluccia, MD,^b Antonio Rapacciuolo, MD, PhD,^c Angelica Cersosimo, MD,^e Gerardo Nigro, MD, PhD,^a Michele Brignole, MD^f



A



B

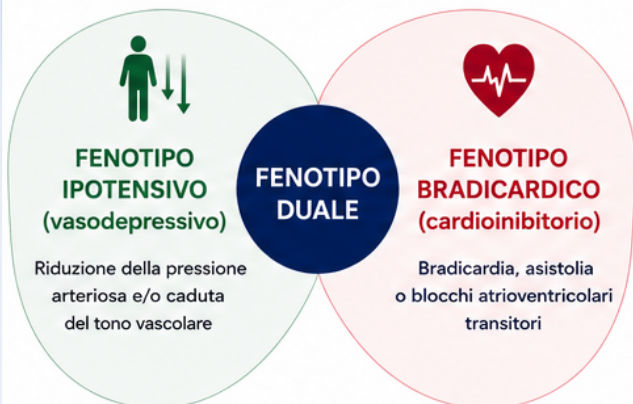


FENOTIPO DUALE NEL PAZIENTE CON SINCOPE

Due meccanismi, un solo paziente, una strategia terapeutica integrata

1. COSA È IL FENOTIPO DUALE?

La sincope riflessa è il risultato dell'interazione di due fenotipi distinti ma complementari che possono essere presenti nello stesso paziente e in diversa magnitudine.



PREVALENZA



Il fenotipo duale è presente in una quota significativa ma non maggioritaria di pazienti con sincope riflessa.

~15%

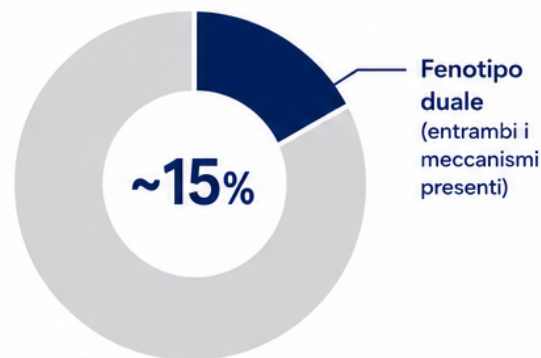
dei pazienti con sincope riflessa presenta entrambi i fenotipi.



Il predominio può essere: **ipotensivo** • **bradicardico** • **misto**

2. QUANTO È FREQUENTE?

STUDI EVIDENZIANO CHE IL FENOTIPO DUALE È PRESENTE IN CIRCA IL 15% DEI PAZIENTI CON SINCOPE RIFLESSA



Il pacing elimina la componente asistolica, ma non tutte le sincope: nei trial principali, il 9–25% dei pazienti continua a svenire nonostante il pacemaker, a conferma della persistenza della componente ipotensiva.



PERCHÉ È IMPORTANTE RICONOSCERLO?

Perché se trattiamo solo uno dei due meccanismi, la sincope può comunque recidivare. Riconoscere il fenotipo dominante permette una terapia mirata ed efficace.

3. COME SI TRATTA?

La terapia deve essere personalizzata in base a quale fenotipo è prevalente nel singolo paziente.



TRATTAMENTO DEL FENOTIPO IPOTENSIVO

Obiettivo: aumentare la PA media nelle 24h e prevenire i cali pressori

- Correzione farmaci ipotensivanti (deprescribing)
- Misure non farmacologiche (idrat., sale, calze elastiche, manovre fisiche)
- Farmaci:
 - Fludrocortisone 0,1–0,2 mg/die
 - Midodrina 2,5–10 mg 2–3 volte/die

Target: ↑ PAS media 24h (≥116 mmHg o +9 mmHg) o secondo magnitudine



TRATTAMENTO DEL FENOTIPO BRADICARDICO

Obiettivo: prevenire episodi asistolici

- Pacemaker bicamerale con rate response adattivo (CLS) – soprattutto >60 anni
- Cardioneuroablazione dei gangli parasimpatici – soprattutto <60 anni
- Teofillina 300 mg 2 volte/die (fino a 100 mg 2–3 volte/die se necessario) in selezionati con BAV parossistico idiopatico



SPESSE SERVE IL TRATTAMENTO COMBINATO

per controllare entrambi i meccanismi e ridurre realmente le recidive.



MESSAGGIO CHIAVE

La sincope non è una malattia unica, ma il risultato dell'interazione di due fenotipi. Riconoscere e trattare entrambi – **ipotensivo** e **bradicardico** – è la chiave per prevenire le recidive e migliorare la qualità di vita del paziente.

Grazie per l'attenzione

vincenzo.russo@unicampania.it

sincopemonaldi@gmail.com



... Io scuso tutti coloro ai quali la vista di Napoli fa perdere i sensi...

J.W. Goethe