



## **Il Tilt Table Test nella Sincope da Tosse**

Chiara Stefania Marinoni Vacacela, Roberto Mereu, Alessandro Di Toro, Tiziano Perrone

*Clinica Medica II, Università degli Studi di Pavia, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia, Italia*

---

### ***Il Tilt Table Test nella sincope da tosse***

La tosse è raramente causa di sincope e il ruolo del Tilt Test nella sua diagnosi ancora non è stato chiarito. Lo scopo di questo studio è stato quello di descrivere le risposte emodinamiche indotte dal Tilt Table Test (TTT) e l'incidenza di sincopi secondaria a tosse durante il Tilt Table Test stesso in una piccola coorte di paziente. Al fine di identificare i pazienti suscettibili a sincope da tosse è stata eseguita un'analisi retrospettiva su 5133 Tilt Test disponibili. È stato identificato un totale di 9 pazienti (maschi con età compresa tra i 37 e 65 anni) con anamnesi positiva per sincope da tosse e 12 pazienti posti come gruppo controllo presentanti sincopi non dipendenti da accessi di tosse. Su questi abbiamo eseguito TTT secondo il protocollo italiano e modificato, con l'aggiunta di colpi di tosse eseguiti su richiesta in 3 occasioni, così da riprodurre la perdita di coscienza o i sintomi prodromici durante l'esame. Presentiamo i risultati preliminari di questo studio ancora in fase di svolgimento, risultati che appaiono in accordo i dati presenti in letteratura attualmente.

### ***Head-up Tilt Test in patients with cough syncope***

Coughing is a rare cause of syncope and the role of Tilt Table Test is not clear yet. The aim of this study was to describe the head-up tilt-test (TTT) and the occurrence of syncope with coughing during TTT in a small cohort of patients. A total of 5133 TTT were retrospectively analyzed to identify patients with cough syncope. A total of 9 patients (Male, age  $51 \pm 14$  years) with cough syncope were identified. Patients with cough syncope were compared to 12 age-matched control patients with syncope unrelated to coughing. Patients were made to cough on 3 separate occasions in an attempt to reproduce typical clinical symptoms on TTT. We present here the preliminary results of this ongoing study, as a confirm of dates described in literature.

---

## **Introduzione**

La sincope da tosse è una rara condizione caratterizzata da transitoria perdita di coscienza a seguito di un colpo o di un accesso di tosse [1]. I pazienti suscettibili a questo gruppo di pazienti vengono abitualmente studiati con Tilt Table Test, ma il ruolo diagnostico di questo esame in questo particolare tipo di sincope non è stato ancora studiato in una larga coorte di pazienti.

## Scopo del lavoro

Lo scopo di questo studio è stato quello di indagare le modificazioni emodinamiche in risposta alla tosse durante l'esecuzione di un Tilt Table Test in pazienti con anamnesi positiva per sincopi da tosse afferenti all'ambulatorio di Tilt Test tra il 1998 e il 2012.

## Materiali e metodi

Tra il 1998 e il 2012 afferivano all'ambulatorio Tilt Test un totale di 5133 pazienti. Di questi con studio retrospettivo ne furono individuati 9 che presentavano sincope da tosse. In aggiunta è stato arruolato, come gruppo controllo, un totale di 12 pazienti, con caratteristiche omogenee per sesso ed età e con pregressi episodi di perdita di coscienza non associati a tosse, ma con sospetta origine vasovagale. Per i 2 gruppi sono state accuratamente raccolte le informazioni cliniche come anamnesi patologica remota, l'abitudine al fumo e lo stile di vita. Il comitato etico locale ha dato l'autorizzazione per lo studio e ogni paziente ha firmato il consenso informato.

Tutti i pazienti con sincope da tosse sono stati sottoposti a TTT eseguito con protocollo italiano con GNT provocation [2]. I Tilt Table Test si sono svolti con l'assistenza di un infermiere specializzato. Durante l'esame sono stati effettuati monitoraggio elettrocardiografico e monitoraggio pressorio, quest'ultimo eseguito con cuffia digitale (Finometer Pro, FMS, Amsterdam, Netherlands) calibrata grazie ad uno sfigmomanometro convenzionale. La prima fase, della durata di 5 minuti, era preparatoria in posizione supina, seguiva il posizionamento passivo a 60° del paziente sostenuto da una cintura di protezione all'addome e una pedana. Dopo 10 minuti di ortostatismo, sia i pazienti che avevano anamnesi positiva per sincope da tosse che i pazienti del gruppo controllo, venivano fatti tossire vigorosamente, così da riprodurre la situazione domiciliare nella quale si aveva perdita di coscienza. I colpi di tosse venivano ripetuti a distanza di 2 minuti se al primo tentativo non interveniva la perdita di coscienza e una terza volta sempre a distanza di 2 minuti se di nuovo non era intervenuta la sincope. Se, dopo 20 minuti di test, non si presentava sincope, venivano somministrati 0.4 mg di nitroglicerina sublinguale. Infine il Tilt Table Test veniva terminato se dopo 15 minuti dalla somministrazione di nitroglicerina non si presentavano perdite di coscienza. Le risposte al TTT sono state classificate in base ai criteri della nuova classificazione VASIS: pattern di sincope classico (vasovagale), pattern di sincope disautonomica (vasovagale) e pattern da intolleranza ortostatica [3]. Una risposta mista veniva definita da ipotensione seguita da riduzione della frequenza cardiaca <40 bpm; una risposta cardioinibitoria si presentava quando l'ipotensione era seguita da una riduzione della frequenza cardiaca <40 bpm per 10 secondi e/o asistolia della durata di almeno 3 secondi. Infine, una risposta vasodepressiva consisteva in ipotensione seguita da una riduzione della frequenza cardiaca inferiore al 10% del valore precedente la sincope. Tutti i dati nel testo e nelle tabelle sono presentati come media  $\pm$  deviazione standard. Il confronto tra i 2 gruppi è stato effettuato usando un unpaired T student test. Un valore di  $p < 0.05$  è stato considerato statisticamente significativo.

## Risultati

Le caratteristiche antropometriche, demografiche e le abitudini di vita dei 34 pazienti con sincope da tosse e degli 11 pazienti del gruppo controllo sono mostrati nella tabella 1. I pazienti con sincope da

tosse erano maschi, con un'età compresa tra i 37 e i 65 anni. La differenza di età tra i due gruppi in studio non si è dimostrata statisticamente significativa ( $p=0.8$ ). Le condizioni mediche e le terapie assunte contestualmente sono elencate in tabella 2 e tabella 3. Un paziente soffriva di bronchite cronica, uno aveva una diagnosi di sleep apnea e un paziente aveva presentato un singolo episodio di sincope da tosse durante un episodio di bronchiolite virale, il 10% dei pazienti era fumatore.

Nel gruppo controllo si sono verificati i seguenti eventi: 5 (41%) perdite di coscienza complete, di cui 4 con anche i sintomi presincopali, 3 episodi solamente con sintomi prodromici e 3 pazienti non hanno mostrato sintomi di alcun tipo. Nel gruppo di pazienti con sincope da tosse, 4 (44%) hanno presentato episodio di perdita di coscienza completa durante l'accesso di tosse, 3 di questi 4 pazienti hanno presentato, dopo un colpo di tosse di media intensità e prima della perdita di coscienza, anche i sintomi prodromici caratterizzati da stordimento, sensazione di testa leggera e offuscamento della visione, senza completa perdita di coscienza. Mentre 1 paziente ha presentato la sincope senza eventi prodromici. In 5 pazienti la tosse non ha prodotto alcun sintomo. Tutti gli episodi sincopali sono stati di breve durata e con totale ripristino della coscienza dopo pochi istanti. La media del decremento di pressione arteriosa sistolica (SBP) e diastolica (DBP) dopo gli accessi di tosse è stata rispettivamente di  $50\pm 21$  mmHg e  $24\pm 6$  mmHg. Dopo l'evento tussivo il tempo di recupero dei valori di pressione arteriosa ai valori precedenti al colpo di tosse è stato di  $26\pm 19$  secondi. A seguito della tosse c'era un incremento dei valori di frequenza cardiaca di  $7\pm 6$  bpm e non si è evidenziato nessun episodio di bradicardia. Nel gruppo studio, nei pazienti in cui si è avuta perdita di coscienza a seguito della tosse, la media del decremento dei valori di pressione arteriosa sistolica e diastolica è stata rispettivamente  $97\pm 47$  mmHg e  $48\pm 7$  mmHg e l'incremento della frequenza cardiaca è stato di  $15\pm 7$  bpm. Nel sottogruppo di pazienti che hanno manifestato i sintomi prodromici e la perdita di coscienza, la riduzione dei valori di pressione arteriosa è stata per la SBP  $35\pm 6$  mmHg e per la DBP di  $18\pm 9$  mmHg, con un aumento dei valori di frequenza cardiaca di  $11\pm 7$  bpm. Nel gruppo di pazienti che non hanno mostrato né sintomi né perdita di coscienza dopo la tosse la riduzione dei valori di pressione arteriosa è stato di  $18\pm 5$  mmHg per la sistolica e  $8\pm 3$  mmHg per la diastolica, con un aumento della frequenza cardiaca di  $11\pm 5$  bpm. Nei pazienti del gruppo controllo i valori di pressione arteriosa hanno subito un decremento medio di  $13\pm 8$  mmHg per la sistolica e di  $7\pm 5$  mmHg per la diastolica, la frequenza cardiaca si è settata su valori maggiori di  $7\pm 4$  bpm rispetto ai valori basali. Nessuno dei pazienti di questo gruppo ha presentato sintomi o sincope dopo la tosse.

Nel gruppo studio, per i pazienti che hanno avuto sincope riprodotta a seguito di accesso tussivo in posizione ortostatica a  $60^\circ$ , il test è stato interrotto all'insorgenza della perdita di coscienza.

In totale il TTT è risultato positivo in 9 (42%) pazienti e negativo in 12 (58%). Nei primi si sono osservati 6 pazienti con pattern classico vasovagale, 2 pazienti con pattern vagale disautonomico e 1 con intolleranza all'ortostatismo. Non sono state osservate risposte di tipo cardioinibitorio e nessuna complicanza è insorta a seguito dell'esame. Nel gruppo controllo, 7 degli 12 pazienti (65%) hanno mostrato risposta negativa, mentre 5 pazienti (9%) hanno avuto una risposta vasovagale classica (di cui 1 mista, una vasodepressoria e una risposta vasovagale di tipo disautonomico vasodepressivo).

## **Discussione**

La risposta predominante all'esecuzione del Tilt Table Test secondo il protocollo italiano è quella classica di tipo vasodepressorio. Tre meccanismi fisiopatologici sono stati proposti per spiegare la sincope da tosse. Secondo la prima teoria durante l'accesso di tosse si produrrebbe un aumento della pressione del liquido cefalorachidiano, che sua volta porterebbe ad una riduzione del flusso ematico

cerebrale, con conseguente sincope [4-5]. La seconda ipotesi sostiene che la tosse produca un effetto concussivo, con incremento improvviso della pressione venosa, arteriosa e cerebrospinale, che porta ad un deficit funzionale dell'encefalo che risulta ipoperfuso [6]. L'ultima ipotesi, la più diffusa e accettata [7-9], è stata inizialmente proposta da Sharpey-Schafer ed era basata su una serie di misurazioni delle pressioni arteriose e venose di pazienti con sincope da tosse [10]. Sharpey-Schafer sosteneva che si verificassero 2 eventi durante la tosse: il primo era l'instaurarsi di un'elevata pressione intratoracica con un riduzione importante del ritorno venoso, del riempimento ventricolare e della gittata cardiaca; il secondo evento era che quest'aumento di pressione si trasmetteva al compartimento arterioso stimolando i barocettori affinché provocassero una vasodilatazione periferica con caduta della pressione sanguigna. Un altro studio di valutazione delle risposte cardiovascolari durante la tosse è stato fatto da Benditt et al., che hanno studiato 3 popolazioni di pazienti: la prima suscettibile a sincope da tosse, la seconda non suscettibile, ma con TTT positivo, la terza negativa per entrambe le variabili precedenti [9]. È stato riscontrato che la caduta massima di pressione sistolica si aveva proprio nei pazienti con sincope da tosse [10]. I dati emersi dal nostro studio erano in accordo con i risultati dello studio di Benditt et al., sostenendo, inoltre, l'ipotesi fisiopatologica di Sharpey-Scheafer.

La più frequente risposta al Tilt Test che abbiamo ottenuto è stata di tipo vasodepressivo. Inoltre, l'assenza di bradicardia durante la tosse supporta l'idea che il meccanismo sia di tipo cardiovascolare complesso, piuttosto che solamente cardioinibitorio. Inoltre, l'associazione, già segnalata in letteratura, di sincope da tosse con sincope da risa, sincope da starnuto e sincope in pazienti con vestiti attillati suggerisce che il meccanismo di genesi della sincope in queste situazioni sia l'aumento della pressione intratoracica che causa la riduzione del ritorno venoso.

## Conclusioni

Questo studio è attualmente ancora in corso, abbiamo qui presentato solamente i dati preliminari. Si sta procedendo con l'ampliamento della casistica. Lo scopo finale sarà di poter definire meglio il ruolo del Tilt Table Test nei pazienti con sincope da tosse e di chiarire l'applicabilità di tale test modificato con l'accesso tussivo nei pazienti che presentano sincope da tosse. Ad oggi, infatti, i pazienti con anamnesi positiva per sincope da tosse presentano frequentemente TTT eseguito con protocollo semplice negativo.

## Tabelle e figure

**Tabella 1. Caratteristiche antropometriche e demografiche dei pazienti del gruppo studio.**

Età	BMI	Fumo	N° di sigarette	Consumatori di alcool	Quantità di alcool consumata
51±14.8 anni	29±5.9	3	21±9.9	4	12±8.5 UI/Settimana

**Tabella 2. Condizioni mediche presenti nella popolazione in esame.**

Bronchite Cronica	Sleep Apnea	Bronchiolite	Ipertensione	Cardiopatìa Ischemica	Diabete Mellito	Depressione
1	1	1	4	3	1	1

**Tabella 3. Terapie assunte nella popolazione in esame.**

Beta Bloccante	ACE inibitore	Diuretici	Nitrato	Ipoglicemizzanti orali	SSRI
3	4	2	3	1	1

### **Bibliografia**

1. Moya A, Sutton R, Ammirati F et al. Guidelines for the diagnosis and management of syncope (version 2009). *Eur Heart J* 2009;30(21):2631-2671.
2. Bartoletti A, Alboni P, Ammirati F et al. 'The Italian Protocol': a simplified head-up tilt testing potentiated with oral nitroglycerin to assess patients with unexplained syncope. *Europace* 2000;2(4):339-342.
3. Brignole M, Menozzi C, Sutton R et al. New classification of haemodynamics of vasovagal syncope: beyond the VASIS classification. Analysis of the pre-syncopal phase of the tilt test without and with nitroglycerin challenge. Vasovagal Syncope International Study. *Europace* 2000;2(1):66-76.
4. McIntosh HD, Estes EH, Warren JV. The mechanism of cough syncope. *Am Heart J* 1956;52(1):70-82.
5. Pedersen A, Sandoe E, Schwartz M et al. Studies on the mechanism of tussive syncope. *Acta Med Scand* 1966;179(6):653-661.
6. Keer A, Eich RH. Cerebral concussion as a cause of cough syncope. *Arch Intern Med* 1961;108:248-252.
7. Krediet CT, Wieling W, Edward P. Sharpey-Schafer was right: evidence for systemic vasodilatation as a mechanism of hypotension in cough syncope. *Europace* 2008;10(4):486-488.
8. Chao AC, Lin RT, Liu CK et al. Mechanisms of cough syncope as evaluated by valsalva maneuver. *Kaohsiung J Med Sci* 2007;23(2):55-62.
9. Benditt DG, Samniah N, Ermis C et al. Effect of cough on heart rate and blood pressure in patients with cough syncope. *Heart Rhythm* 2005;2(8):807-813.
10. Sharpey-Schafer EP. The mechanism of syncope after coughing. *Br Med J* 1953;2(4841):860-863.