

BLOCCO DI BRANCA SINISTRA “DOLOROSO”: ENTITÀ NOSOGRAFICA “ELUSIVA” O POCO CONOSCIUTA?

G.P. Perna, F. Perna, M. Stanislao, G. Valle*, M. Mazzanti, G. Ascoli***

Cardiologia “GM Lancisi”, Ospedali Riuniti di Ancona.

*** Cardiologia Nucleare**

“Casa Sollievo Sofferenza”, S. Giovanni Rotondo (FG).

**** Medicina Nucleare, Ospedali Riuniti di Ancona.**

Introduzione

Il blocco di branca sinistra è un rilievo elettrocardiografico relativamente comune in pazienti con malattia coronarica, ipertensione arteriosa, miocardiopatie, malattie valvolari; tuttavia in alcuni soggetti con blocco di branca sinistra non è rilevabile alcuna anomalia cardiaca “strutturale” ad eccezione della turba di conduzione¹. Questi pazienti, che hanno normale funzione ventricolare sinistra, normale emodinamica e arterie coronarie normali, costituiscono circa il 12% dei pazienti con BBS, che a loro volta raggiungono il 2% circa dei pazienti esaminati in ambiente cardiologico di II livello¹.

Il blocco di branca sinistro (LBBB) intermittente indotto dall’esercizio è rilevabile in una percentuale variabile dallo 0.2% all’1.1% delle casistiche ergometriche². In passato è stato considerato un indicatore indipendente di prognosi sfavorevole, ed espressione di coronaropatia estesa e severa quando verificato a frequenza cardiaca <125 bpm^{2,3}. Tuttavia, in alcuni pazienti la comparsa di blocco di branca sinistra in esercizio non è associata ad alcuna malattia cardiaca strutturale, e anche l’albero arterioso coronarico è completamente normale¹⁻³.

La comparsa di un blocco di branca sinistra in esercizio costituisce pertanto un problema diagnostico di rilievo, soprattutto se non preceduta da modificazioni ST indicative di ridotta riserva coronarica, richiedendo una valutazione con stress-imaging radioisotopico⁴ o ecocardiografico⁵: entrambe le tecniche presentano problemi di accuratezza diagnostica, per cui l’esecuzione di un esame coronarografico è spesso richiesta per la valutazione completa del paziente. La presenza di angina rappresenta in genere un criterio accettato nella pratica clinica per sospettare l’origine “ischemica” del blocco di branca sinistra in esercizio: tuttavia diversi autori hanno descritto un sottogruppo di pazienti che presentano dolore toracico simile all’angina, in cui il blocco di branca sinistra

compare in esercizio e si associa al dolore toracico, e che ha coronarie angiograficamente normali ⁴⁻⁷. Questa condizione è stata denominata “blocco di branca sinistra doloroso” (Painful left bundle branch block: PLBBB): dopo la prima descrizione del 1976, descrizioni sporadiche di casi singoli e/o di piccole casistiche sono state “avvistate” in letteratura soprattutto tra il 1990 e il 2000, ma a tuttoggi la condizione clinica è poco conosciuta, anche dal punto di vista fisiopatologico, ed è spesso “inglobata” nella sindrome X, con conseguente imprecisione nei criteri diagnostici e nel significato prognostico.

Definizione di blocco di branca sinistra doloroso: i criteri diagnostici

La prima descrizione di un PLBBB è del 1976 ⁴, e si riferisce a un paziente di 46 anni con LBBB e angina da sforzo comparsi simultaneamente durante test al treadmill e riproducibili durante pacing atriale destro, in cui l'esame coronarografico mostrò coronarie normali in due diversi esami.

Successivamente, nel 1982, Virtanen descrisse in 7 pazienti le caratteristiche del PLBBB, identificandole in una triade diagnostica caratterizzata da:

1. dolore toracico da sforzo;
2. blocco di branca sinistra transitorio, frequenza-dipendente;
3. coronarie angiograficamente normali.

Nella segnalazione originale veniva sottolineato che il dolore riferito dai pazienti, per quanto molto simile all'angina da sforzo, poteva presentare alcune caratteristiche “atipiche” e per certi versi “peculiari”, quali:

- inizio rapido e improvviso;
- dolore per lo più limitato al torace, non irradiato, e spesso circoscritto;
- sensazione di cardiopalmo;
- stabilità del dolore con la continuazione dell'esercizio, configurante il fenomeno dell'attraversamento (“walk through phenomenon”);
- cessazione del dolore con la scomparsa del LBBB in fase di recupero.

Sia Virtanen che altri autori hanno segnalato la possibilità di osservare la comparsa del LBBB con altre metodiche in grado di aumentare la frequenza cardiaca, come il pacing atriale ⁴ o la somministrazione di farmaci come la atropina ⁴, la dobutamina ⁵, il dipiridamolo ⁶ e i nitroderivati ⁷. La riproducibilità del LBBB in dipendenza dalla frequenza, tuttavia, non necessariamente risulta sempre associata con la comparsa del dolore ⁴; quest'ultimo viene però riferito insorgere nelle attività quotidiane; l'associazione tra comparsa del dolore e del LBBB può essere dimostrata con registrazioni Holter.

La normalità dell'anatomia coronarica è condizione essenziale per diagnosticare il PLBBB: pertanto la diagnosi può essere posta con certezza solo dopo esecuzione di una coronarografia. Le tecniche non invasive per lo studio della riserva coronarica, quali la scintigrafia miocardica e l'ecocardiografia da stress, non avendo sensibilità e specificità assolute, in particolare in questo peculiare setting di pazienti, non possono essere considerate alternative alla valutazione coronarografica.

Fisiopatologia del dolore toracico nel blocco di branca sinistra doloroso

I pazienti con PLBBB presentano dolore toracico che può essere assimilato a quello dell'angina pectoris: tale osservazione e il rilievo di un quadro

agiografico normale ha fatto frequentemente catalogare questi pazienti come affetti da sindrome X, tanto che la percentuale di pazienti diagnosticati come portatori di sindrome X e blocco di branca sinistra intermittente raggiunge in alcune serie il 26%⁸. In realtà, come già segnalato in precedenza^{3,4}, la sintomatologia del PLBBB differisce alquanto dalla classica angina pectoris, per le caratteristiche di comparsa-scomparsa estremamente rapide e strettamente collegate alla turba di conduzione, per la localizzazione del dolore e l'assenza di irradiazione, per la possibilità di continuare lo sforzo senza accentuazione del dolore; inoltre, spesso il paziente riferisce una sensazione di "palpitazione" piuttosto che quella di dolore. La comparsa del dolore e del LBBB non si associa a marker metabolici o strumentali di ischemia: infatti il PLBBB non si associa a produzione di lattato in corso di pacing atriale⁹ né alla presenza di anomalie della cinetica⁶. Anomalie della perfusione settale ed apicale sono state riportate nel 65% dei casi con LBBB intermittente, indotto dall'esercizio, in presenza di coronarie normali^{7,10}, ma tale reperto, comune nelle indagini eseguite con radiotallio e con metodica di rilievo planare, non è confermato in studi più recenti, eseguiti con Gated-SPECT e traccianti tecneziati^{11,12}, nei quali la valutazione della perfusione è associata alla valutazione della cinetica e dell'ispessimento parietale, che rimangono normali¹¹.

Alcuni autori hanno rilevato una variazione della riserva coronarica di-strettuale valutata con ecografia intravascolare nel territorio della IVA non associata a produzione di lattato¹³: tale reperto può spiegare la patogenesi di alcuni difetti perfusionali che vengono rilevati anche con indagine SPECT, in associazione con treadmill e/o altri test che aumentano la frequenza cardiaca. In tali casi la comparsa di deficit perfusori settali è spiegabile con le variazioni della fc e della durata della diastole, con la anomala contrazione settale, e con la conseguente alterata geometria del setto interventricolare (Fig. 1).

Una variazione della vasomotricità coronarica a seguito della comparsa del LBBB è stata ipotizzata da alcuni autori, ma appare poco probabile visto che l'infusione di nitrati associata ad aumento della frequenza cardiaca induce sia il LBBB che il dolore⁶. Alcuni autori hanno ipotizzato alterazioni fibrodegenerative associate a malattia dei piccoli vasi come causa della riduzione della riserva coronarica: tale ipotesi, che molto ha influito nell'associazione del PLBBB con la sindrome X, può in realtà ben spiegare la ridotta riserva coronarica e le anomalie perfusionali osservate nelle indagini scintigrafiche; ma vista la mancata produzione di lattato, la patogenesi del dolore risulta ancora un mistero. È possibile che coesistano altre anomalie che associano al "dolore" la comparsa della anomalia di conduzione e della cinetica settale, quali alterazioni della funzione mitocondriale⁶ e, più probabilmente, alterazioni della nocicezione^{13,14}.

Blocco di branca sinistra doloroso: entità "elusiva" o "poco conosciuta"?

Nonostante non sia rara l'osservazione di pazienti con le tipiche caratteristiche del PLBBB, lo stato delle conoscenze su questa entità nosologica di difficile classificazione (angina a coronarie "sane"? entità a parte, con sue caratteristiche peculiari?) è ancora del tutto deficitario. In particolare, la letteratura è "punteggiata" di segnalazioni singole, e le casistiche più consistenti assommano a 7-8 casi^{5,8}. Nell'unico lavoro specifico sul significato prognostico del

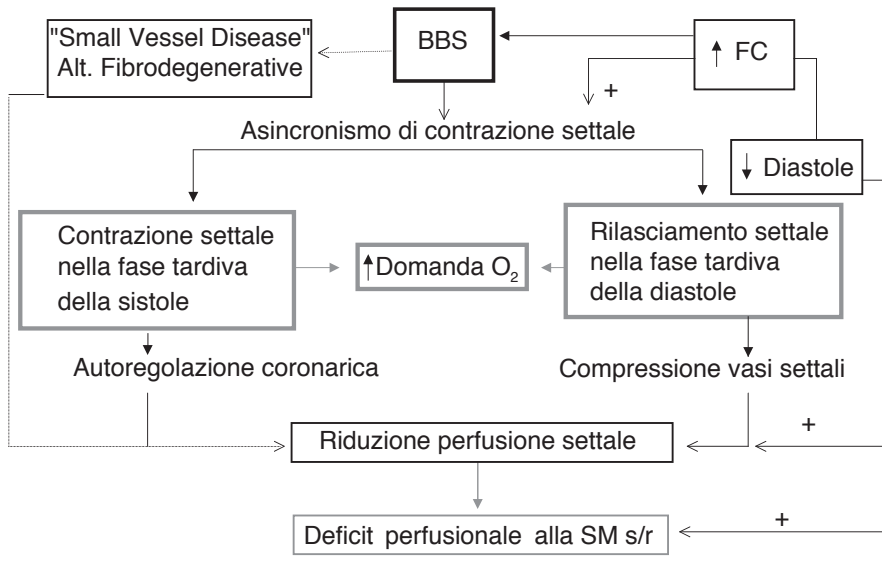


Fig. 1. Meccanismo ipotetico per spiegare la comparsa di anomalie perfusionali alla scintigrafia miocardica nel PLBBB.

PLBBB¹⁵ la condizione viene considerata “benigna” senza peraltro indicazioni assolute, vista la consistenza limitata dei casi esaminati.

Dal 1994 ad oggi, in virtù della possibilità di selezionare un numero di casi relativamente elevato di pazienti con queste caratteristiche, che di solito afferiscono a valutazione con stress-imaging e/o coronarografico, abbiamo collezionato una consistente casistica personale, seguita adeguatamente per un lungo periodo di tempo.

Nella definizione clinica, elettrocardiografica e soprattutto prognostica ci riferiremo pertanto di qui in avanti esclusivamente ai casi da noi osservati.

Casistica personale

Dal 1994 al 2005 abbiamo osservato 98 casi di PLBBB, tutti inclusi sulla base dei seguenti criteri:

- storia di dolore toracico “simil-anginoso”;
- dolore toracico associato alla comparsa del PLBBB, associazione documentabile con test ergometrico, Holter, scintigrafia da sforzo;
- coronarie angiograficamente normali;
- assenza di anomalie cardiache “strutturali” all’ecocardiografia;
- assenza di diabete, ipertensione, ipertrofia ventricolare sinistra, obesità (condizioni associabili a presenza di “small vessel disease”).

Tutti i pazienti sono stati studiati con SPECT utilizzando un tecneziato, e con disponibilità di dati qualitativi e/o quantitativi relativi alla perfusione e alla contrattilità; quest’ultima è stata valutata con metodica completamente automatica associata a ricostruzione tridimensionale in 36 casi.

In 20 pazienti è stato eseguito anche un eco-stress; in tutti era disponibile al momento della prima osservazione un ecocardiogramma standard di buona qualità. In tutti i pazienti è stato analizzato il tracciato ECG durante test ergometrico, e la registrazione dell'ECG standard in posizione distesa.

Per tutti i pazienti è stato possibile disporre di un follow-up annuale con ECG standard, valutazione clinica comprensiva della terapia; il follow-up medio è attualmente di 7.1 anni.

Un ulteriore test ergometrico è stato eseguito in 56 pazienti. Le caratteristiche generali dei pazienti inclusi sono riportate nella figura 2.

Le caratteristiche dell'ECG, di cui venivano rilevati 3 pattern principali, sono riportate nella figura 3; le caratteristiche dei pattern perfusionali sono riportate nella figura 4. I dati principali del follow-up sono riportati schematicamente nella figura 5.

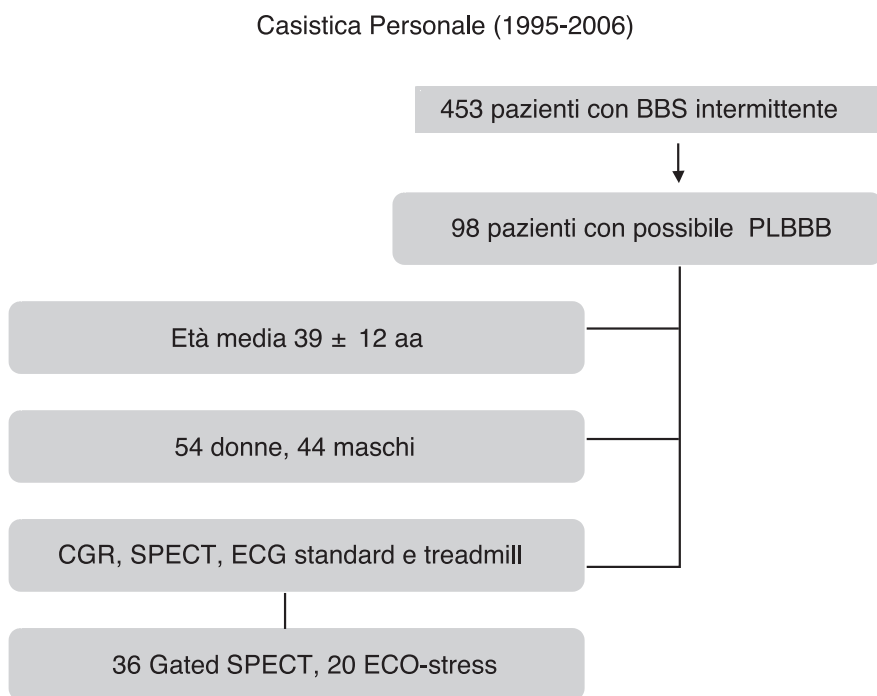


Fig. 2. Casistica personale. Follow-up medio 7.1 anni (1-11).

L'ECG basale

L'ECG basale nei pazienti con PLBBB è completamente normale nella maggior parte dei casi, o presenta modeste anomalie della ripolarizzazione; in alcuni casi è però possibile rilevare anomalie della T a tipo "ischemia anteriore" (T negative da V1 a V4), interpretabili come espressione della "memoria elettrica". Nel follow-up è stato possibile osservare un discreto "cross-over"

Pattern ECG basale

- ECG normale⁶⁵ → Tipo 1
- Anomalie ripolarizzazione²² → Tipo 2
- T negative in V2-V4¹¹ → Tipo 3

Fig. 3. Caratteristiche dell'ECG basale alla prima osservazione.

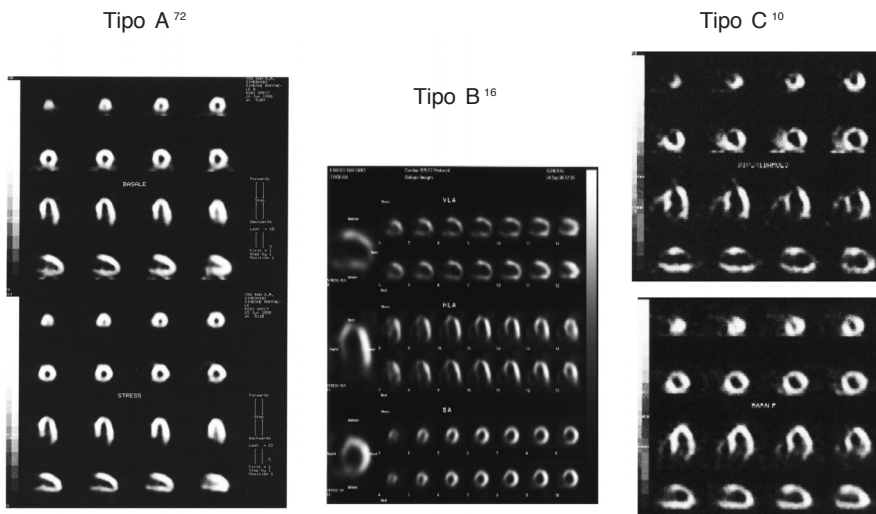


Fig. 4. Pattern perfusionali osservati.

tra un pattern e l'altro, definiti rispettivamente di tipo 1, 2 e 3 (Figura 3) quando l'evoluzione non sia costituita dalla comparsa di BBS stabile, che a distanza rappresenta l'evoluzione dell'ECG più comune in questi pazienti¹⁵.

In altre casistiche similari¹⁵ la presenza di onde T negative è presente in circa il 25% dei casi.

Il dolore toracico

Dei 98 pazienti studiati, 45 presentavano dolore toracico costantemente riproducibile con comparsa del LBBB, 53 avevano un'anamnesi di dolore toracico con caratteristiche simil-anginose, non riprodotto nel corso del test-indice ma con associazione dolore-LBBB verificata in altre circostanze (test ergometrico, Holter). Il fenomeno dell'attraversamento, nei casi in cui il dolore è stato riprodotto nel test-indice, è stato sempre rilevato.

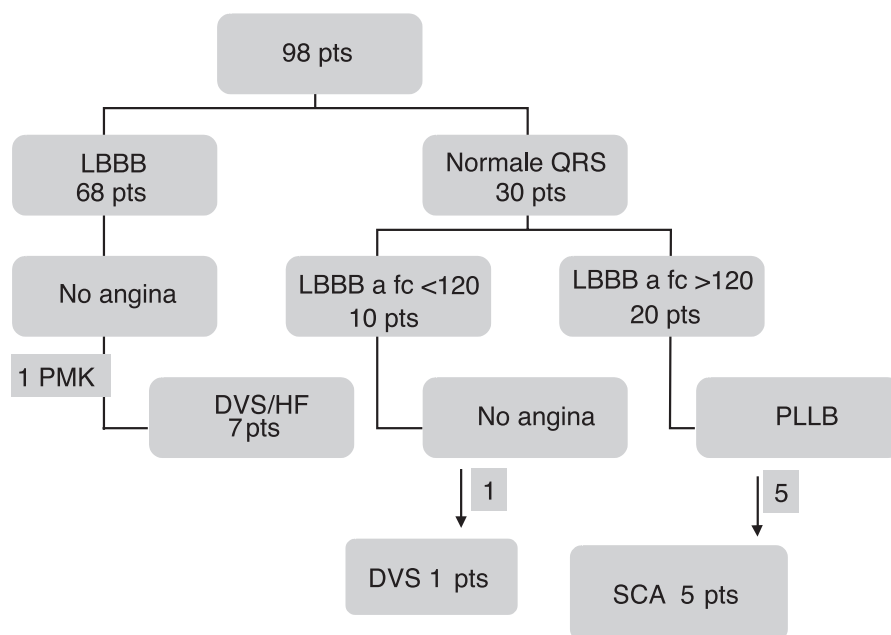


Fig. 5. Principali dati del follow-up (media 7.1 anni).

Le caratteristiche del dolore sono variabili: la maggior parte dei pazienti lo descrive come puntorio (60%), altri come urente (20%), altri come trafittivo (10%), altri come costrittivo (10%). In tutti i casi esaminati non erano presenti irradiazioni e la sensazione dolorosa risultava circoscritta al torace.

Nel follow-up le caratteristiche del dolore permangono invariate, ma gli episodi anginosi tendono a ridursi progressivamente, fino a scomparire del tutto.

Analoga osservazione viene riportata anche da altri autori, con scomparsa del dolore nel follow-up nel 75% dei casi ¹⁵.

Contrariamente a quanto riportato in letteratura ³⁻⁶, nella nostra esperienza la terapia con beta-bloccanti sembra efficace nel controllo, almeno parziale, della sintomatologia: dei 40 pazienti trattati con beta-bloccanti al follow-up di un anno, solo 4 riferivano una sintomatologia invariata, 24 riferivano riduzione dei sintomi e 12 riferivano un controllo pressoché ottimale dei sintomi. I pazienti con la risposta migliore al beta-blocco erano quelli che alla prima osservazione presentavano comparsa del PLBBB a frequenze cardiache >130 bpm.

La frequenza cardiaca di comparsa/scomparsa del PLBBB

La frequenza cardiaca di comparsa del LBBB in ergometria varia da 94 a 155 bpm, ed esiste una stretta correlazione tra questo parametro e l'età del paziente ($r = 0.92$, $p < 0.001$). La frequenza cardiaca alla quale si verifica la scomparsa del LBBB è costantemente inferiore a quella di comparsa. In tutti i casi in cui la soglia di comparsa/scomparsa del LBBB è stata rivalutata a distanza si è verificata una riduzione della frequenza cardiaca a cui il LBBB si verificava.

Il pattern perfusionale scintigrafico

La perfusione miocardica alla SPECT appariva completamente normale in 72 pazienti (72%), con pattern di ridotta captazione settale sia a riposo che in esercizio, comunque non diagnostico per ischemia in 16 pazienti (18%) e con difetto perfusionale settale/apicale reversibile in 10 pazienti (10%). Tali tipi di pattern perfusionale, definiti di Tipo A, B e C rispettivamente, sono riportati in figura 4. Nessuna relazione era osservabile tra pattern elettrocardiografici e pattern scintigrafici. La cinetica e l'analisi dell'ispessimento nei 36 pazienti esaminati con G-SPECT quantitativa non mostrava variazioni stress/rest significative in alcun paziente. La FEVS globale mostrava un incremento allo stress rispetto al basale in 83 pazienti, una variazione negativa/assenza di incremento in 15; in 7 di questi ultimi il valore di FEVS post-esercizio era < 50%. In letteratura non sono presenti dati consistenti sui pattern scintigrafici osservati: tuttavia in alcune casistiche e case-reports sono stati riportati deficit perfusionali "simil-ischemici" ¹⁶ o comunque pattern scintigrafici equivoci ^{7,10,12}.

Significato prognostico del PLBBB

Nell'unica casistica orientata a valutare l'outcome del PLBBB la prognosi a lungo termine è stata riportata come buona relativamente a mortalità e infarto miocardico, con rari casi di progressione della turba di conduzione fino al BAV completo richiedente pacing e depressione della funzione ventricolare sinistra ¹⁵.

Nella nostra casistica, in un follow-up più ampio (in media 7 anni, con estensione fino a 10 anni), i dati del follow-up più importanti (Fig. 5) si possono così sintetizzare:

- 1) Nessun decesso per causa cardiovascolare.
- 2) Comparsa di LBBB "stabile" in 68 casi (69%); veniva osservata una riduzione della frequenza cardiaca di innesco del LBBB in ergometria in un ulteriore 10% dei casi.
- 3) In un solo caso veniva osservata comparsa di BAV richiedente pacing permanente (<1%) a circa 3 anni dalla prima osservazione.
- 4) In 8 casi (8%) si verificava a distanza disfunzione ventricolare sinistra (DVS) sistolica (FEVS <45%, DTDVS >60 mm) che in 2 casi era associata a segni/sintomi di insufficienza cardiaca. La comparsa di DVS era strettamente correlata all'età >45 anni alla prima osservazione, al pattern perfusionale di tipo B, al valore di FEVS post-esercizio <50%, alla comparsa di LBBB per fc <100 bpm, alla mancata terapia beta-bloccante. Il pattern ECG di tipo 3 era associato alla comparsa di DVS all'analisi univariata, ma non all'analisi multivariata.
- 5) L'"angina" non veniva più riferita in 78 pazienti (80%), e in particolare la assenza completa di dolore era verificata nei pazienti in cui si aveva progressione verso il LBBB stabile o a soglia ergometrica più bassa che in precedenza. Circa il 20% dei pazienti riferiva ancora occasionale dolore toracico; tra questi 20 pazienti, in 5 era anamnesticamente riportato un ricovero per "sindrome coronarica acuta", in cui veniva ripetuta una coronarografia senza comparsa di lesioni angiografiche coronariche. In tutti questi casi la diagnosi era verosimilmente posta all'accesso in pronto soccorso per il rilievo di T negative in anteriore e l'anamnesi di dolore toracico, ma in assenza di variazioni significative della troponina.

In definitiva, anche nella nostra casistica e in un follow-up sufficientemente esteso, si conferma che il PLBBB è una sindrome clinica sostanzialmente benigna, in cui i principali problemi a distanza sono costituiti dalla stabilizzazione della turba di conduzione e dalla disfunzione ventricolare sinistra. Ovviamente un follow-up più lungo potrà fornire nuovi elementi diagnostici e forse anche fisiopatologici.

L'evoluzione verso la DVS costituisce l'elemento prognosticamente più importante, ed anche il più frequente, sia pur in misura <10% a 7 anni. La DVS, che si verifica nei pazienti più "anziani" e in quelli in cui la turba di conduzione appare a frequenza cardiaca più bassa, sembra "prevedibile" dal pattern scintigrafico iniziale e dal valore della FEVS misurato dopo esercizio, e potrebbe essere prevenuta con trattamento antiadrenergico che potenzialmente appare più utile nei pazienti con le caratteristiche strumentali basali appena descritte.

Tutti questi dati fanno ipotizzare che i vari casi esaminati costituiscano una "fotografia" di un'evoluzione temporale ben definita del paziente con PLBBB, e che si può ipoteticamente schematizzare - come riportato in figura 6 - in un'evoluzione che vede progressivamente abbassarsi la frequenza di comparsa del LBBB fino alla sua stabilità e all'evoluzione verso la DVS determinata dall'anomalia di contrazione "permanente". In questa ipotetica evoluzione il LBBB passerebbe da "intermittente" a "persistente" a "permanente", con progressiva comparsa di alterazioni degenerative.

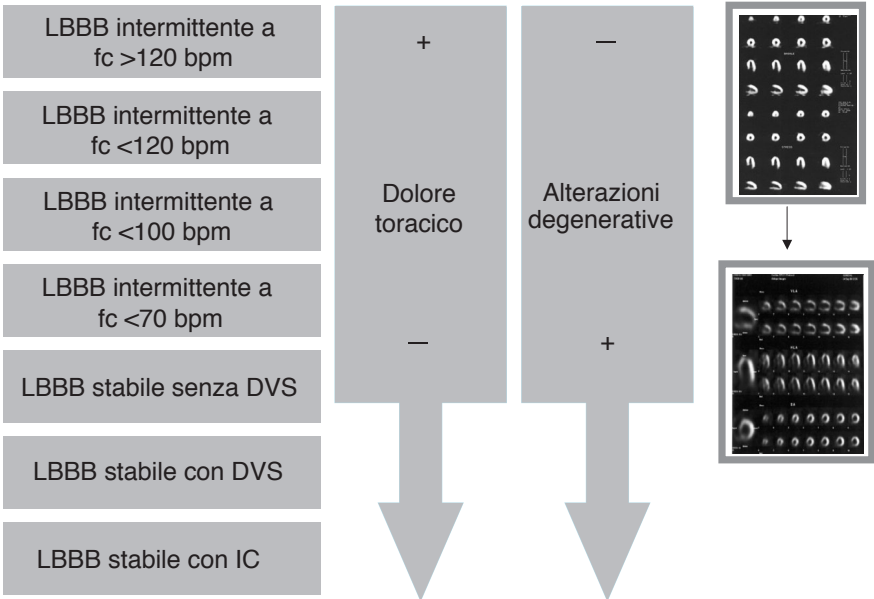


Fig. 6. Ipotesi sull'evoluzione del PLBBB. Il dolore toracico si riduce "spontaneamente" con la riduzione della frequenza cardiaca cui il LBBB si presenta e scompare quando il LBBB è "stabile". La persistenza della turba di conduzione favorisce la comparsa di alterazioni degenerative. Il pattern settale "da LBBB" costituisce il marker della comparsa di tali alterazioni fibrodegenerative.

La DVS costituisce anche il “link” più stretto tra PLBBB e sindrome-X: sarebbe interessante una revisione critica delle casistiche di sindrome X per valutare quanto la presenza di pazienti inquadrabili come portatori di PLBBB influiscano sulla prognosi definitiva di questa sindrome notoriamente “multiforme”.

Conclusioni

Il blocco di branca sinistra doloroso rappresenta una condizione clinica ben definita, anche se spesso “accomunata” alla sindrome-X, non frequente ma che molti (se non tutti) cardiologi clinici si sono trovati di fronte nella loro personale esperienza. L’incidenza annua di osservazione per i cardiologi esperti di cardiac-imaging che lavorano in centri ad alto volume è stimabile intorno ai 9 casi/anno.

Una triade clinica caratterizza questa condizione tipica di soggetti relativamente giovani e privi di importanti fattori di rischio coronarico: dolore simil-anginoso che compare con la turba di conduzione, LBBB intermittente frequenza dipendente, coronarie normali. La definizione dell’anatomia coronarica è necessaria per la diagnosi di certezza, ma le metodiche incruente possono fornire elementi utili per la diagnosi presuntiva e per la stratificazione prognostica.

La patogenesi del dolore toracico rappresenta ancora un mistero, ma la sua scomparsa con la progressione del LBBB a riposo e la possibilità di controllarlo con i beta-bloccanti rinforzano l’ipotesi che esso sia correlato a modificazioni fisiopatologiche indotte dalla turba di conduzione e associate ad una alterata nocicezione.

La prognosi è buona, almeno nel medio termine, ma in poco meno del 10% dei pazienti compare a distanza una disfunzione contrattile del ventricolo sinistro; età e pattern perfusionale/contrattile sono gli elementi clinico-strumentali maggiormente predittivi di questa evoluzione.

BIBLIOGRAFIA

- 1) *Jain AC, Mehta MC.* Etiologies of left bundle branch block and correlations with hemodynamic and angiographic findings. *Am J Cardiol* 2003; 91:1375-78
- 2) *Grady TA, Chiu AC, Marwick TH et al.* Prognostic significance of exercise induced LBBB. *JAMA* 1998; 279:153
- 3) *Vasey C, O'Donnel J, Morris S et al.* Exercise induced LBBB and its relation to coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1985; 56:892
- 4) *Vieweg WV, Stanton KC, Alpert JS et al.* Rate-dependent LBBB with angina pectoris and normal coronary arteriograms. *Chest* 1976; 69:123-124
- 5) *Virtanen KS, Heikkilä J, Kala R, Siltanen P.* Chest pain and rate-dependent LBBB in patients with normal coronary arteriograms. *Chest* Mar 1982; 81:326-331
- 6) *Ciaroni S, Urban P.* Painful left bundle branch block detected during dobutamine stress echocardiography. *K Am Soc Echocardiogr* 2002; 15:1405-08
- 7) *Cannon R, Schenke WH, Quyyumi A et al.* Comparison of exercise testing with studies of coronary flow reserve in patients with microvascular angina. *Circulation* 1991; 83 (III):77-81
- 8) *Romeo F, Rosano GM, Nartuscelli E et al.* Long term follow-up of patients initially diagnosed with syndrome X. *Am J Cardiol* 1993; 71:669-673

- 9) *Perin E, Petersen F, Massumi A.* Rate related LBBB as a cause of non-ischemic chest pain. *Catheterization and Cardiovascular diagnosis* 1991; 22:45-46
- 10) *La Canna G, Giubbini R, Cicogna R et al.* Study of myocardial perfusion by means of scintigraphy with thallium-201 in LBBB induced by exercise. *G Ital Cardiol* 1987; 17:498
- 11) *GP Perna.* La scintigrafia miocardica perfusionale nel LBBB e in altri difetti di conduzione. Corso di aggiornamento in *Cardiologia Nucleare*, Fiuggi, novembre 1999
- 12) *Feola M, Biggi A, Vado A et al.* The usefulness of adenosine 99mTc-Tetrofosmin SPECT for the diagnosis of LAD coronary artery disease in patients with chest pain and LBBB. *Nucl Med Commun* 2004; 25:265-269
- 13) *GP Perna, M Stanislao, MP Salvatori et al.* Basal plasma beta-endorphin and beta lipotropin in patients with symptomatic and asymptomatic myocardial ischemia. *Cardiologia* 1988; 33:765-769
- 14) *Perna GP, Perna F, Valle G et al.* Beta-endorphin plasma levels in patients with PLBBB. In press
- 15) *Candell-Riera J, Gordillo E, Oller-Martinez G et al.* Long-term outcome of painful left bundle branch block. *Am J Cardiol* 2002; 89:602-604
- 16) *Michelidis AP, Kartalis AN, Aigyptiadou MK et al.* Exercise-induced LBBB accompanied by chest pain. *J of Electrocardiology* 2004, 37:325-328