

## **WPW ASINTOMATICO: STRATIFICAZIONE DEL RISCHIO O ABLAZIONE IN TUTTI I CASI?**

*C. Pappone, V. Santinelli*

**Dipartimento di Aritmologia,  
Maria Cecilia Hospital, Cotignola - Ravenna.**

La sindrome di Wolff-Parkinson-White (WPW) è una malattia da anomala conduzione cardiaca, caratterizzata dalla presenza di una o più vie accessorie che predispongono i pazienti che ne sono portatori a tachiaritmie ricorrenti e fastidiose, usualmente una tachicardia parossistica sopraventricolare, ma anche ad aritmie potenzialmente maligne e morte improvvisa dovuta a degenerazione di una fibrillazione atriale rapida e totalmente preeccitata in fibrillazione ventricolare<sup>1-36</sup>. Pertanto, per il suo intrinseco rischio di morte improvvisa anche in assenza di malattie cardiache strutturali, la sindrome è considerata potenzialmente pericolosa indipendentemente dalla presenza o assenza di sintomi, particolarmente in soggetti giovani e dediti ad attività sportive agonistiche. La prevalenza media della sindrome è stimata intorno a 1/450 e quindi tale sindrome non è considerata una malattia rara e frequentemente è diagnosticata tramite un elettrocardiogramma in un individuo asintomatico, frequentemente un soggetto apparentemente sano che inizi un'attività sportiva di tipo agonistico. A questo proposito, non va dimenticata la "morte improvvisa da sport", situazione tragica che colpisce giovani atleti senza cause apparenti e che spesso è determinata dalla presenza di vie accessorie. L'Italia possiede una delle legislazioni più avanzate per la tutela sanitaria delle attività sportive, che obbliga l'atleta o l'aspirante atleta a sottoporsi a controllo medico di idoneità quando questi voglia svolgere un'attività agonistica. La visita di idoneità, effettuata su individui presunti sani, svela molte volte patologie inaspettate e, non raramente, un WPW asintomatico. L'aritmia più pericolosa nel WPW è la fibrillazione atriale con conduzione anterograda rapida attraverso la via accessoria, che può portare a fibrillazione ventricolare, come documentato in soggetti asintomatici portatori di vie accessorie dopo arresto cardiaco rianimato. Sfortunatamente, però, il medico ha pochi indicatori prognostici per individuare i pazienti a rischio di questa fatale complicazione. La terapia dovrebbe essere basata sulla stratificazione del rischio individuale e l'ablazione tramite ra-

di frequenza, se fatta da mani esperte, ha un altissimo indice di successo ed il paziente è considerato guarito definitivamente. La stratificazione del rischio serve a selezionare quali di questi individui sono ad elevato rischio di aritmie maligne e morte cardiaca improvvisa. Fino a pochi anni orsono, non sono stati pubblicati studi prospettici su larga scala e con un adeguato campione in modo tale da poter osservare durante un adeguato follow-up un numero sufficiente di eventi aritmici maggiori e quindi poter effettuare una stratificazione del rischio. Dai pochi studi, spesso retrospettivi, con un campione molto esiguo di pazienti asintomatici e relativamente brevi follow-up, l'incidenza di morte improvvisa è stata ovviamente molto più bassa o addirittura nulla, il che ha precluso ogni possibilità di un'analisi multivariata per l'identificazione di potenziali predittori. In assenza di stratificazione del rischio di morte e dal momento che l'ablazione transcatetere è una tecnica invasiva e quindi non scevra da potenziali serie complicanze anche in mani esperte, essa non è stata raccomandata ai pazienti con WPW asintomatico in maniera liberale così come per i pazienti sintomatici, nonostante il rischio di morte improvvisa sia presente in ambedue le categorie di soggetti. La mancanza di stratificazione del rischio, quindi, è stata il motivo principale per cui le attuali linee guide fissate nel 2003 e che non sono state ancora modificate, non hanno raccomandato l'ablazione nella popolazione di pazienti con WPW asintomatico. È a questo punto che la nostra esperienza ottenuta in numerosi pazienti con WPW asintomatico, seguiti in maniera prospettica ed accurata per numerosi anni, ha contribuito sostanzialmente a meglio definire la storia naturale del WPW a partire dall'età pediatrica fino all'età avanzata<sup>10,11</sup>. Siamo riusciti a raccogliere un numero di eventi maggiori così rilevante, se si considera la loro bassa incidenza in questo tipo di popolazione, tale da consentire per la prima volta la stratificazione del rischio di morte improvvisa nei soggetti con WPW<sup>10,11</sup>. Finalmente, siamo in grado ora di identificare con accuratezza il paziente ancora asintomatico ad alto rischio ma anche quello già sintomatico in cui in assenza di stratificazione la procedura ablativa poteva essere procrastinabile o addirittura rifiutata. La liberalizzazione della procedura per i pazienti sintomatici, infatti, tiene conto solo della presenza dei sintomi e non del reale rischio di morte improvvisa che può essere presente nel singolo caso. Noi riteniamo che per tutti i pazienti con WPW, l'ablazione della via accessoria dovrebbe mirare principalmente alla prevenzione della morte improvvisa e quindi va "obbligatoriamente" eseguita nei pochi soggetti identificati come ad alto rischio. Se si considera che alla fine degli anni '80, la terapia chirurgica delle vie accessorie era considerata come l'ultima risorsa per la prevenzione della morte improvvisa in pazienti portatori di sindrome di WPW, non sorprende che non sia stata posta attenzione per numerose decadi alla storia naturale dei pazienti asintomatici portatori della stessa sindrome né alla stratificazione del loro rischio potenziale. Ora, però, con l'avvento della tecnica ablativa percutanea, che si è dimostrata una strategia terapeutica sicura e molto efficace, fortunatamente l'attenzione si è concretamente rivolta ai pazienti con vie accessorie che al momento dell'osservazione sono ancora asintomatici ma che comunque possono avere un substrato elettrofisiologico adatto allo sviluppo di aritmie potenzialmente fatali e morte improvvisa aritmica<sup>1-11</sup>. Poiché, come è noto, la morte improvvisa può essere la prima manifestazione clinica della sindrome<sup>12-14</sup>, l'identificazione dei soggetti a rischio che possono usufruire di un

trattamento ablativo transcutaneo definitivo non è più procrastinabile. Sebbene l'incidenza della sindrome di Wolff-Parkinson-White sia molto bassa, variando tra lo 0.15 ed lo 0.39% per una durata di 3-10 anni di follow-up<sup>15</sup>, pur tuttavia il rischio rimane per tutta la vita a cominciare dall'età pediatrica, ed è sicuramente sottostimato<sup>16-25</sup> anche perché i risultati della maggior parte degli studi della storia naturale di tale sindrome si riferiscono a popolazioni adulte<sup>26-35</sup>. I recenti risultati di nostri studi a lungo termine effettuati in tali popolazioni di pazienti da un lato confermano la bassa incidenza di morte improvvisa (0.3% in 10 anni) ma specificamente sottolineano che episodi aritmici minacciosi per la vita o fatali si verificano già in età pediatrica come prima manifestazione clinica della sindrome. Le nostre osservazioni confermano precedenti e numerose esperienze di aritmie potenzialmente maligne, o addirittura di arresti cardiaci ben documentati, occorse come prima manifestazione clinica della sindrome particolarmente in popolazioni di soggetti in età pediatrica<sup>10,12-16,19</sup>. Klein et al<sup>12</sup> hanno riportato episodi di fibrillazione ventricolare in 3 soggetti di età compresa tra 8 e 16 anni. Russell et al<sup>16</sup>, su 256 pazienti con sindrome di Wolff-Parkinson-White, pazienti in età pediatrica, di cui 60 asintomatici, hanno riportato 6 casi (età media 12.3 anni) con eventi aritmici catastrofici (fibrillazione ventricolare e/o sincope). Deal et al<sup>17</sup> hanno presentato 42 casi di arresto cardiaco in pazienti con Wolff-Parkinson-White, in cui l'arresto cardiaco fu la prima manifestazione della sindrome di WPW in 20 di essi (età media 11 anni). Tutte queste esperienze, purtroppo catastrofiche, e molte altre simili, chiaramente indicano che un paziente con WPW ancora asintomatico al momento dell'osservazione può nell'arco della sua vita presentare aritmie potenzialmente maligne e/o arresto cardiaco, già dall'età pediatrica. Per tale motivo, si richiede da parte degli elettrofisiologi e cardiologi una maggiore attenzione a questo delicato e sottovalutato aspetto, particolarmente nelle fasce di età più basse, che sono quelle più a rischio, in modo tale da poter offrire in tempo utile una cura definitiva per la prevenzione della morte improvvisa.

### **Predittori di aritmie potenzialmente fatali**

Un'analisi multivariata effettuata su centinaia di soggetti asintomatici portatori di WPW e seguiti per un lungo periodo (> 10 anni) ha dimostrato che un breve periodo refrattario anterogrado della via accessoria, la presenza di vie multiple e l'inducibilità di fibrillazione atriale preeccitata sostenuta sono predittori indipendenti di eventi aritmici maligni, il che ha consentito di stratificare il rischio di aritmie maligne<sup>2,10,11</sup>. Per questo motivo lo studio elettrofisiologico invasivo rimane il "gold standard" per la caratterizzazione del rischio<sup>2</sup>. Nonostante l'ablazione con RF sia ormai riconosciuta come una metodica molto efficace e con un bassissimo rischio di complicanze maggiori anche nella popolazione pediatrica<sup>36</sup>, una valutazione del rapporto rischio/beneficio, prima della procedura, dovrebbe comunque essere fatta accuratamente in base all'età, alla localizzazione della via accessoria e particolarmente nei soggetti considerati a rischio basso o intermedio, ma che vogliono comunque essere sottoposti a terapia ablativa definitiva della via accessoria. Ovviamente, nei soggetti identificati come ad alto rischio di morte improvvisa, i benefici della procedura sono sicuramente superiori ai potenziali rischi ad essa connessi.

La nostra esperienza suggerisce che le attuali linee guida andrebbero rivisitate e aggiornate<sup>10,11</sup>. In due studi prospettici randomizzati e controllati, entrambi pubblicati nel *New England Journal of Medicine*<sup>3,4</sup>, abbiamo dimostrato che un'ablazione preventiva effettuata in una popolazione adulta o pediatrica con WPW asintomatico, considerata ad alto rischio in base ai parametri da noi proposti, determina un ottimo outcome se confrontato a quello di una popolazione ad alto rischio ma non trattata con tecnica ablativa. Uno dei due studi ha valutato, in bambini di età compresa tra 5 e 12 anni affetti da WPW asintomatico ad alto rischio di aritmie, l'utilità dell'ablazione preventiva delle vie accessorie mediante radiofrequenza in confronto a nessun trattamento<sup>4</sup>. L'obiettivo primario era costituito dall'insorgenza di aritmie durante il follow-up. Dei 165 bambini ne sono stati individuati 60 a rischio di aritmie e 20 di essi sono stati sottoposti ad ablazione profilattica, mentre 27 non hanno ricevuto alcun trattamento e considerati in maniera attendista. I due gruppi sono risultati comparabili per età, sesso e caratteristiche elettrofisiologiche delle vie accessorie. Si sono verificate complicanze correlate alla procedura ablativa in 3 casi. Durante il follow-up aritmie maligne e/o fibrillazione ventricolare si sono verificate nel 5% dei casi nel gruppo non trattato ed in nessun caso in quello ablatato. Il numero totale di aritmie è stato significativamente superiore nel gruppo controllo rispetto a quello trattato con ablazione anche dopo aver considerato i possibili fattori confondenti. Le attuali linee guida, in mancanza di studi randomizzati e prospettici, si sono limitate a raccomandazioni il più liberale possibile per la prevenzione della morte improvvisa nei pazienti sintomatici e, quindi, offrono al paziente divenuto sintomatico ed al suo medico curante la più ampia scelta possibile se eseguire o no l'ablazione. Tuttavia, l'uso troppo liberale o addirittura routinario della tecnica di ablazione potrebbe essere non necessario in numerosi casi, particolarmente nella vasta popolazione con sindrome di WPW che è a bassissimo o a nessun rischio di morte improvvisa. Secondo le attuali linee guida, molti soggetti giovani o adolescenti sintomatici ma inconsapevoli del loro esatto rischio di morte improvvisa potrebbero posticipare o addirittura declinare l'ablazione, rimanendo in tal modo a rischio. Queste nostre osservazioni sono clinicamente importanti e vanno al più presto confermate per poter finalmente chiudere definitivamente un capitolo importante per la Cardiologia.

In conclusione, la nostra esperienza ha dimostrato che è finalmente possibile stratificare il rischio di aritmie maligne e/o di morte improvvisa in pazienti portatori di vie accessorie, indipendentemente dalla presenza di sintomi. Il rischio si basa essenzialmente sulle caratteristiche elettrofisiologiche della via accessoria e include un periodo refrattario molto breve, la presenza di vie multiple e l'inducibilità di tachiaritmie sostenute. Pertanto, secondo la nostra esperienza, non tutti i pazienti devono essere sottoposti ad ablazione via catetere della via accessoria. Solo in una minoranza di casi è indicata l'ablazione profilattica di una o più vie accessorie, che deve essere contestuale allo studio elettrofisiologico. In questi casi i benefici dell'ablazione superano i potenziali rischi connessi all'invasività della procedura. Se, pur essendo a basso rischio, alcuni pazienti dovessero optare per l'ablazione, noi riteniamo che in questo caso debba essere fatta un'accurata valutazione del rapporto rischio/beneficio prima della procedura.

## BIBLIOGRAFIA

- 1) *Prystowsky EN, Fananapazir L, Packer DL, Thompson KA, German LD.* Wolff-Parkinson-White syndrome and sudden cardiac death. *Cardiology* 1987; 74 Suppl 2:67-71
- 2) *Pappone C, Santinelli V, Rosanio S, et al.* Usefulness of invasive electrophysiologic testing to stratify the risk of arrhythmic events in asymptomatic patients with Wolff-Parkinson-White pattern: results from a large prospective long-term follow-up study. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41:239-44
- 3) *Pappone C, Santinelli V, Manguso F, et al.* A randomized study of prophylactic ablation in asymptomatic patients with the Wolff-Parkinson-White syndrome. *N Engl J Med* 2003; 349:1803-11
- 4) *Pappone C, Manguso F, Santinelli R, et al.* Radiofrequency ablation in children with asymptomatic Wolff-Parkinson-White syndrome. *N Engl J Med* 2004; 351:1197-205
- 5) *Milstein S, Sharma AD, Guiraudon GN, Klein GJ.* An algorithm for the electrocardiographic localization of accessory pathways in the Wolff-Parkinson-White syndrome. *Pacing Clin Electrophysiol* 1987; 10:555-63
- 6) *Campbell RM, Strieper MJ, Frias P, Collins KK, Van Hare GF, Dubin AM.* Survey of current practice electrophysiologists for asymptomatic Wolff-Parkinson-White syndrome. *Pediatrics* 2003; 111:e245-e247
- 7) *Triedman J, Perry J, Van Hare G, Pappone C, Santinelli V.* Risk stratification for prophylactic ablation in asymptomatic Wolff-Parkinson-White syndrome. *New Engl J Med* 2005; 352:92-93
- 8) *Pappone C and Santinelli V.* Catheter ablation should be performed in asymptomatic patients with Wolff-Parkinson-White. *Circulation* 2005; 112:2209-17
- 9) *Pappone C, and Santinelli V.* Response to Wellens. *Circulation* 2005; 112:2218
- 10) *Santinelli V, Radinovic A, Manguso F, Vicedomini G, Gulletta S, Paglino G, Mazzone P, Ciconte G, Sacchi S, Sala S, Pappone C.* The natural history of asymptomatic ventricular pre-excitation a long-term prospective follow-up study of 184 asymptomatic children. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53:275-80
- 11) *Santinelli V, Radinovic A, Manguso F, Vicedomini G, Ciconte G, Gulletta S, Paglino G, Sacchi S, Sala S, Ciaccio C, Pappone C.* Asymptomatic ventricular preexcitation: a long-term prospective follow-up study of 293 adult patients. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2009; 2:102-7
- 12) *Klein GJ, Bashore TM, Sellers TD, Pritchett EL, Smith WM, Gallagher JJ.* Ventricular fibrillation in the Wolff-Parkinson-White syndrome. *N Engl J Med* 1979; 301:1080-5
- 13) *Montoya PT, Brugada P, Smeets J, et al.* Ventricular fibrillation in the Wolff-Parkinson-White syndrome. *Eur Heart J* 1991; 12:144-50
- 14) *Timmermans C, Smeets JL, Rodriguez LM, Vrouchos G, van den Dool A, Wellens HJ.* Aborted sudden death in the Wolff-Parkinson-White syndrome. *Am J Cardiol* 1995; 76:492-4
- 15) *Zipres DP, DiMarco JP, Gillette PC, et al.* Guidelines for clinical intracardiac electrophysiological and catheter ablation procedures. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Clinical Intracardiac Electrophysiologic and Catheter Ablation Procedures), developed in collaboration with the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26:555-73
- 16) *Russel MW, Dorostkar PC, Dick M.* Incidence of catastrophic events associated with the Wolff-Parkinson-White syndrome in young patients: diagnostic and therapeutic dilemma. *Circulation* 1993; 88:Suppl II:II-484 abstract
- 17) *Deal BJ, Dick M, Beerman L, et al.* Cardiac arrest in young patients with the Wolff-Parkinson-White syndrome. *Pacing Clin Electrophysiol* 1995; 18:Suppl II:815

- 18) *Sarubbi B, Scognamiglio G, Limongelli G, et al.* Asymptomatic ventricular pre-excitation in children and adolescents: a 15-year follow up study. *Heart* 2003; 89:215-7 (abstract)
- 19) *Bromberg BI, Lindsay BD, Cain ME, Cox JL.* Impact of clinical history and electrophysiologic characterization of accessory pathways on management strategies to reduce sudden death among children with Wolff-Parkinson-White syndrome. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27:690-5
- 20) *Mantakas ME, McCue CM, Miller WW.* Natural history of Wolff-Parkinson-White syndrome discovered in infancy. *Am J Cardiol* 1978; 41:1097-103
- 21) *Giardina AC, Ehlers KH, Engle MA.* Wolff-Parkinson-White in infants and children: a long-term follow-up study. *Br Heart J* 1972; 34:839-46
- 22) *Gillette PC, Garson A Jr, Kugler JD.* Wolff-Parkinson-White syndrome in children: Electrophysiologic and pharmacologic characteristics. *Circulation* 1979; 60:1487-95
- 23) *Perry JC, Garson A Jr.* Supraventricular tachycardia due to Wolff-Parkinson-White syndrome in childhood: early disappearance and late recurrence. *J Am Coll Cardiol* 1990; 16:1215-20
- 24) *Fasth A.* Wolff-Parkinson-White syndrome: A fatal case in a girl with no other heart disease. *Acta Paediatr Scand* 1975; 64:138-40
- 25) *Byrum CJ, Wahl RA, Behrendt DM, Dick M.* Ventricular fibrillation associated with the use of digitalis in a newborn infant with Wolff-Parkinson-White syndrome. *J Pediatr* 1982; 101:400-3
- 26) *Munger TM, Packer DL, Hammill SC, et al.* A population study of the natural history of Wolff-Parkinson-White syndrome in Olmsted County, Minnesota, 1953-1989. *Circulation* 1993; 87:866-73
- 27) *Berkman NL, Lamb LE.* The Wolff-Parkinson-White electrocardiogram: A follow-up study of five to twenty-eight years. *N Engl J Med* 1968; 278:492-494
- 28) *Smith RF.* The Wolff-Parkinson-White syndrome as an aviation risk. *Circulation* 1964; 29:672-679
- 29) *Goudevenos JA, Katsouras CS, Graekas G, Argiri O, Giogiakas V, Sideris DA.* Ventricular pre-excitation in the general population: a study on the mode of presentation and clinical course. *Heart* 2000; 83:29-34
- 30) *Antz M, Weib C, Volkmer M, et al.* Risk of sudden death after successful accessory atrioventricular pathway ablation in resuscitated patients with Wolff-Parkinson-White syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2002; 13:231-236
- 31) *Klein GJ, Yee R, Sharma AD.* Longitudinal electrophysiologic assessment of asymptomatic patients with the Wolff-Parkinson-White electrocardiographic pattern. *N Engl J Med* 1989; 320:1229-33
- 32) *Fitzsimmons PJ, McWhirter PD, Peterson DW, Kruyer WB.* The natural history of Wolff-Parkinson-White syndrome in 228 military aviators: A long-term follow-up of 22 years. *Am Heart J* 2001; 142:530-6
- 33) *Leitch JW, Klein GJ, Yee R, Murdock C.* Prognostic value of electrophysiology testing in asymptomatic patients with Wolff-Parkinson-White pattern. *Circulation* 1990; 82:1718-23
- 34) *Krahn AD, Manfreda J, Tate RB, Mathewson FA, Cuddy TE.* The natural history of electrocardiographic preexcitation in men. The Manitoba follow-up study. *Ann Intern Med* 1992; 116:456-60
- 35) *Flensted-Jensen E.* Wolff-Parkinson-White syndrome: A long-term follow-up of 47 cases. *Acta Med Scand* 1969; 186:65-74
- 36) *McDaniel GM, Van Hare GF.* Catheter ablation in children and adolescents. *Heart Rhythm* 2006; 3:95-101