

e-ISSN: 2345-0592 Online issue Indexed in <i>Index Copernicus</i>	Medical Sciences Official website: www.medicisciences.com	
--	--	---

Wolff–Parkinson–White syndrome: a brief overview for the clinician

Urtė Daužvardytė¹, Tomas Kazakevičius¹

¹Hospital of Lithuanian University of Health Sciences, Kaunas Clinics, Department of Cardiology, Kaunas, Lithuania

Abstract.

Introduction. Wolff–Parkinson–White (WPW) syndrome is a congenital electrophysiological abnormality characterized by an accessory pathway (AP), which may induce various tachyarrhythmias and sudden cardiac death. Although often asymptomatic, in certain cases it may pose life-threatening risks.

Aim. To provide a comprehensive overview of epidemiology, pathophysiology, diagnostic approach, risk assessment, and current treatment strategies for WPW syndrome.

Methods. An extensive analysis of recent scientific publications, clinical studies, and guidelines was performed to assess the clinical course and therapeutic management of WPW syndrome.

Results. WPW syndrome is the second most common cause of paroxysmal supraventricular tachycardia. Major risk factors include a short refractory period of the accessory pathway, septal pathway localization, and familial form of the condition. Radiofrequency ablation (RFA) has become the first-line therapy in symptomatic patients and is also recommended in selected high-risk asymptomatic cases. RFA demonstrates excellent outcomes with success rates exceeding 94% and low complication rates.

Conclusions. Although WPW syndrome is frequently benign, thorough risk stratification is essential for all patients. Radiofrequency ablation represents a safe and effective treatment option, reducing the risk of life-threatening arrhythmias both in symptomatic and selected asymptomatic patients.

Keywords: Wolff–Parkinson–White syndrome, accessory pathway, preexcitation, tachyarrhythmia, radiofrequency ablation.

Wolff–Parkinson–White sindromas: trumpa apžvalga gydytojui klinicistui

Urtė Daužvardytė¹, Tomas Kazakevičius¹

¹Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ligoninė, Kauno Klinikos, Kardiologijos klinika, Kaunas, Lietuva

Santrauka

Įvadas. Wolff–Parkinson–White (WPW) sindromas – tai įgimta elektrofiziologinė anomalija, kurią lemia papildomas laidumo pluoštas (PLP), galintis sukelti įvairias tachiaritmijas ir net staigią širdinę mirtį. Nors daugeliu atvejų ši būklė būna besimptomė, tam tikrose situacijose ji gali tapti gyvybei pavojinga.

Tikslas. Apžvelgti WPW sindromo epidemiologiją, patofiziologiją, diagnostikos galimybes, rizikos vertinimą ir šiuolaikinius gydymo metodus.

Metodika. Buvo atlikta naujausių mokslinių publikacijų, klinikinių tyrimų ir gairių analizė, siekiant įvertinti WPW sindromo klinikinės eigos ypatumus ir gydymo strategijas.

Rezultatai. WPW sindromas yra antra dažniausia paroksizminės supraventrikulinės tachikardijos priežastis. Pagrindiniai rizikos veiksniai – trumpas PLP refrakterinis periodas, pertvarinių pluoštų buvimas ir šeiminė ligos forma. Radiodažninė abliacija tapo pirmo pasirinkimo gydymo metodu simptominiams pacientams ir yra rekomenduojama esant tam tikriems didelės rizikos asimptominiams atvejams. Procedūra pasižymi aukštu efektyvumu (>94 %) ir mažu komplikacijų dažniu.

Išvados. Nors WPW sindromas dažnai būna gerybinės eigos, visiems pacientams būtina atlikti rizikos vertinimą. Radiodažninė abliacija yra saugi ir efektyvi gydymo galimybė tiek simptominiams, tiek atrinktiems asimptominiams pacientams, užkertanti kelią gyvybei pavojingų aritmijų vystymuisi.

Raktažodžiai: Wolff–Parkinson–White sindromas, papildomas laidumo pluoštas, pre-ekscitacija, tachiaritmija, radiodažninė abliacija.

1. Įvadas

1970–1980 m. Wolff–Parkinson–White (WPW) sindromas buvo daugelio mokslinių tyrimų objektas, ypač nagrinėjant jo paplitimą ir atsiradimo priežastis. Elektrofiziologai domėjosi šia patologija ne tik dėl jos galimos įtakos paciento sveikatai, bet ir dėl galimybės geriau suprasti širdies elektrinių impulsų plitimą už įprastos laidžiosios sistemos ribų [1].

WPW sindromo valdymas gali būti įvairus – nuo paprasto papildomo laidumo kelio nustatymo iki gydymo vaistais ar radiodažninės abliacijos. Dauguma pacientų, kurių elektrokardiogramos (EKG) rodo šiam sindromui būdingus požymius, niekada nejaučia jokių simptomų, todėl jiems specialus gydymas nereikalingas. Tačiau jei pacientui pasireiškia simptomai ir nustatomos šios tachiaritmijos, būtina įvertinti staigios širdies mirties riziką ir parinkti tinkamiausią gydymo metodą [2].

2. Apibrėžimas ir epidemiologija

WPW sindromas – tai būklė, kai širdyje yra bent vienas papildomas laidumo pluoštas (PLP), galintis sukelti prieširdžių ar skilvelių tachiaritmijas ir net staigią širdinę mirtį. Ši diagnozė nustatoma tik tiems pacientams, kurių ramybės EKG matoma preeksitacija ir kurie turi tachiaritmijos simptomų. Jei simptomų nėra, ši būklė vadinama Wolff–Parkinson–White fenomenu. WPW fenomenas pasitaiko 0,15–0,25% populiacijos, o maždaug trečdaliui šių žmonių per 10 metų gali išsivystyti aritmijos [1,3]. Gyvybei pavojingų įvykių, tokių kaip staigi širdinė mirtis ar širdies sustojimas, dažnis nėra menkas, ypač vaikams – siekia 0,8–1,9 atveju 1000 žmonių per metus [4].

WPW sindromas yra antra dažniausia paroksizminės supraventrikulinės tachikardijos priežastis pasaulyje. Didelio masto tyrimai, apimantys vaikus ir suaugusiuosius, rodo, kad WPW sindromo

paplitimas siekia 1–3 atvejus 1000 žmonių [5]. Pirmo laipsnio giminaičių tarpe ši būklė nustatoma dažniau – apie 0,55% [2]. Retos, paveldimos WPW sindromo formos atveju, kurią sukelia *PRKAG2* geno mutacijos pasižyminčios autosominiu dominantiniu paveldėjimu, ankstyva pradžia ir įvairaus stiprumo simptomai susiję su skilvelių sienelių sustorėjimu dėl padidėjusio glikogeno kaupimosi širdies raumenų ląstelėse [2,6].

Dauguma WPW sindromą turinčių pacientų neturi struktūrinių širdies pakitimų, tačiau kai kuriems jis pasireiškia kartu su įgimtomis širdies ydomis ar sisteminėmis ligomis (1 lentelė). Apie 10% pacientų, sergančių Ebšteino anomalija, taip pat nustatomas WPW sindromas. Kitos su šiuo sindromu susijusios įgimos širdies ydos yra prieširdžių ir skilvelių pertvarų defektai, vainikinio ančio divertikulai bei atlikta didžiųjų kraujagyslių transpozicijos korekcija [7]. Retais atvejais PLP aptinkami pacientams, sergantiems širdies rbdomioma bei kai kuriomis kitomis paveldimomis ligomis, tokiomis kaip Danono, Fabry ar Pompe liga [8].

3. Patofiziologija

PLP – tai nenormalūs raumeniniai pluoštai, jungiantys prieširdžius su skilveliais aplenkiant įprastinę atrioventrikulinę laidumo sistemą. Jie yra embrioninės kilmės liekanos, atsirandančios dėl neišbaigto atrioventrikulinių žiedų vystymosi embriono laikotarpiu, kai tarp prieširdžių ir skilvelių neįvyksta visiška atskirtis [9].

Iki šiol nustatytas tik ribotas kiekis genų, galinčių lemti WPW sindromo atsiradimą, todėl šioje srityje būtini tolesni moksliniai tyrimai. Genetiniai šio sindromo pagrindai išlieka menkai ištirti, ypač atsižvelgiant į jo nepilną išraišką bei daugeliu atvejų neaiškius paveldimumo dėsningumus. Norėdami įvesti tekstą, spustelėkite arba bakstelėkite čia. Kai kuriuose tyrimuose Norėdami įvesti tekstą,

spustelėkite arba bakstelėkite čia.nustatyta, kad WPW sindromą turintiems asmenims būdingas padidėjęs retų žalingų alelių, susijusių su prieširdžių virpėjimu, kiekis [10]. Nors tam tikri genai, tokie kaip *ANK2*, *NEBL*, *PITX2* ir *PRDM16*, siejami su

PV ar kardiomiopatija WPW sindromo kontekste, tačiau gerai žinomi genetiniai ryšiai tiek pavienių, tiek paveldimų atvejų atžvilgiu egzistuoja su *PRKAG2* ir *MYH7* genais [11].

1 lentelė. Dažniausios būklės, susijusios su WPW sindromu [7,8]

Kategorija	Būklė	Paplitimas (proc.)
Įgimtos širdies ligos	Triburio vožtuvo atrezija	0,29-1,3 proc.
	Ebšteino anomalija	5-25 proc.
	Fallo tetrada	
	Plaučių arterijos stenozė	
	Vainikinių arterijų anomalijos	3,6-20 proc.
	Vainikinio sinuso divertikulai	2-5 proc.
	Didžiųjų kraujagyslių transpozicijos korekcija	
	Prieširdžių/skilvelių pertvaros defektai	
	Hipertrofinė kardiomiopatija	
	Mitralinio vožtuvo prolapsas	5 proc.
Daugiasisteminės ligos	PRKAG2 sindromas	
	Pompe liga	<1 proc.
	Danono liga	
širdies rabdomioma		
Įgytos po operacijų	Korekcinės operacijos; pvz. Fontano procedūra	
	Širdies transplantacija	
	Vožtuvų operacijos	

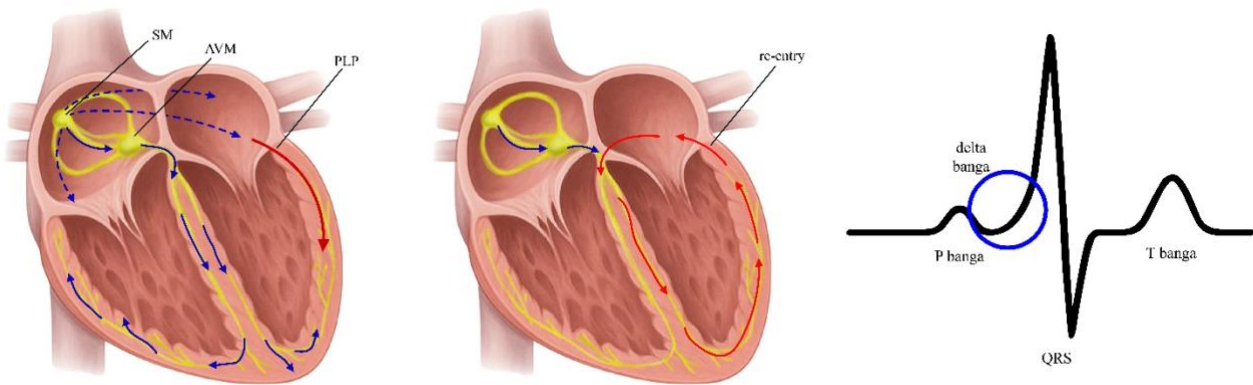
ANK2 genas koduoja ankiriną-B – baltymą, kuris atlieka esminį vaidmenį užtikrinant kelių joninių kanalų stabilizavimą kardiomiocitų membranoje [12]. Tuo tarpu *PRKAG2* yra vienas plačiausiai ištirtų genų, susijusių su paveldima WPW sindromo forma. Šio geno *missense* mutacijos aktyvuoja AMP aktyvuotą baltymo kinazę (AMPK), sukeldamos hipertrofinę kardiomiopatiją, kuriai būdingas gliukogeno kaupimasis ir skilvelių pre-ekscitacija [11]. Be to, įvairių baltymų (*Bmp2*, *Alk3*, *TBX2* ir peristino) ir receptorių funkcijos sutrikimai siejami ne tik su atrioventrikulinio žiedo nepertraukiamumu, bet ir su situacijomis, kai šią spragą aplenkia greitai impulsus perduodantis audinys [13]. Šią hipotezę patvirtina dažnai dar gimdoje nustatomos supraventrikulinės tachikardijos (SVT), taip pat padidėjęs WPW sindromo dažnis naujagimiams ir kūdikiams [14]. Nors egzistuoja

įvairių tipų PLP, dažniausiai pasitaiko trumpi aplenkiantys pluoštai, einantys pagal mitralinį arba triburį žiedą [9].

Dauguma iki šiol mikroskopiniais metodais identifikuotų PLP yra sudaryti iš darbinio miokardo audinio, o tik nedaugelis jų histologiškai pasižymi specializuotomis ląstelėmis [15]. Nepriklausomai nuo to, ar šiuos pluoštus sudaro įprastos miokardo ląstelės, ar struktūriškai pakitę miocitai, jie pasižymi normaliomis tarpląstelinėmis jungtimis, kurių pasiskirstymo pobūdis būdingas darbiniam skilvelių miokardui. Jų elektrofiziologinės savybės skiriasi nuo AV mazgo laidžiosios sistemos. Šie pluoštai dažniausiai elektrinį impulsą perduoda greitai, nedekrementiškai (t. y. be impulso lėtėjimo), o laidumas priklauso nuo natrio srovės – labai panašios į tą, kuri aptinkama įprastose miokardo ląstelėse [16].

Impulsų sklidimas per PLP gali vykti anterogradine, retrogradine arba abiem kryptimis. PLP dažniausiai impulsus praleidžia tiek iš prieširdžių į skilvelius (anterogradine kryptimi), tiek atvirkščiai – iš skilvelių į prieširdžius (retrogradine kryptimi). Pre-ekscitacijos laipsnis priklauso nuo santykinio impulso laidumo per AV mazgo – Hiso pluošto ašį, palyginti su laidumu per papildomą pluoštą (žr. 1 pav.) [17]. Dauguma anterogradinių pluoštų, taip pat

praleidžia impulsus ir retrogradine kryptimi. Tik nedidelė dalis – mažiau nei 10 % – pasižymi vien tik anterogradiniu laidumu, o retrogradinis laidumas stebimas kur kas dažniau – maždaug 50 % atvejų. Nedidelė dalis tiek matomų EKG (*angl. overt*), tiek slaptų (*angl. concealed*) PLP gali pasižymėti dekrementiniu laidumu, t. y. tokiu, kai laidumo greitis mažėja didėjant impulso dažniui [18].



1 paveikslas. Atrioventrikulinis laidumas esant skilvelių pre-ekscitacijai. Mėlynos rodyklės – elektrinio impulso sklidimas per prieširdžius ir skilvelius; raudona rodyklė – papildomas laidumo pluoštas; mėlynas apskritimas pabrėžia delta bangą EKG. SM- sinusinis mazgas, AVM – atrioventrikulinis mazgas, PLP – papildomas laidumo pluoštas.

4. Diagnostika

WPW sindromo diagnozė nustatoma tik tiems pacientams, kuriems pasireiškia tiek pre-ekscitacija, tiek klinikiniai simptomai. WPW modelio nustatymas bendrojoje populiacijoje yra itin sudėtingas, nes tokie asmenys, dažnai nejaučia širdies permušimų, alpimo ar kitų simptomų, susijusių su skilvelių pre-ekscitacija [19].

Pagrindiniai pre-ekscitacijos požymiai EKG yra trumpas PR intervalas ($<0,12$ s), išplatėjęs QRS kompleksas ($>0,12$ s) bei sulėtėjęs, bukas QRS komplekso pradžios pakilimas, vadinamas delta banga. Pre-ekscitacijos laipsnis gali būti įvairus, priklausomai nuo PLP lokalizacijos bei AV mazgo laidumo savybių. Remiantis paviršine EKG, galima prognozuoti manifestuojančio PLP lokalizaciją. Nors pluošto vieta ir pre-ekscitacijos laipsnis

neleidžia tiesiogiai nuspėti klinikinės eigos, jie gali turėti reikšmės vertinant aritmogeninės kardiomiopatijos riziką, taip pat yra svarbūs planuojant intervencinį gydymą – kateterinę abliaciją [20]. Pre-ekscitacija EKG gali būti protarpinė – kai kuriais atvejais ji gali net visam laikui išnykti, ypač naujagimiams (<35 % atvejų) [7].

Keletas algoritmų (*Chern-En Chiang, Fitzpatrick, St. George* bei *Pambrun*) buvo sukurti PLP lokalizacijai nustatyti, remiantis įvairiais elektrokardiografiniais kriterijais, daugiausia analizuojant delta bangos morfologiją (2 lentelė) [21–24]. Vienas plačiausiai taikomų – *Arruda* ir bendraautorių sukurtas algoritmas, paremtas paviršinės EKG analize, pasižymi aukštu jautrumu (90 %) ir specifiškumu (99 %) ir tebėra dažniausiai naudojamas klinikinėje praktikoje [25]. Tačiau

algoritmų diagnostinis tikslumas reikšmingai sumažėja esant keliems papildomiems pluoštams ar struktūrinei širdies patologijai, kuri gali pakeisti QRS komplekso morfologiją. Dar svarbiau, kad vaikams dėl labai laidžios AV–Hiso sistemos pre-ekscitacijos laipsnis dažnai būna minimalus, todėl algoritmai tampa dar mažiau veiksmingi. Vis dėlto, naujesnės kartos algoritmai demonstruoja geresnį tikslumą – apie 93 %, palyginti su tradiciniais (pvz., Pambrun – 84 %, Arruda – 75 %), ir tai buvo patvirtinta net ir vaikų populiacijoje [26].

Klinikiniai WPW sindromo pasireiškimo požymiai dažniausiai nėra specifiniai, gali labai varijuoti ir, svarbiausia, dažniausiai pasireiškia kartu su aritmijos epizodais. Manoma, kad apie 90 % vaikų, maždaug 65 % paauglių ir net 40% asmenų, vyresnių nei 30 metų, kurių ramybės EKG matomas WPW modelis, yra visiškai besimptomiai [7,27]. Tačiau svarbu pažymėti, kad simptomų nebuvimas gali būti tik laikinas. Kita vertus, yra duomenų, jog net iki 40% pacientų pirmaisiais gyvenimo metais PLP praranda anterogradinį laidumą, o SVT tampa neišprovokuojama panašiam pacientų skaičiui, kas leidžia manyti, jog gali būti prarandamas ir retrogradinis laidumas [7,28]. Visgi tokie rezultatai turėtų būti interpretuojami atsargiai, ypač vaikams ir paaugliams, kadangi anterogradinį laidumą per papildomą pluoštą gali maskuoti padidėjęs AV mazgo laidumas – tokiu atveju EKG matomas susiliejęs siauras QRS kompleksas ir trumpas ar ribinis PR intervalas. Be to, vaikų elektrofiziologiniai tyrimų duomenys taip pat turi būti vertinami atsargiai, kadangi dauguma šių tyrimų atliekami taikant sedaciją ar bendrąją nejautrą, kas gali reikšmingai sumažinti PLP laidumo savybes [29].

Simptomų pasireiškimas WPW sindromo atveju yra priklausomas nuo amžiaus bei PLP lokalizacijos ir laidumo savybių. Klinikinė išraiška gali svyruoti nuo visiško simptomų nebuvimo iki nežymaus spaudimo krūtinėje, širdies plakimų, o retais atvejais

– net iki sinkopės ar staigos širdinės mirties. Pastaruoju metu vis dažniau kvestionuojama „besimptomės matomos EKG pre-ekscitacijos“ sąvoka, kadangi net vaikams ji siejama su sumažėjusiu fizinio krūvio toleravimu – tai aiškinama PLP sukelta širdies asinchronija bei kairiojo skilvelio disfunkcija [30]. Šios priežastys gali būti susijusios su didesne širdies nepakankamumo rizika suaugusiems, turintiems matomą EKG pre-ekscitaciją [31]. Pavojingiausi WPW sindromo simptomai – tai sinkopė ir širdies sustojimas. Ilgalaikiame prospektyviniame tyrime Munger ir bendraautoriai nustatė, kad simptomų atsiradimo vidurkis – apie 28 metus, tačiau jie gali išryškėti bet kuriame amžiuje [32]. Naujausi pediatriiniai tyrimai rodo, kad gyvybei pavojingi įvykiai vaikams vidutiniškai pasireiškia apie 14 metų amžiaus [3]. Kūdikams WPW sindromo diagnozė yra itin sudėtinga, nes simptomai yra nespecifiniai – pasireiškia tachipnėja, maitinimosi sutrikimais, dirglumu, pilvo skausmais, pykinimu, vėmimu, o ilgalaikė tachikardija gali sukelti širdies nepakankamumo požymius [33].

Simptominiiais WPW sindromo atvejais dažniausiai pasitaiko dvi pagrindinės tachiaritmijos: ortodrominė atrioventrikulinė reciprokinė tachikardija (oAVRT) ir prieširdžių virpėjimas (PV). Tarp WPW sindromą turinčių pacientų oAVRT yra dažniausia ir, svarbiausia, gerybinė aritmija – ji sudaro 90–95 % visų re-entry tipo tachikardijų, susijusių su PLP [34]. Antidrominė AVRT (aAVRT) fiksuojama tik 3–8 % WPW atvejų, tačiau net 30–60 % šių atvejų nustatomi keli PLP (manifestuojantys arba slapsti), kurie aritmijos metu gali veikti kaip retrogradinė arba neveikli grandis [17]. Kiti pre-ekscituoti tachikardijų tipai taip pat galimi – pavyzdžiui, kai prieširdinės tachikardijos, prieširdžių plazdėjimo ar AV mazgo reciprokinės tachikardijos (AVNRT) metu PLP nedalyvauja aritmijos mechanizme, o veikia tik kaip „nekalta

stebėtojas“ (*angl. innocent bystander*). Šie atvejai itin reti – sudaro tik 1–2 iš 100 [35]. Nors prieširdžių virpėjimas kartais gali pasireikšti kaip pirminė aritmija, dažniau jis yra padidėjusio prieširdžių spaudimo pasekmė, susijusi su sumažėjusiu

skilvelių prisipildymu, kurį sukelia oAVRT. Ši būklė yra svarbi, nes kai kuriems pacientams PV gali pereiti į skilvelių virpėjimą ir sukelti staigią širdinę mirtį [34].

2 lentelė. EKG algoritmai papildomų laidumo pluoštų lokalizacijai [21,25,26].

EKG algoritmas	Statistinė analizė								Privalumai	Trūkumai
	Suaugusiųjų analizė					Vaikų analizė				
	Pacientų sk.	Vid. amžius	Specifiškumas	Jautrumas	Tikslumas	Pacientų sk.	Vid. amžius	Tikslumas		
Fitzpatrick (1994)	141	34 ± 21 m.	0,97 – 1,0	1,0	0,68	NA			naudoja paviršinę EKG	nėra duomenų apie vaikų populiaciją
St. George (1994)	369	48 ± 10 m.	NA	NA	0,93	NA			naudoja paviršinę EKG	nėra duomenų apie vaikų populiaciją
									Prospektyvinis patvirtinimas	Riboti duomenys esant keliems PLP
arruda (1995)	472	50 ± 12 m.	NA	NA	0,94	NA			naudoja paviršinę EKG	nėra duomenų apie vaikų populiaciją
									Prospektyvinis patvirtinimas	Riboti duomenys esant keliems PLP
Arruda (1998)	256	32 m.	0,99	0,9	0,8	NA			naudoja paviršinę EKG	nėra duomenų apie vaikų populiaciją
									Tikslus nustatant abliacijos zonas šalia AV mazgo ir Hiso pluošto	Didelės laiko sąnaudos
Pambrun (2018)	207	NA	0,97-1,0	0,67-1,0	0,9	NA			Naudoja pradines prieš-eksitacijos ribas (pradines 20 msec)	Riboti duomenys esant keliems PLP
									Tikslus ir atsikartojantis	Didelės laiko sąnaudos
Easy WPW (2023)	211	32 ± 19 m.	0,99	0,92	0,93	58	12 ± 4 m.	0,88	Patikimas	Riboti duomenys esant keliems PLP
									naudoja paviršinę EKG	
									Greitas ir lengvai pritaikomas – tik 2 ar 3 žingsniai	
									Analizuota vaikų populiacijoje	

5. Rizikos stratifikacija

WPW sindromas yra viena iš žinomų staigios širdinės mirties (SŠM) priežasčių. Ankstesnių tyrimų duomenimis, tarp jaunų asmenų, išgyvenusių

staigų širdies sustojimą ir neturėjusių struktūrinės širdies ligos, WPW sindromas buvo nustatytas net iki 33 % atvejų [36]. Vis dėlto naujausi epidemiologiniai duomenys rodo, kad WPW

sindromas iš tikrųjų yra reta SŠM priežastis, net ir vaikų bei jaunų suaugusiųjų populiacijoje. SŠM dažnis siekia tik apie 3,6 atvejo 10 milijonų asmenų per metus [37]. Asimptomiems pacientams šis dažnis tikėtina dar mažesnis [38]. Tačiau svarbu pažymėti, kad kai kuriems asmenims SŠM gali būti pirmas ir vienintelis kliniškai pasireiškiantis simptomas nedideliu arba besimptomio pre-ekscitacijos sindromo atveju. Timmermans ir bendraautorų tyrimas parodė, kad daugiau nei 50 % staigaus širdinio sustojimo atvejų įvyksta asmenims, kurie nežinojo apie savo būklę [39].

5.1. Klinikinis įvertinimas

Atliekant klinikinį įvertinimą, prie padidintos rizikos požymių priskiriami šie veiksniai: vyriška lytis, paveldimas WPW sindromas (autosominis dominantinis paveldėjimas, susijęs su 7 chromosoma ir *PRKAG2* geno mutacija), WPW modelio nustatymas pirmaisiais dviem gyvenimo dešimtmečiais, prieširdžių virpėjimas anamnezėje, aritminiai simptomai, tokie kaip sinkopė, bei įgimtų širdies ydų buvimas – ypač Ebsteino anomalija. Taip pat ypatingas dėmesys turėtų būti skiriamas pacientams, užsiimantiems didelės rizikos profesine veikla – tai pilotai, viešojo transporto vairuotojai bei profesionalūs sportininkai [4].

Visiems pacientams, sergantiems WPW sindromu, būtina atlikti rizikos stratifikaciją dėl galimos staigios širdinės mirties rizikos (žr. 2 pav.). Rizikos vertinimas gali būti atliekamas invaziniais arba neinvaziniais metodais. Pagrindinis šio vertinimo tikslas – nustatyti PLP anterogradinį refrakterinį periodą, kuris laikomas netiesioginiu žymeniu, leidžiančiu įvertinti impulso laidumo greitį per PLP prieširdžių virpėjimo metu [40]. Tačiau besimptomės pre-ekscitacijos atveju rizikos vertinimas turi tam tikrą apribojimą, kadangi gautus duomenis gali reikšmingai paveikti autonominės nervų sistemos tonusas. Todėl šiai pacientų grupei

būtinai tikslesni, patikimesni rizikos vertinimo modeliai [17].

5.2 Neinvazinis vertinimas

Neinvazinis WPW sindromo pacientų vertinimas apima detalią ramybės EKG analizę, 24 val. Holterio monitoravimą bei krūvio mėginio su EKG stebėseną. Anksčiau manyta, kad protarpinė pre-ekscitacija (ypač jos staigus išnykimas fizinio krūvio metu) rodo mažą SŠM riziką [41]. Tačiau naujausi vaikų ir jaunimo tyrimai parodė, kad net 13 % tokių pacientų turi didelės rizikos PLP [17,42]. Katecholaminų infuzija (pvz., su izoproterenoliu) trumpina PLP anterogradinį refrakterinį periodą ir gali atskleisti didelės rizikos pluoštus net 50 % pacientų, kuriems pre-ekscitacija išnyksta fizinio krūvio metu [43]. Be to, tarp pacientų, kuriems pasireiškia protarpinė pre-ekscitacija, ir tų, kuriems ji yra pastovi, nenustatyta reikšmingų klinikinių, demografinių ar elektrofiziologinių skirtumų – įskaitant didelės rizikos PLP dažnį po izoproterenolio mėginio [44]. Taip pat pastebėta, kad pertvariniai (septaliniai) PLP yra labiau linkę į skilvelių virpėjimo vystymąsi, todėl laikomi didesnės rizikos [17].

Prie-ekscitacijos išnykimas po antiaritminių vaistų skyrimo anksčiau buvo taikomas mažesnės rizikos pacientų pogrupiui identifikuoti. Jei sinusinio ritmo metu suleidus ajmalino (1 mg/kg kūno svorio per 3 minutes) arba prokainamido (10 mg/kg per 5 minutes) įvyksta visiškas impulso laidumo per PLP blokas, tikėtina, kad PLP pasižymi ilgu anterogradiniu refrakteriniu periodu (>270 ms) [45,46]. Visgi, neinvaziniai testai vertinant SŠM riziką laikomi mažiau informatyviais nei invazinis elektrofiziologinis tyrimas. Pacientams, laikomiems didelės rizikos grupe, invazinis vertinimas turėtų būti atliekamas. Šiuo metu šie neinvaziniai metodai laikomi naudingais tik tiems pacientams, kuriems planuojamas laikinas gydymas antiaritminiais

vaistais, siekiant įvertinti jų efektyvumą ir potencialų saugumą [41].

5.3. Invazinis vertinimas

Elektrofiziologinis tyrimas (EFT) rekomenduojamas simptominiams pacientams siekiant tiksliai nustatyti jų aritmijų patofiziologinį pagrindą. Taip pat jis skirtinas ir asimptominiams asmenims, kurių profesija susijusi su padidėjusia rizika (pvz., pilotai, vairuotojai, profesionalūs sportininkai), arba kai neinvaziniai tyrimai (pvz., kelių PLP buvimas) rodo didesnę riziką [47]. Šiuo metu EFT turi ir IIa klasės indikaciją net ir asimptominiams pacientams, neturintiems didelės rizikos profesijos [17]. Ši rekomendacija grindžiama tuo, kad tiek simptominiams, tiek asimptominiams WPW sindromo pacientams SŠM rizika yra panaši [47,48]. Daugelis tyrimų parodė, kad maždaug 20 % asimptominių pacientų, sergančių WPW sindromu, indukuoto prieširdžių virpėjimo metu pasireiškia greitas skilvelių atsakas. Visgi tolesnės stebėsenos metu ne visiems iš jų išsivysto simptomatinės aritmijos, o tik nedidelei daliai pacientų pasireiškia gyvybei pavojingi įvykiai. Nors anksčiau manyta, kad SŠM ar staigus širdinis sustojimas (SŠS) asimptominiams asmenims yra itin retai, naujausi daugiacentrių tyrimų duomenys parodė, kad šios rizikos, nors ir mažos, yra statistiškai reikšmingos ir kliniškai nepriimtinos – ypač vaikams, kuriems SŠM/SŠS rizika gali siekti nuo 0,7 iki 2 % per vidutinį 8 metų stebėjimo laikotarpį [3,49,50]. Nors EFT nėra tobulas vertinimo įrankis, jo neigiamoji prognostinė vertė (*angl. negative predictive value*) laikoma labai gera asimptominiams pacientams – ypač jei tyrimas atliekamas be bendrosios nejaunos ir su katecholaminų infuzija [51].

Svarbiausi parametrai, kuriuos būtina nustatyti atliekant elektrofiziologinį tyrimą tiek ramybės sąlygomis, tiek (idealiu atveju) katecholaminų infuzijos metu, yra tie, kurie leidžia įvertinti

anterogradinį laidumą per PLP ir taip prognozuoti skilvelių virpėjimo riziką, būtent: trumpiausias pre-ekscituotas RR intervalas prieširdžių virpėjimo metu (*angl. hortest pre-excited RR interval in atrial fibrillation - SPERRI*), PLP efektyvus refrakterinis periodas (*angl. accessory pathway effective refractory period - APERP*) ir trumpiausias pre-ekscituotas stimuliacijos ciklo ilgis prieširdžių stimuliacijos metu (*angl. hortest pre-excited paced cycle length during atrial pacing - SPPCL*). Taip pat svarbu įvertinti aritmijų, tokių kaip ortodrominė AVRT, antidrominė AVRT bei prieširdžių virpėjimas, indukuojamumą ir, jei įmanoma, jų hemodinaminę toleravimą, kadangi būtent šios aritmijos dažniausiai provokuoja skilvelių virpėjimą ar SŠS [47]. Kelių PLP buvimas bei galimi pertvariniai pluoštai taip pat laikomi reikšmingais prognostiniais veiksniais, susijusiais su didesne būsimo aritmijų rizika [51,19].

Remiantis apjungtais vaikų ir suaugusiųjų tyrimų duomenimis (amžiaus ribos nuo 5 iki 68 metų, vidurkis – 28 metai), APERP laikomas mažiau naudingu rodikliu vertinant staigios širdinės mirties riziką [39]. Tuo tarpu SPERRI šiuo metu laikomas geriausiu parametru nustatant skilvelių virpėjimo riziką [19]. Dėl šios priežasties teigiama, kad SŠM rizika laikoma padidėjusia, kai trumpiausias pre-ekscituotas RR intervalas yra <250 ms suaugusiesiems, <220 ms vaikams arba <200 ms izoproterenolio infuzijos metu [52].

Kalbant apie pediatriinę populiaciją, yra paskelbta keletas gairių, apibrėžiančių asimptominio WPW sindromo valdymo strategijas. Vis dėlto naujesni duomenys apie vaikus, kuriems gyvybei pavojingas įvykis buvo pirmasis klinikinis simptomas, kelia susirūpinimą, o tinkamas tokių pacientų atpažinimas ir gydymas gali būti gyvybę išsaugantis veiksnys [19]. Tačiau EFT metu nustatytas SPERRI ar SPPCL silpnai arba visai nekoreliuoja su klinikinės situacijos metu (PV metu) registruotu trumpiausiu

pre-ekscituotu RR intervalu, bent jau vaikų populiacijoje. Tikėtina, jog tai lemia gili sedacija ar bendroji nejautra bei galimas diagnostinių kateterių mechaninis poveikis [53]. Atsižvelgiant į tai, kad dalis vaikų, sergančių asimptominiu WPW sindromu, gali turėti padidintą staigios mirties riziką, o taip pat į tai, jog kateterinė abliacija yra labai efektyvus ir išgydantis gydymo metodas, tiksli rizikos stratifikacija tampa itin svarbi [29].

6. Staigi širdinė mirtis

Nors tai yra retas ir neįprastas reiškinys, staigi mirtis gali būti pirmasis pre-ekscitacijos sindromo požymis, ypač vaikų populiacijoje [33]. Šis aspektas yra itin svarbus vertinant šeiminius WPW sindromo atvejus, kurie siejami su didesne staigios širdinės mirties rizika [54]. SŠM dažnis pacientams, sergantiems WPW sindromu, vertinamas kaip 0,15–0,39 % per 3–10 metų stebėjimo laikotarpį [32,54]. Tyrimai, atlikti su WPW sindromu sergančiais pacientais, kuriems buvo pasireiškęs širdies sustojimas, retrospektyviai nustatė kelis rizikos žymenis, leidžiančius identifikuoti padidintos rizikos pacientus. Tarp jų išskiriamas SPERRI intervalas <250 ms spontaneo ar indukuoto prieširdžių virpėjimo metu, simptominės tachikardijos anamnezė, kelių PLP buvimas (ypač pertvarinių), Ebšteino anomalija bei šeiminių WPW sindromo forma [40,54].

Staigus širdies sustojimas WPW sindromo kontekste dažniausiai įvyksta dėl įvykių sekos, susijusios su aritmijų išprovokavimu [53]. Pagrindinis pradininkas šioje grandinėje yra AVRT, kuri, esant padidėjusiam prieširdžių elektriniam pažeidžiamumui, gali sukelti prieširdžių virpėjimą arba plazdėjimą. Neabejojama, kad tam, jog įvyktų širdies sustojimas, būtina sąlyga yra trumpas anomalinio pluošto anterogradinis refrakterinis periodas. Fizinis krūvis, skatindamas katecholaminų išsiskyrimą, ne tik palengvina AVRT indukciją, bet

ir gali reikšmingai sutrumpinti PLP anterogradinį efektyvų refrakterinį periodą, kas prieširdžių virpėjimo metu lemia dar didesnę skilvelių susitraukimų dažnį ir padidina gyvybei pavojingų aritmijų riziką [54].

Apibendrinti duomenys iš trijų didžiausių WPW sindromo atvejų analizių, apimančių 63 suaugusiųjų, kurie po širdies sustojimo buvo sėkmingai atgaivinti, leidžia išskirti kelias pagrindines išvadas: širdies sustojimas gali ištikti bet kuriame amžiuje, tačiau dažniausiai tai įvyksta 20–30 metų laikotarpiu; 73 % atvejų jis pasireiškia simptominiams asmenims, ypač tiems, kurie jau buvo patyrę PV epizodų (iki 70 %); tuo tarpu asimptominiams ar nežinantiems apie savo būklę pacientams širdies sustojimas būna pirmas klinikinis požymis vidutiniškai 27 % atvejų (atitinkamai 12 %, 26 % ir 53 % trijose analizuotose pacientų grupėse) [35,39,55].

7. Gydymas

7.1. Asimptominiai pacientai

Asimptominių pacientų, kurių EKG matomas WPW modelis, valdymas visuomet buvo prieštaringas, nes simptomų nebuvimas neatmeta staigios širdinės mirties (SSM) galimybės. Iki šiol aiškios ir vieningos strategijos šiai pacientų grupei dar nėra nustatyta [17]. Dauguma pacientų visą gyvenimą gali nepatirti jokių klinikinų įvykių, susijusių su skilvelių pre-ekscitacija. Tačiau maždaug vienam iš penkių stebėjimo metu išsivysto aritmija, susijusi su PLP. Dažniausiai tai yra AVRT (apie 80 %), o prieširdžių virpėjimas pasireiškia 20–30 % atvejų. Nors šiems pacientams dažniausiai nėra indikacijų farmakologiniam gydymui, jiems būtina atlikti SŠM rizikos vertinimą. Nors ši rizika yra maža, ji vis dėlto egzistuoja, o manoma, kad ji yra didesnė jaunesniems pacientams ir vyrams [56].

Atsižvelgiant į neinvazinio ir (arba) invazinio vertinimo rezultatus, yra keletas situacijų, kai

kateterinė abliacija indikuotina net ir asimptomiems pacientams. Didelės rizikos PLP apibrėžiamas pagal greito laidumo per jį nustatymą supraventrikulinės aritmijos metu arba taikant prieširdžių stimuliacijos manevrus [55]. Esant SPERRI ≤ 250 ms, SPPCL ≤ 250 ms ir APERP ≤ 240 ms, nustatytam programuotos prieširdžių stimuliacijos metu, rekomenduojama profilaktinė kateterinė PLP abliacija [57]. Kiti žinomi SŠM rizikos veiksniai yra jaunesnis paciento amžius, kelių PLP buvimas, AVRT indukuojamumas atliekant elektrofiziologinį tyrimą ir PLP pertvarinė lokalizacija. Norėdami įvesti tekstą, spustelėkite arba bakstelėkite čia.. Taip pat kateterinė abliacija yra pagrįsta ir tuo atveju, jei pre-ekscitacijos buvimas kliudo pacientui užsiimti tam tikra profesine veikla (pavyzdžiui, būti pilotu ar profesionaliu sportininku). Naujausiose gairėse rekomenduojama, kad visi pacientai, kurių EKG matomas WPW modelis ir kurie nori dalyvauti varžybinėje sportinėje veikloje, turėtų būti nukreipiami invaziniam elektrofiziologiniam tyrimui rizikos vertinimui ir, esant didelės rizikos požymiams, taikytina abliacija. Rekreacinei (neprofesionaliai) sportinei veiklai pradinis vertinimas gali būti atliekamas neinvazinėmis priemonėmis [17,58].

Vaikams iki 12 metų amžiaus mirtino įvykio rizika, atrodo, yra nedidelė, todėl šioje amžiaus grupėje dažniausiai taikoma konservatyvi stebėseną [58]. Manoma, kad maždaug 65 % paauglių, kurių ramybės EKG stebimas WPW modelis, yra asimptominiai [19]. Tačiau tai nereiškia, kad jauni pacientai, turintys WPW modelį, negali patirti gyvybei pavojingų įvykių net ir nesant didelės rizikos požymių elektrofiziologinio tyrimo metu. Tai patvirtina Etheridge ir kolegų tyrimas, kuriame buvo lyginami 96 pacientai, patyrę gyvybei pavojingus įvykius, ir 816 visiškai asimptominių asmenų [59]. Iš atvejų grupės 60 iš 86 (69 %) buvo atlikti ≥ 2 rizikos vertinimo komponentai

elektrofiziologinio tyrimo metu; 22 iš 60 (37 %) neturėjo jokių didelės rizikos požymių, o 15 iš 60 (25 %) neturėjo nei rizikingų laidų savybių, nei buvo indukuota AVNRT. Be to, 2004 m. Pappone ir kolegos pranešė, kad vaikams, sergantiems asimptominiu WPW sindromu, kuriems nustatyta padidėjusi aritmijų rizika, profilaktinė visų PLP kateterinė abliacija yra reikšmingai naudingesnė nei jos netaikymas – tiek dėl efektyvumo, tiek dėl ilgalaikių rezultatų. Tyrime nustatyta, kad net 44 % didelės rizikos pacientų, kuriems nebuvo atlikta profilaktinė abliacija, per pirmuosius dvejus stebėsenos metus patyrė aritmijų epizodų, įskaitant širdies sustojimą ar staigią mirtį [60].

7.2 Simptominiai pacientai

Simptominių pacientų, sergančių WPW sindromu, gydymo taktika priklauso nuo daugelio veiksnių. Šiuo metu sprendimas taikyti ar netaikyti radiodažninę abliaciją (RDA) dažniausiai grindžiamas simptomų buvimu ar nebuvimu, o ne konkrečiu klinikiu ar elektrofiziologiniu algoritmu, skirtu staigios mirties prevencijai [50].

Ūminis tachikardijos, susijusios su WPW sindromu, gydymas yra panašus į paroksizminės supraventrikulinės tachikardijos (PSVT) gydymą, o pagrindinis tikslas – nutraukti ciklinį impulso laidumo mechanizmą. Tai dažniausiai pasiekama laikinai pailginant AV mazgo refrakterinį periodą, dažniausiai naudojant adenoziną. Tačiau adenoziną reikia naudoti atsargiai, ypač pacientams, kuriems žinoma ar įtariama anterogradinė laidumo galimybė per PLP, nes šis vaistas trumpina prieširdžių refrakterinį periodą. Kartu su bradikardija po PSVT konversijos tai gali išprovokuoti prieširdžių virpėjimą, kuris gali būti laidus per PLP ir sukelti labai greitą skilvelių susitraukimų dažnį. Tokiais atvejais pirmenybė teikiama vaistams, galintiems slopinti laidumą per PLP – ibutilidui, prokainamidui

ar flekainidui, kurie yra laikomi saugesniais ir efektyvesniais pasirinkimais [61].

Prieširdžių virpėjimo (PV) gydymas, esant WPW sindromui, iš esmės skiriasi nuo įprastinio PV gydymo. Pagrindinis gydymo principas tokiais atvejais – prailginti aksesinio laido anterogradinį refrakterinį periodą, palyginti su AV mazgo refrakteriškumu. Tai leidžia sulėtinti impulsų laidumą per aksesinį laidą ir taip sumažinti skilvelių susitraukimų dažnį. Tačiau esant hemodinaminei dekompensacijai ar kraujotakos kolapsui, būtina nedelsiant atlikti elektrinę kardioverse su išoriniu defibriliatoriumi – tai yra privaloma ir gyvybę gelbstinti priemonė [62].

Radiodažninė abliacija visiškai pakeitė WPW sindromo gydymo taktiką ir tapo pirmo pasirinkimo metodu, potencialiai taikomu visiems šios būklės pacientams. Ilgalaikiai registrų tyrimų duomenys parodė ryškų baigčių skirtumą tarp pacientų, kuriems atlikta abliacija, ir tų, kuriems ji nebuvo atlikta. Procedūros sėkmės rodikliai buvo labai aukšti, o komplikacijos – retos. Stebėjimo laikotarpiu nei simptominiams, nei asimptominiams pacientams po abliacijos nepasireiškė „piktybinės“ aritmijos ar skilvelių virpėjimas [50,63]. Ypač svarbu paminėti, kad Pappone ir kolegų stebėta itin aukšta RDA sėkmė buvo susijusi su labai mažu nežymių komplikacijų dažniu (<2%) [50]. Dar naujesni duomenys iš Vokietijos registro rodo, kad dažniausiai pasitaikančios komplikacijos buvo nedidelės ir neturėjo reikšmingos įtakos ilgalaikiai gyvenimo kokybei [64]. Neseniai atlikta metaanalizė parodė, kad RDA WPW sindromui gydyti pasižymi >94% sėkmės rodikliu, 6,2% recidyvų dažniu ir tik 1% komplikacijų dažniu [65]. Platus trimačių (3D) elektroanatominių sistemų naudojimas PLP RDA metu bei krio-abliacijos taikymas rizikingiems pertvariniams pluoštams dar labiau padidino procedūros sėkmę, sumažino recidyvų ir komplikacijų dažnį bei praktiškai

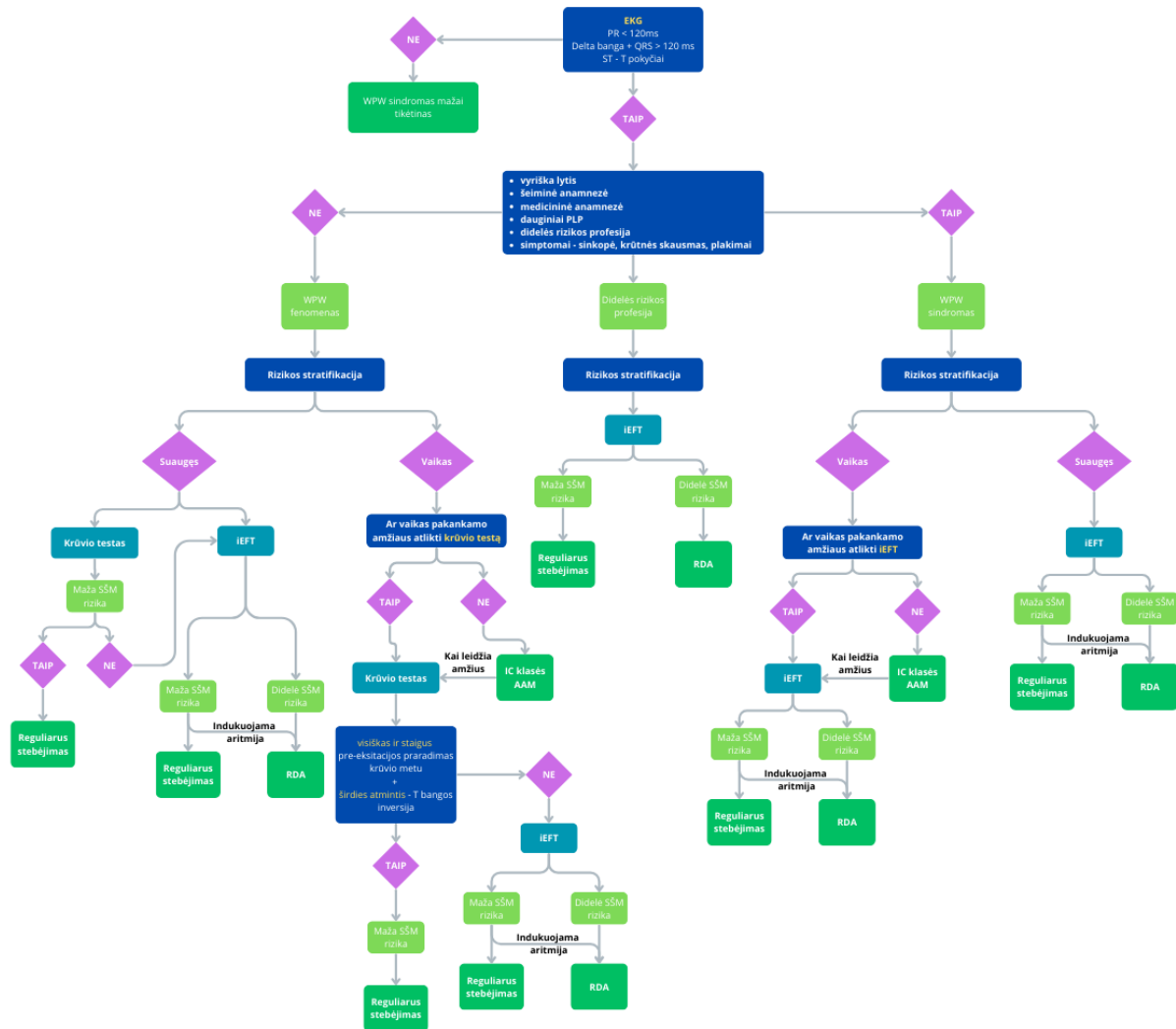
eliminavo fluoroskopinę ekspoziciją – kas ypač svarbu pediatriinėje populiacijoje. Be vaikų, geri kandidatai 3D sistemų naudojimui atliekant procedūras RDA yra suaugusieji, kuriems būdingas didesnės rizikos profilis: kelių procedūrų anamnezė, pertvarinių pluoštų lokalizacija, epikardiniai posteroseptaliniai pluoštai, bei pacientai, kurių laidumo per PLP savybės yra nestabilios (pvz., spontaniinė protarpinė pre-ekscitacija arba laidumo slopinimas diagnostinių kateterių poveikio metu ar po ankstesnio antiaritminio gydymo) [66].

Ilgalaikėje perspektyvoje sėkminga WPW sindromo abliacija siejama su sumažėjusiu mirtingumu – tiek dėl sumažėjusios SŠM rizikos, tiek dėl mažesnės širdies nepakankamumo išsivystymo tikimybės. Vis dėlto WPW sindromas taip pat siejamas su padidėjusia ilgalaikė PV rizika, kuri, kaip rodo tyrimai, nėra sumažinama vien tik kateterine abliacija [67]. Tai leidžia manyti, kad PLP formavimą lemiančios genetinės ypatybės gali būti susijusios su padidėjusiu prieširdžių miokardo polinkiu į PV tam tikroje pacientų grupėje [10]. Tačiau stebėta, kad ilgalaikė PV rizika yra reikšmingai mažesnė, jei abliacija atliekama iki 50 metų amžiaus [67]. Be to, viena tyrėjų grupė pateikė duomenų apie galimai padidėjusią koronarinės širdies ligos riziką po WPW RDA, teigdami, jog abliacija, atliekama arti vainikinių arterijų, gali skatinti pagreitintą aterosklerozės vystymąsi [65].

8. Išvados

Nors WPW sindromas yra palyginti reta ir dažniausiai gerybinė būklė, visi pacientai turėtų būti vertinami dėl galimų didelės rizikos požymių. Nors bendras viso gyvenimo staigios mirties rizikos dažnis WPW sindromo atveju yra mažas, ši rizika yra didžiausia jauname amžiuje, kai staigi širdinė mirtis gali būti pirmasis ligos pasireiškimas. RDA iš esmės pakeitė pre-ekscitacijos sindromų valdymo taktiką. Atsižvelgiant į itin aukštą procedūros

sėkmės dažnį ir mažą komplikacijų dažnį – kurios daugeliu atvejų turi nereikšmingą poveikį gyvenimo kokybei – ši gydymo galimybė turėtų būti svarstoma net ir asimptomiems pacientams.



2 paveikslas. Siūlomas pacientų, sergančių skilvelių prie-eksitacija, gydymo algoritmas. WPW fenomenas – tik EKG pokyčiai; WPW sindromas – EKG pokyčiai, susiję su simptomais / tachiaritmijomis; didelės rizikos profesijos, pvz., pilotai, profesionalūs vairuotojai; iEFT – intrakardinis elektrofiziologinis tyrimas; RDA – radiodažninė abliacija; AAM – antiaritminiai medikamentai; SŠM – staigi širdinė mirtis

Literatūros šaltiniai

1. Krahn AD, Manfreda J, Tate RB, Mathewson FAL, Cuddy TE. The Natural History of Electrocardiographic Preexcitation in Men. 2008;116:456–60.

2. Vidaillet HJ Jr, Pressley JC, Henke E, Harrell FE Jr, German LD. Familial Occurrence of Accessory Atrioventricular Pathways (Preexcitation Syndrome). New England Journal of Medicine. 1987;317:65–9.

3. Smith RF. The Wolf-Parkinson-White Syndrome as an aviation risk. *Circulation*. 1964;29:672–9.
4. Janson CM, Millenson ME, Okunowo O, Dai D, Christmyer Z, Tan RB, Ramesh Iyer V, Shah MJ, O'Byrne ML. Incidence of life-threatening events in children with Wolff-Parkinson-White syndrome: Analysis of a large claims database. *Heart Rhythm*. 2022 Apr;19(4):642-647.
5. Page RL, Joglar JA, Caldwell MA, Calkins H, Conti JB, Deal BJ, et al. 2015 ACC/AHA/HRS guideline for the management of adult patients with supraventricular tachycardia: Executive summary: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation*. 2016;133:e471–505.
6. Gollob MH, Green MS, Tang AS-L, Gollob T, Karibe A, Hassan A-S, et al. Identification of a Gene Responsible for Familial Wolff–Parkinson–White Syndrome. *New England Journal of Medicine*. 2001;344:1823–31.
7. Deal BJ, Keane JF, Gillette PC, Garson A. Wolff-Parkinson-White syndrome and supraventricular tachycardia during infancy: Management and follow-up. *J Am Coll Cardiol*. 1985;5:130–5.
8. Koneru JN, Wood MA, Ellenbogen KA. Rare forms of preexcitation a case study and brief overview of familial forms of preexcitation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2012;5:82–8.
9. Fananapazir L, German LD, Gallagher JJ, Lowe JE, Prystowsky EN. Importance of preexcited QRS morphology during induced atrial fibrillation to the diagnosis and localization of multiple accessory pathways. *Circulation*. 1990;81:578–85.
10. Coban-Akdemir ZH, Charng WL, Azamian M, Paine IS, Punetha J, Grochowski CM, et al. Wolff-Parkinson-White syndrome: De novo variants and evidence for mutational burden in genes associated with atrial fibrillation. *Am J Med Genet A*. 2020;182:1387–99.
11. Arad M, Moskowitz IP, Patel V V., Ahmad F, Perez-Atayde AR, Sawyer DB, et al. Transgenic mice overexpressing mutant PRKAG2 define the cause of Wolff-Parkinson-White syndrome in glycogen storage cardiomyopathy. *Circulation*. 2003;107:2850–6.
12. Mohler PJ, Splawski I, Napolitano C, Bottelli G, Sharpe L, Timothy K, et al. A cardiac arrhythmia syndrome caused by loss of ankyrin-B function. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004;101:9137–42.
13. Leoni L, Bronzetti G, Colonna D, Porcedda G, Rimini A, Silvetti MS. Diagnosis and treatment of fetal and pediatric age patients (0-12 years) with Wolff-Parkinson-White syndrome and atrioventricular accessory pathways. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2023;24:589–601.
14. Vatasescu R, Kornyei L, Szili-Torok T. Slow and wide QRS complex tachycardia as a unique complication following radiofrequency catheter ablation of a left-sided accessory pathway in a child. *Cardiol Young*. 2005;15:315–8.
15. Becker AE, Anderson RH, Durrer D, Wellens HJJ. The anatomical substrates of wolff-parkinson-white syndrome. A clinicopathologic correlation in seven patients. *Circulation*. 1978;57:870–9.
16. Peters NS, Rowland E, Bennett JG, Green CR, Anderson RH, Severs NJ. The Wolff-Parkinson-White syndrome: the cellular substrate for conduction in the accessory atrioventricular pathway. *Eur Heart J*. 1994;15:981–7.
17. Brugada J, Katritsis DG, Arbelo E, Arribas F, Bax JJ, Blomstrom-Lundqvist C, et al. 2019 ESC Guidelines for the management of patients with supraventricular tachycardia The Task Force for the management of patients with supraventricular tachycardia of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2020;41:655–720.
18. Kuck KH, Friday KJ, Kunze KP, Schlüter M, Lazzara R, Jackman WM. Sites of conduction block in accessory atrioventricular pathways. Basis for

concealed accessory pathways. *Circulation*. 1990;82:407–17.

19. Cohen MI, Triedman JK, Cannon BC, Davis AM, Drago F, Janousek J, et al. PACES/HRS expert consensus statement on the management of the asymptomatic young patient with a Wolff-Parkinson-White (WPW, ventricular preexcitation) electrocardiographic pattern: developed in partnership between the Pediatric and Congenital Electrophysiology Society (PACES) and the Heart Rhythm Society (HRS). Endorsed by the governing bodies of PACES, HRS, the American College of Cardiology Foundation (ACCF), the American Heart Association (AHA), the American Academy of Pediatrics (AAP), and the Heart Rhythm. 2012;9:1006–24.

20. Huizar JF, Kaszala K, Tan A, Koneru J, Mankad P, Kron J, et al. Abnormal Conduction-Induced Cardiomyopathy: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol*. 2023;81:1192–200.

21. Pambrun T, El Bouazzaoui R, Combes N, Combes S, Sousa P, Le Bloa M, et al. Maximal Pre-Excitation Based Algorithm for Localization of Manifest Accessory Pathways in Adults. *JACC Clin Electrophysiol*. 2018;4:1052–61.

22. Basiouny T, De Chillou C, Fareh S, Kirkorian G, Messier M, Sadoul N, et al. Accuracy and Limitations of Published Algorithms Using the Twelve-Lead Electrocardiogram to Localize Overt Atrioventricular Accessory Pathways. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 1999;10:1340–9.

23. Xie B, Heald SC, Bashir Y, Katritsis D, Murgatroyd FD, Camm AJ, et al. Localization of accessory pathways from the 12-lead electrocardiogram using a new algorithm. *Am J Cardiol*. 1994;74:161–5.

24. Al-Khatib SM, Pritchett ELC. Clinical features of Wolff-Parkinson-White syndrome. *Am Heart J*. 1999;138:403–13.

25. Arruda MS, McClelland JH, Wang X, Beckman KJ, Widman LE, Gonzalez MD, et al. Development and Validation of an ECG Algorithm for Identifying Accessory Pathway Ablation Site in Wolff-Parkinson-White Syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 1998;9:2–12.

26. El Hamriti M, Braun M, Molatta S, Imnadze G, Khalaph M, Lucas P, et al. EASY-WPW: a novel ECG-algorithm for easy and reliable localization of manifest accessory pathways in children and adults. *EP Europace*. 2023;25:600–9.

27. 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.

28. Woodrow Benson D, Dunnigan A, Benditt DG. Follow-up evaluation of infant paroxysmal atrial tachycardia: transesophageal study. *Circulation*. 1987;75:542–9.

29. Shwayder MH, Escudero CA, Etheridge SP, Dechert BE, Law IH, Blaufox AD, et al. Difficulties with invasive risk stratification performed under anesthesia in pediatric Wolff-Parkinson-White Syndrome. *Heart Rhythm*. 2020;17:282–6.

30. Książczyk TM, Jaroń A, Pietrzak R, Werner B. Assessment of the physical performance in children with asymptomatic pre-excitation. *Europace*. 2022;24:855–9.

31. Skov MW, Rasmussen P V., Ghouse J, Hansen SM, Graff C, Olesen MS, et al. Electrocardiographic Preexcitation and Risk of Cardiovascular Morbidity and Mortality: Results From the Copenhagen ECG Study. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2017;10.

32. Munger TM, Packer DL, Hammill SC, Feldman BJ, Bailey KR, Ballard DJ, 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.

33. Yıldırım I, Özer S, Karagöz T, Şahin M, Özkutlu S, Alehan D, et al. Clinical and electrophysiological evaluation of pediatric Wolff-Parkinson-White patients. *Anadolu Kardiyoloji Dergisi*. 2015;15:485–90.
34. Delise P, Sciarra L. Asymptomatic Wolff-Parkinson-White: What to do. Extensive ablation or not? *Journal of Cardiovascular Medicine*. 2007;8:668–74.
35. Wellens HJ, Durrer D. Wolff-Parkinson-White syndrome and atrial fibrillation: Relation between refractory period of accessory pathway and ventricular rate during atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 1974;34:777–82.
36. Topaz O, Perin E, Cox M, Mallon SM, Castellanos A, Myerburg RJ. Young adult survivors of sudden cardiac arrest: Analysis of invasive evaluation of 22 subjects. *Am Heart J*. 1989;118:281–7.
37. Meyer L, Stubbs B, Fahrenbruch C, Maeda C, Harmon K, Eisenberg M, et al. Incidence, causes, and survival trends from cardiovascular-related sudden cardiac arrest in children and young adults 0 to 35 years of age: A 30-year review. *Circulation*. 2012;126:1363–72.
38. Davenport ED, Rupp KAN, Palileo E, Haynes J. Asymptomatic Wolff-Parkinson-White Pattern ECG in USAF Aviators. *Aerospace Med Hum Perform*. 2017;88:56–60
39. Timmermans C, Smeets JLRM, Rodriguez LM, Vrouchos G, van den Dool A, Wellens HJJ. Aborted sudden death in the Wolff-Parkinson-White syndrome. *Am J Cardiol*. 1995;76:492–4.
40. Sethi KK, Dhall A, Chadha DS, Garg S, Malani SK, Mathew OP. WPW and preexcitation syndromes. *J Assoc Physicians India*. 2007;55 Suppl:10–5.
41. Lévy S, Broustet JP, Clémenty J, Vircoulon B, Guern P, Bricaud H. [Wolff-Parkinson-White syndrome. Correlation between the results of electrophysiological investigation and exercise tolerance testing on the electrical aspect of preexcitation]. *Arch Mal Coeur Vaiss*. 1979;72:634–40.
42. Escudero CA, Ceresnak SR, Collins KK, Pass RH, Aziz PF, Blaufox AD, et al. Loss of ventricular preexcitation during noninvasive testing does not exclude high-risk accessory pathways: A multicenter study of WPW in children. *Heart Rhythm*. 2020;17:1729–37.
43. Kiger ME, McCanta AC, Tong S, Schaffer M, Runciman M, Collins KK. Intermittent versus Persistent Wolff-Parkinson-White Syndrome in Children: Electrophysiologic Properties and Clinical Outcomes. *Pacing and Clinical Electrophysiology*. 2016;39:14–20.
44. Robles AG, Palamà Z, Pernat A, Gianfrancesco D, Bartolomucci F, Scarà A, et al. Intermittent ventricular pre-excitation in symptomatic adults: Always a marker of low risk? *Pacing and Clinical Electrophysiology*. 2023;46:1049–55.
45. Wellens HJJ, Bär FW, Gorgels AP, Vanagt EJ. Use of ajmaline in patients with the Wolff-Parkinson-White syndrome to disclose short refractory period of the accessory pathway. *Am J Cardiol*. 1980;45:130–3.
46. Wellens HJJ, Braat S, Brugada P, Gorgels APM, Bär FW. Use of procainamide in patients with the Wolff-Parkinson-White syndrome to disclose a short refractory period of the accessory pathway. *Am J Cardiol*. 1982;50:1087–9.
47. Brembilla-Perrot B. Electrophysiological evaluation of Wolff-Parkinson-White syndrome. *Indian Pacing Electrophysiol J*. 2002;2:143–52.
48. Di Mambro C, Russo MS, Righi D, Placidi S, Palmieri R, Silvetti MS, et al. Ventricular pre-excitation: symptomatic and asymptomatic children have the same potential risk of sudden cardiac death. *EP Europace*. 2015;17:617–21.

49. Priori SG, Aliot E, Blomstrom-Lundqvist C, Bossaert L, Breithardt G, Brugada P, et al. Task Force on Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2001;22:1374–450.
50. Pappone C, Vicedomini G, Manguso F, Saviano M, Baldi M, Pappone A, et al. Wolff-parkinson-white syndrome in the era of catheter ablation insights from a registry study of 2169 patients. *Circulation.* 2014;130:811–9.
51. Raposo D, António N, Andrade H, Sousa P, Pires A, Gonçalves L. Management of Asymptomatic Wolff–Parkinson–White Pattern in Young Patients: Has Anything Changed? *Pediatr Cardiol.* 2019;40:892–900.
52. Delise P, Sciarra L. Sudden Cardiac Death in Patients with Ventricular Preexcitation. *Card Electrophysiol Clin.* 2020;12:519–25.
53. Etheridge SP, Gakenheimer-Smith L, Asaki SY, Niu M. Asymptomatic Wolff-Parkinson-White Syndrome: An Ounce of Prevention Is Worth the Risk of Cure. *Curr Cardiol Rep.* 2023;25:543–51.
54. Blomström-Lundqvist C, Scheinman MM, Aliot EM, Alpert JS, Calkins H, Camm AJ, et al. ACC/AHA/ESC Guidelines for the Management of Patients With Supraventricular Arrhythmias - Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Supraventricular Arrhythmias). *Circulation.* 2003;108:1871–909.
55. Montoya PT, Brugada P, Smeets J, Talajic M, Bella P Della, Lezaun R, et al. Ventricular fibrillation in the Wolff-Parkinson-White syndrome. *Eur Heart J.* 1991;12:144–50.
56. Klein GJ, Gula LJ, Krahn AD, Skanes AC, Yee R. WPW Pattern in the Asymptomatic Individual. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2009;2:97–9.
57. Pappone C, Santinelli V, Manguso F, Augello G, Santinelli O, Vicedomini G, et al. A Randomized Study of Prophylactic Catheter Ablation in Asymptomatic Patients with the Wolff–Parkinson–White Syndrome. *New England Journal of Medicine.* 2003;349:1803–11.
58. Pelliccia A, Sharma S, Gati S, Bäck M, Börjesson M, Caselli S, et al. 2020 ESC Guidelines on sports cardiology and exercise in patients with cardiovascular disease: The Task Force on sports cardiology and exercise in patients with cardiovascular disease of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2021;42:17–96.
59. Etheridge SP, Escudero CA, Blaufox AD, Law IH, Dechert-Crooks BE, Stephenson EA, et al. Life-Threatening Event Risk in Children With Wolff-Parkinson-White Syndrome: A Multicenter International Study. *JACC Clin Electrophysiol.* 2018;4:433–44.
60. Pappone C, Manguso F, Santinelli R, Vicedomini G, Sala S, Paglino G, et al. Radiofrequency Ablation in Children with Asymptomatic Wolff–Parkinson–White Syndrome. *New England Journal of Medicine.* 2004;351:1197–205.
61. Sharma AD, Klein GJ, Yee R. Intravenous adenosine triphosphate during wide QRS complex tachycardia: Safety, therapeutic efficacy, and diagnostic utility. *Am J Med.* 1990;88:337–43.
62. Schatz I, Ordog GJ, Karody R, Bhasin V. Wolff-Parkinson-White syndrome presenting in atrial fibrillation. *Ann Emerg Med.* 1987;16:574–8.
63. Van Hare GF, Javitz H, Carmelli D, Saul JP, Tanel RE, Fischbach PS, et al. Prospective assessment after pediatric cardiac ablation: demographics, medical profiles, and initial

outcomes. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2004;15:759–70.

64. Brado J, Hochadel M, Senges J, Kuck KH, Andresen D, Willems S, et al. Outcomes of ablation in Wolff-Parkinson-White-syndrome: Data from the German Ablation Registry. *Int J Cardiol.* 2021;323:106–12.

65. Ibrahim Ali Sherdia AF, Abdelaal SA, Hasan MT, Elsayed E, Mare'y M, Nawar AA, et al. The success rate of radiofrequency catheter ablation in Wolff-Parkinson-White-Syndrome patients: A systematic review and meta-analysis. *Indian Heart J.* 2023;75:98–107.

66. Krause U, Paul T, Bella P Della, Gulletta S, Gebauer RA, Paech C, et al. Pediatric catheter ablation at the beginning of the 21st century: results from the European Multicenter Pediatric Catheter Ablation Registry 'EUROPA.' *EP Europace.* 2021;23:431–40.

67. Borregaard R, Lukac P, Gerdes C, MØller D, Mortensen PT, Pedersen L, et al. Radiofrequency ablation of accessory pathways in patients with the Wolff-Parkinson-White syndrome: the long-term mortality and risk of atrial fibrillation. *EP Europace.* 2015;17:117–22.