

LA SINDROME DELL'ATRIO ELETTRICO PIGRO

A. Rossillo, A. Raviele

Centro per il Trattamento della Fibrillazione Atriale
Dipartimento Cardiovascolare, Ospedale dell'Angelo, Mestre-Venezia.

La fibrillazione atriale è l'aritmia sostenuta di più comune riscontro nella popolazione generale. Essa è caratterizzata dalla presenza di un'attività elettrica disorganizzata, con conseguente contrazione atriale inefficace dal punto di vista emodinamico e da un'irregolarità e spesso aumentata frequenza di contrazione ventricolare. Tale aritmia è presente in tutte le fasce di età e la sua prevalenza nella popolazione generale è stimata essere in media dello 0.90-0.95%^{1,2} e cresce significativamente con l'avanzare dell'età fino ad arrivare al 10% ed oltre nei pazienti con età superiore agli 85 anni². La presenza di questa aritmia comporta un aumento del rischio tromboembolico, in particolare di ictus cerebrale e di scompenso cardiaco, rispettivamente di 4-5 volte e di circa 2 volte in più rispetto ai soggetti sani^{3,4}. Molto spesso si associa a sintomi invalidanti come ad esempio le palpitazioni, la dispnea, l'astenia e l'angor, che da soli sono in grado di condizionare pesantemente la qualità della vita.

Fibrillazione atriale isolata

La fibrillazione atriale può complicare la storia naturale di tutte le malattie di cuore, ma in una percentuale non indifferente (variabile tra l'1.6% e il 30%, in media 5-10%) può presentarsi anche in assenza di cardiopatia organica o di altra causa identificabile. In questi casi si parla di *fibrillazione atriale isolata o idiopatica*⁵. La *diagnosi* di questa patologia è basata sull'esclusione di tutte le forme di cardiopatia, compresa l'ipertensione arteriosa latente e di cause extracardiache di fibrillazione atriale, come broncopneumopatia cronica ostruttiva o ipertiroidismo. È quindi importante un iter diagnostico approfondito prima di etichettare una fibrillazione atriale come isolata. Tale iter deve includere almeno un'attenta raccolta della storia clinica, esame fisico con misurazione della pressione arteriosa, test di laboratorio, elettrocardiogramma, eco-

cardiogramma e, secondo alcuni esperti, anche radiogramma del torace e test da sforzo. La *prognosi* della fibrillazione atriale isolata è stata considerata a lungo favorevole. Recentemente, comunque, tale concezione è stata parzialmente rivista. In particolare, pazienti con fibrillazione atriale isolata permanente e con dilatazione atriale sinistra avrebbero un rischio tromboembolico e una mortalità aumentati (Tab. I) ⁶. Va comunque sottolineato che la fibrillazione atriale isolata inizia quasi sempre come forma parossistica e che l'evoluzione verso una forma permanente è molto lenta nel tempo (circa 30% in 30 anni di follow-up). Anche l'aumento delle dimensioni atriali è spesso tardivo e associato alla trasformazione in forma permanente dell'aritmia. Fattori frequentemente associati alla fibrillazione atriale isolata, e come tali considerati *fattori di rischio* per l'insorgenza di questa aritmia, sono: il sesso maschile (78% dei soggetti colpiti sono uomini), la predisposizione familiare (frequente riscontro di parenti di primo grado che soffrono di fibrillazione atriale), le mutazioni genetiche (ad esempio geni che regolano i canali del potassio e del sodio o la produzione di connesine o il sistema renina-angiotensina-aldosterone), il comportamento di tipo A e gli stress esistenziali acuti, l'obesità, la sindrome dell'apnea notturna, l'attività sportiva (in particolare lo sport di resistenza), l'alto consumo di caffè, di alcool (cosiddetta "holiday heart syndrome") e di sostanze illecite, e infine l'impiego di farmaci (vedi xantine, inalanti simpaticomimetici, corticosteroidi, citostatici, anticolinergici, antidepressivi/antipsicotici, farmaci per l'emicrania e per la disfunzione erettile) (Fig. 1). Dato che la prognosi della fibrillazione atriale isolata può cambiare nel corso degli anni sia per la cronicizzazione dell'aritmia, che per il manifestarsi di alterazioni atriali secondarie o di fattori di rischio inizialmente assenti, risulta evidente che tali pazienti andrebbero rivalutati periodicamente.

Eziopatogenesi della fibrillazione atriale isolata

L'eziopatogenesi della fibrillazione atriale è estremamente complessa e non completamente definita; negli ultimi decenni, l'attenzione della comunità scientifica ha portato a chiarire alcune delle conseguenze della fibrillazione atriale a livello degli atri sia dal punto di vista elettrofisiologico che anatomico, ma poco si sa dei meccanismi che generano la fibrillazione atriale quando

Tabella I - Mortalità e morbilità associate alla fibrillazione atriale isolata.

	N° pazienti	Sesso	Età media (anni)	FA paross. e pers - FA perm.	% recidive FA	% evoluz. FA perm.	Incid. eventi trombo- embolici	Incid. decessi cardio- vascolari
Brand et al.	43	74% M	70	0 - 100	-	-	2.4%	-
Onundarson et al	8	-	-	0 - 100	-	-	0%	0%
Kopecky et al.	97	80% M	44	78 - 22	58%	16%	0.55%	0.97%
Davidson et al.	32	59% M	47	94 - 6	56%	-	0.64%	0%
Scardi et al.	145	81% M	43	14 - 86	-	23%	1.26%	0.23%
Osranek et al.	46	83% M	46	100 - 0	-	-	0.54%	0.69%
Jahangir et al.	76	78% M	44	93 - 7	-	29%	0.90%	0.63%

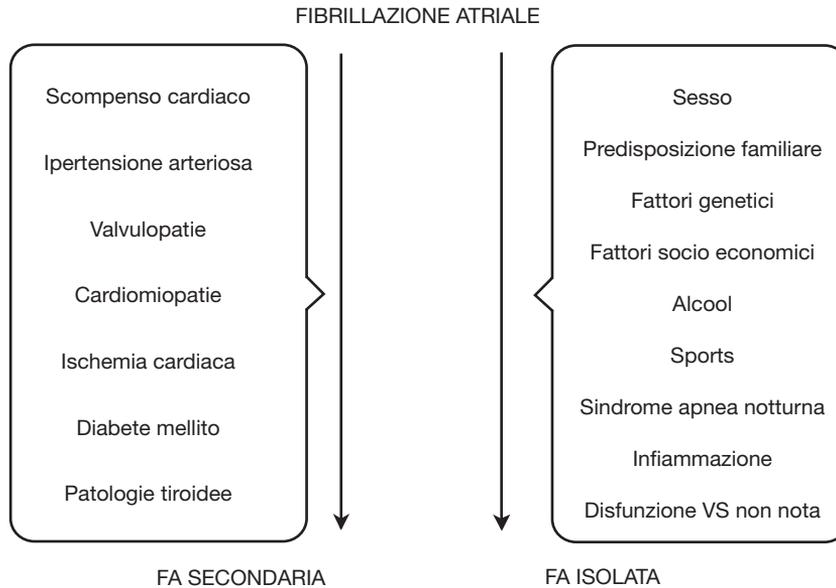


Fig. 1.

non sono presenti alterazioni strutturali dovute a una cardiopatia organica. Un primo tentativo di spiegare questo fenomeno è racchiuso nella cosiddetta “*sindrome dell’atrio elettrico pigro*”, un termine da noi coniato per indicare un insieme di alterazioni recentemente descritte in un elegante lavoro del gruppo del Royal Adelaide Hospital ⁷. In questo lavoro, gli autori hanno dimostrato come nei pazienti affetti da fibrillazione atriale, con un cuore apparentemente sano, siano invece presenti alterazioni sia elettrofisiologiche che strutturali che potrebbero spiegare l’attività fibrillatoria. Prende quindi piede il concetto che la fibrillazione atriale sia il campanello di allarme di una *patologia cardiaca latente* che non si è ancora manifestata sul piano clinico. Nello studio dei ricercatori australiani sono stati confrontati 25 pazienti sottoposti ad ablazione di fibrillazione atriale parossistica in cui non erano presenti cardiopatie, patologie polmonari, stroke, ipertensione arteriosa, diabete mellito o ipertiroidismo, con 25 pazienti sottoposti ad ablazione a causa di una via anomala sinistra. Al fine di evitare influenze legate al rimodellamento elettrico, nel gruppo di studio sono stati esclusi i pazienti che presentavano parossismi di fibrillazione atriale a un monitoraggio ecg continuo eseguito nella settimana immediatamente precedente l’intervento di ablazione. Gli autori hanno riscontrato che i pazienti con fibrillazione atriale isolata presentano: un incremento del volume, un’importante riduzione del voltaggio a livello di entrambi gli atri, un allungamento del periodo refrattario atriale, un incremento della durata dell’onda P, una riduzione della conduzione intra e interatriale e una funzionalità del nodo del seno ridotta. In sintesi, questi pazienti, lontano dagli episodi di fibrillazione atriale e quindi dagli effetti del rimodellamento elettrico, che durano solo

pochi giorni, mostrano una specie di intorpidimento di tutta l'attività elettrica atriale. Queste osservazioni ci hanno suggerito il termine di "sindrome dell'atrio elettrico pigro", per descrivere questa condizione di rallentamento elettrico che predispone alla fibrillazione atriale.

L'eziopatogenesi della fibrillazione atriale, oltre ad essere complessa, è anche differente nei diversi tipi in cui viene distinta questa aritmia. Notoriamente la fibrillazione atriale è classificata in tre differenti forme: 1) parossistica, cioè a risoluzione spontanea entro 7 giorni; 2) persistente, di durata oltre i 7 giorni o che richiede un intervento farmacologico o elettrico per ottenere l'interruzione e 3) permanente, cioè non più riconvertibile a ritmo sinusale o in cui la riconversione non è ritenuta più vantaggiosa. Le alterazioni descritte come "sindrome dell'atrio elettrico pigro" potrebbero essere responsabili, insieme ai triggers, di forme di fibrillazione atriale parossistica, ma probabilmente non sono sufficienti a rendere l'aritmia persistente e permanente. Infatti, altre modificazioni strutturali devono aver luogo affinché si crei un substrato sufficiente a far automantenere questa aritmia. Risulta chiaro infatti che la fibrillazione atriale è una patologia di tipo evolutivo che si aggrava progressivamente diventando, al termine della sua storia, irreversibile. Tale aritmia si associa nel corso del tempo ad alterazioni sia di tipo elettrofisiologico che strutturali, riassunte nel termine di rimodellamento, che culminano nella dilatazione dell'atrio in toto, con la perdita della sua attività elettrica e contrattile. La figura 2 (modificata da Alessie et al. Cardiovascular Research 2002; 54:230-246) mostra le possibili interazioni tra i diversi tipi di rimodellamento che causano il perpetuarsi della fibrillazione atriale.



Fig. 2. Possibili interazioni tra i diversi tipi di rimodellamento che causano il perpetuarsi della fibrillazione atriale.

Rimodellamento elettrico

Da metà degli anni novanta è stato dimostrato in maniera elegante come la fibrillazione atriale favorisca le recidive di fibrillazione atriale (“atrial fibrillation begets atrial fibrillation”) ⁸. Infatti, due differenti lavori condotti su modelli animali hanno mostrato che la presenza di alta frequenza atriale causa una significativa riduzione del periodo refrattario effettivo atriale e l’incapacità di regolarne le oscillazioni in base alla frequenza atriale (cosiddetto *rimodellamento elettrico*) ⁹. La riduzione del periodo refrattario effettivo atriale colpisce in maniera disomogenea la muscolatura atriale (fenomeno della dispersione) e causa aree di blocco elettrico funzionale, con conseguente realizzazione di possibili rientri che generano e sostengono l’attività fibrillatoria. Questo processo si completa nell’arco di due, tre giorni e può richiedere anche una settimana per regredire una volta che il ritmo sinusale è stato ripristinato (*rimodellamento inverso*). Il rimodellamento elettrico però, non può essere l’unica causa dell’insorgenza e del mantenimento della fibrillazione atriale. Questo è apparso chiaro anche agli autori degli studi sopra citati in quanto, nonostante le modifiche del periodo refrattario atriale si completino in pochi giorni, sono poi necessarie almeno due settimane prima che la fibrillazione atriale diventi persistente. Gli autori hanno quindi ipotizzato che, affinché l’aritmia si possa perpetuare, altri fattori, quali cambiamenti nella velocità di conduzione, alterazioni strutturali o dilatazione della camera atriale, debbano essere coinvolti.

Notoriamente il tempo di conduzione dell’impulso elettrico in un tessuto è determinato da due fattori: la lunghezza del circuito e la velocità di conduzione intrinseca intra atriale ^{10,11}. La presenza di aree di blocco elettrico, nel caso specifico insieme alla riduzione dell’espressione della proteina CX40 delle gap-junction causato dall’insorgenza della fibrillazione atriale, portano ad un incremento della lunghezza del circuito. Conseguentemente, si ha un rallentamento del tempo di conduzione, nonostante la velocità di conduzione intrinseca dei miociti atriali possa risultare nella norma ^{12,13}.

Rimodellamento contrattile

La ridotta contrattilità atriale in corso di fibrillazione atriale è correlata a due differenti meccanismi: il primo e il più importante è dovuto a una funzionale perdita di contrazione, causata da una ridotta attivazione dell’apparato contrattile per una *riduzione della corrente L-Ca²⁺* ^{14,15}. Il secondo meccanismo è invece secondario a un fenomeno di miolisi innescata dalla fibrillazione atriale ¹⁶. Le alterazioni della corrente L-Ca²⁺ hanno un pronto recupero dopo il ripristino del ritmo sinusale, che non è però accompagnato da un eguale recupero della funzione contrattile. Questo mancato recupero è da ascrivere molto probabilmente ad altri meccanismi non ancora identificati, in quanto il fenomeno di miolisi ha un ruolo minore nella genesi della disfunzione atriale.

Rimodellamento strutturale

La presenza di alterazioni strutturali a livello cellulare come conseguenza diretta della fibrillazione atriale è inoltre suggerita dal lavoro di Todd e coll in

cui, in un modello animale, la durata di un episodio di fibrillazione atriale indotto con un pacing continuo di 40 giorni tende ad aumentare dopo ogni episodio¹⁷.

Alessie e coll hanno elegantemente osservato le seguenti alterazioni strutturali a livello dei miociti: incremento delle dimensioni delle cellule, accumulo di glicogeno a livello perinucleare, miolisi per perdita centrale di sarcomeri, alterazione nell'espressione della connessina, cambiamento nella forma dei mitocondri, frammentazione del reticolo sarcoplasmatico, omogenea distribuzione della cromatina nucleare e cambiamenti nella localizzazione e nella quantità delle proteine strutturali¹⁸. Queste alterazioni sono simili a quelle che si verificano a livello dei miociti ventricolari in condizioni di ischemia legata ad ipoafflusso sanguigno (*miocardio ibernato*)¹⁹. Queste modificazioni cellulari secondarie alla fibrillazione atriale potrebbero essere considerate una conseguenza di un fisiologico adattamento al sovraccarico cronico di calcio e allo stress metabolico e non dovrebbero essere considerate di tipo degenerativo, visto che nei pazienti affetti da fibrillazione atriale permanente in assenza di cardiopatia organica, i segni dei cambiamenti irreversibili che conducono alla morte delle cellule e gli indicatori di apoptosi sono assenti. Al contrario, quando compare la dilatazione atriale, compaiono i segni di *morte cellulare* e di *fibrosi interstiziale*. Infatti, l'espressione dell'angiotensina II atriale cresce rapidamente nelle condizioni di scompenso cardiaco, con conseguente incremento dello stretch atriale, come dimostrato in uno studio sperimentale²⁰. A supporto di questo concetto si è riscontrato che, durante tachiaritmia atriale, l'angiotensina II, il TGF- beta 1, il PDGF e CTGF, tutti fattori che promuovono la fibrosi atriale, risultano essere aumentati²¹⁻²³.

Tutti questi dati sperimentali dimostrano al tempo stesso come la fibrillazione atriale favorisca la fibrillazione atriale ma come il ritmo sinusale non sia sempre in grado di mantenere il ritmo sinusale. La fibrillazione atriale isolata andrebbe invece considerata come una malattia organica dell'atrio in fase iniziale, latente fino a quando tale aritmia non si presenta (sindrome dell'atrio elettrico pigro), ma che poi può degenerare, causando la perdita della funzione elettrica e meccanica di questa camera cardiaca.

Primum movens della fibrillazione atriale isolata

Rimane ancora da spiegare quale sia il *primum movens* che porta all'insieme di alterazioni da noi definito come sindrome dell'atrio elettrico pigro, che sono responsabili dell'insorgenza della fibrillazione atriale isolata. Skolidis e coll hanno dimostrato, valutando la flussimetria massima misurabile con una guida Doppler a livello del ramo per l'atrio sinistro della coronaria circonflessa, la presenza di anomalie della perfusione miocardica atriale nei pazienti affetti da fibrillazione atriale parossistica in assenza di cardiopatia ed hanno quindi ipotizzato una *componente ischemica* microvascolare nell'eziopatogenesi delle alterazioni elettrostrutturali presenti in tali pazienti²⁴. Altri autori hanno posto l'attenzione sul ruolo di *processi infiammatori o infettivi* a livello atriale (miocardite). In particolare, Frustaci e coll hanno eseguito un'analisi istopatologica sul materiale prelevato attraverso una biopsia endomiocardica eseguita a livello del setto interatriale in pazienti affetti da fibrillazione atriale

isolata ed hanno paragonato i risultati ottenuti con quelli osservati in un gruppo di pazienti di controllo affetti dalla sindrome di WPW²⁵. Gli autori hanno descritto nei pazienti affetti da fibrillazione atriale isolata un quadro compatibile con diagnosi di miocardite nel 66% dei casi e di cardiopatia localizzata non infiammatoria in un altro 17%. Inoltre, nei pazienti con fibrillazione atriale isolata sono stati riscontrati valori elevati di proteina C reattiva e di interleukina 6, a supporto della genesi infiammatoria dell'aritmia²⁶⁻²⁸. Altri autori hanno ipotizzato una possibile *componente ormonale* nella genesi della fibrillazione atriale isolata. Questo sulla base del riscontro di valori di apelina ridotti rispetto a controlli sani e di valori di BNP elevati in corso di fibrillazione atriale rispetto al ritmo sinusale^{29,30}. Infine, va considerato il ruolo dei *fattori genetici* nel determinismo della fibrillazione atriale non associata ad alcuna causa.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Stewart S, Hart CL, Hole DJ, McMurray JJ. Population prevalence, incidence, and predictors of atrial fibrillation in the Renfrew/Paisley study. *Heart* 2001; 86:516-21
- 2) Go AS, Hylek EM, Phillips KA, Chang Y, Henault LE, Selby JV, Singer DE. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA* 2001; 285:2370-5
- 3) Krahn AD, Manfreda J, Tate RB, Mathewson FA, Cuddy TE. The natural history of atrial fibrillation: incidence, risk factors, and prognosis in the Manitoba Follow-Up Study. *Am J Med* 1995; 98:476-84
- 4) Flegel KM, Shipley MJ, Rose G. Risk of stroke in non-rheumatic atrial fibrillation. *Lancet* 1987; 1:526-9
- 5) Kozłowski D, Budrejko S, Lip GY, Rysz J, Mikhailidis DP, Raczak G, Banach M. Lone Atrial Fibrillation - What Do We Know? *Heart* 2009 (in press)
- 6) Scardi S, Mazzone C, Pandullo C, Goldstein D, Poletti A, Humar F. Lone atrial fibrillation: prognostic differences between paroxysmal and chronic forms after 10 years of follow-up. *Am Heart J* 1999 Apr; 137(4 Pt 1):686-91
- 7) Stiles MK, John B, Wong CX, Kuklik P, Brooks AG, Lau DH, Dimitri H, Roberts-Thomson KC, Wilson L, De Sciscio P, Young GD, Sanders P. Paroxysmal lone atrial fibrillation is associated with an abnormal atrial substrate: characterizing the "second factor". *J Am Coll Cardiol* 2009; 53:1182-91
- 8) Wijffels MC, Kirchhof CJ, Dorland R, Allesie MA. Atrial fibrillation begets atrial fibrillation. A study in awake chronically instrumented goats. *Circulation* 1995; 92:1954-68
- 9) Morillo CA, Klein GJ, Jones DL, Guiraudon CM. Chronic rapid atrial pacing. Structural, functional, and electrophysiological characteristics of a new model of sustained atrial fibrillation. *Circulation* 1995; 91:1588-95
- 10) Gaspo R, Bosch RF, Talajic M, Nattel S. Functional mechanisms underlying tachycardia-induced sustained atrial fibrillation in a chronic dog model. *Circulation* 1997; 96:4027-35
- 11) Gaspo R, Bosch RF, Bou-Abboud E, Nattel S. Tachycardia-induced changes in Na⁺ current in a chronic dog model of atrial fibrillation. *Circ Res* 1997; 81:1045-52
- 12) van der Velden HM, Ausma J, Rook MB, Hellemons AJ, van Veen TA, Allesie MA, Jongsma HJ. Gap junctional remodeling in relation to stabilization of atrial fibrillation in the goat. *Cardiovasc Res* 2000; 46:476-86

- 13) *Tieleman RG, Crijns HJ*. The 'second factor' of tachycardia-induced atrial remodeling. *Cardiovasc Res* 2000; 46:364-6
- 14) *Daoud EG, Marcovitz P, Knight BP, Goyal R, Man KC, Strickberger SA, Armstrong WF, Morady F*. Short-term effect of atrial fibrillation on atrial contractile function in humans. *Circulation* 1999; 99:3024-7
- 15) *Leistad E, Aksnes G, Verburg E, Christensen G*. Atrial contractile dysfunction after short-term atrial fibrillation is reduced by verapamil but increased by BAY K8644. *Circulation* 1996; 93:1747-54
- 16) *Schotten U, Ausma J, Stellbrink C, Sabatschus I, Vogel M, Frechen D, Schoendube F, Hanrath P, Allessie MA*. Cellular mechanisms of depressed atrial contractility in patients with chronic atrial fibrillation. *Circulation* 2001; 103:691-8
- 17) *Todd DM, Fynn SP, Walden AP, Hobbs WJ, Arya S, Garratt CJ*. Repetitive 4-week periods of atrial electrical remodeling promote stability of atrial fibrillation: time course of a second factor involved in the self-perpetuation of atrial fibrillation. *Circulation* 2004; 109:1434-9
- 18) *Allessie M, Ausma J, Schotten U*. Electrical, contractile and structural remodeling during atrial fibrillation. *Cardiovasc Res* 2002; 54:230-46
- 19) *Borgers M, Thone F, Wouters L, Ausma J, Shivalkar B, Flameng W*. Structural correlates of regional myocardial dysfunction in patient with critically coronary artery stenosis: Chronic hibernation? *Cardiovasc Pathol* 1993; 2:237-245
- 20) *Cardin S, Li D, Thorin-Trescases N, Leung TK, Thorin E, Nattel S*. Evolution of the atrial fibrillation substrate in experimental congestive heart failure: angiotensin-dependent and -independent pathways. *Cardiovasc Res* 2003; 60:315-25
- 21) *Verheule S, Sato T, Everett T 4th, Engle SK, Otten D, Rubart-von der Lohe M, Nakajima HO, Nakajima H, Field LJ, Olgin JE*. Increased vulnerability to atrial fibrillation in transgenic mice with selective atrial fibrosis caused by overexpression of TGF-beta1. *Circ Res* 2004; 94:1458-65
- 22) *Burstein B, Libby E, Calderone A, Nattel S*. Differential behaviors of atrial versus ventricular fibroblasts: a potential role for platelet-derived growth factor in atrial-ventricular remodeling differences. *Circulation* 2008; 117:1630-41
- 23) *Ahmed MS, Øie E, Vinge LE, Yndestad A, Øystein Andersen G, Andersson Y, Attramadal T, Attramadal H*. Connective tissue growth factor- α novel mediator of angiotensin II-stimulated cardiac fibroblast activation in heart failure in rats. *J Mol Cell Cardiol* 2004; 36:393-404
- 24) *Skalidis EI, Hamilos MI, Karalis IK, Chlouverakis G, Kochiadakis GE, Vardas PE*. Isolated atrial microvascular dysfunction in patients with lone recurrent atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51:2053-7
- 25) *Frustaci A, Chimenti C, Bellocci F, Morgante E, Russo MA, Maseri A*. Histological substrate of atrial biopsies in patients with lone atrial fibrillation. *Circulation*. 1997 Aug 19; 96(4):1180-4
- 26) *Ellinor PT, Low A, Patton KK, Shea MA, MacRae CA*. C-Reactive protein in lone atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2006; 97:1346-50
- 27) *Aviles RJ, Martin DO, Apperson-Hansen C, Houghtaling PL, Rautaharju P, Kronmal RA, Tracy RP, Van Wagener DR, Psaty BM, Lauer MS, Chung MK*. Inflammation as a risk factor for atrial fibrillation. *Circulation* 2003; 108:3006-10
- 28) *Chung MK, Martin DO, Sprecher D, Wazni O, Kanderian A, Carnes CA, Bauer JA, Tchou PJ, Niebauer MJ, Natale A, Van Wagener DR*. C-reactive protein elevation in patients with atrial arrhythmias: inflammatory mechanisms and persistence of atrial fibrillation. *Circulation* 2001; 104:2886-91
- 29) *Ellinor PT, Low AF, Macrae CA*. Reduced apelin levels in lone atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2006; 27:222-6
- 30) *Lee SH, Jung JH, Choi SH, Lee N, Park WJ, Oh DJ, Rhim CY, Lee KH*. Determinants of brain natriuretic peptide levels in patients with lone atrial fibrillation. *Circ J* 2006; 70:100-4