

ISCHEMIA CEREBRALE SILENTE E FIBRILLAZIONE ATRIALE: IL RUOLO DELL'ABLAZIONE.

F. Gaita, L. Corsinovi, M. Pianelli, E. Toso

**Divisione di Cardiologia,
Ospedale San Giovanni Battista Molinette di Torino.
Ospedale Cardinal Massaia di Asti.
Università degli Studi di Torino.**

La fibrillazione atriale (FA) è una della più comuni aritmie cardiache: colpisce circa l'1-2% della popolazione mondiale¹ e proiezioni statistiche indicano che la sua prevalenza sarà in aumento esponenziale nelle prossime decadi². Tale prevalenza incrementa con l'età: da meno di 0.5% fra i 40-50 anni fino a 5-15% nella nona decade di vita^{3,4}.

La presenza di FA comporta un aumentato rischio di mortalità sia nel genere maschile sia in quello femminile⁵. Ciò è dovuto per buona parte all'incremento del rischio di sviluppare complicanze tromboemboliche, in particolare a livello cerebrale. Infatti i soggetti con FA hanno un rischio cinque volte più elevato, rispetto a soggetti in ritmo sinusale (RS) con pari età e sesso, di sviluppare stroke ischemico⁶.

Nel tempo sono stati proposti più schemi per stratificare tale rischio tromboembolico: uno dei più utilizzati è il Chads₂ Score, che assegna un punteggio tanto più alto quanto maggiore viene stimato il rischio di sviluppare ictus a seconda che siano presenti: scompenso cardiaco congestizio, ipertensione arteriosa, età superiore a 75 anni, diabete mellito, anamnesi positiva per ictus o attacco ischemico transitorio⁷ (tabella I).

Recentemente ne è stata proposta una nuova versione più accurata, chiamata CHA₂DS₂-VASc score⁸. Tale classificazione considera fattori di rischio addizionali per ictus come espresso in tabella II.

Sebbene oggi molte conoscenze siano ormai disponibili riguardo agli eventi tromboembolici sintomatici legati alla FA, la correlazione fra tale aritmia e il fenomeno dell'ischemia cerebrale silente rimane quasi inesplorata. Anche numerosi lavori svolti recentemente riguardo alla terapia anticoagulante per la prevenzione degli eventi tromboembolici si sono concentrati sulla problematica delle ischemie clinicamente manifeste⁹⁻¹².

Alcuni studi condotti sulla popolazione generale (con una minima percentuale di pazienti fibrillanti) stimano che la prevalenza di ischemia silente valu-

Tabella I - CHADS₂.

<i>Fattore di rischio</i>	<i>Punteggio</i>
Scompenso cardiaco (Congestive heart failure)	1
Ipertensione (Hypertension)	1
Età >75 anni (Age > 75 years)	1
Diabete mellito (Diabetes mellitus)	1
Pregresso ictus o attacco ischemico transitorio (Prior Stroke or TIA)	2

Tabella II - CHADS₂DS₂ - VASc.

<i>Fattore di rischio</i>	<i>Punteggio</i>
Scompenso cardiaco - Disfunzione del ventricolo sinistro (Congestive heart failure - LV dysfunction)	1
Ipertensione (Hypertension)	1
Età ≥ 75 anni (Age ≥ 75 years)	2
Diabete mellito (Diabetes mellitus)	1
Pregressi ictus o attacco ischemico transitorio o tromboembolismo (Prior Stroke or TIA)	2
Vasculopatia (Vascular disease)*	1
Età 65-74 anni (Age 65-74)	1
Genere - Sesso femminile (Sex category)	1

* Progresso infarto miocardico, arteriopatia periferica, ateromasia aortica.

tata tramite risonanza magnetica nucleare (RMN) cerebrale si attestò intorno al 10%¹³, o al 20% se si considerano soggetti più anziani¹⁴. È documentato inoltre che gli infarti cerebrali silenti siano fortemente correlati con l'avanzare dell'età.

Il crescente interesse relativo alle ischemie cerebrali silenti è dovuto al fatto che paiono correlate ad un aumento del rischio di tromboembolia sintomatica e sono gravate da un incremento della mortalità¹⁵. Inoltre, nella popolazione generale sembrano favorire il rischio di involuzione cognitiva¹⁶.

Pochi dati sono disponibili riguardo alla prevalenza di ischemie cerebrali silenti nei pazienti affetti da fibrillazione atriale.

La prevalenza di infarti cerebrali silenti in tali soggetti è stata stimata dal 14 al 48%^{17,18}. Quest'ampia variabilità dipenderebbe dalla piccola taglia dei campioni studiati, spesso analizzati primariamente per altri motivi, e dalla loro composizione disomogenea. In tali lavori è stata utilizzata la tomografia computerizzata del cranio, meno sensibile della RMN nell'individuare lesioni cerebrali.

Inoltre, da uno studio di coorte svolto fra soggetti anziani è emerso che la FA predisporrebbe al declino cognitivo e alla demenza¹⁹. Dati più recenti derivanti da analisi retrospettive avvalorano tale ipotesi^{20,21}. Recentemente, presso il nostro Centro abbiamo mostrato una correlazione fra burden di ischemie

cerebrali silenti, individuate mediante RMN, e declino della performance cognitiva.

Appare dunque cruciale studiare la relazione fra FA, lesioni ischemiche silenti e le implicazioni clinico-cognitive che possono derivarne.

Nella cura della FA per la prevenzione del rischio tromboembolico è di primaria importanza l'obiettivo di ripristinare il RS. Considerata la parziale efficacia della terapia farmacologica, spesso gravata da effetti collaterali importanti, sono state proposte varie terapie non farmacologiche.

Fra queste ha assunto primaria importanza l'ablazione transcateretere con radiofrequenza, diventata una procedura di routine in centri qualificati.

Considerato che tale tecnica interventistica, se praticata a livello del cuore sinistro, comporta un intrinseco rischio tromboembolico periprocedurale, recentemente presso la nostra Divisione è stato condotto un studio per valutare, tramite RMN cerebrale pre e post-intervento, l'incidenza di cerebro-embolismo sintomatico e silente in una larga coorte di soggetti sottoposti ad ablazione transcateretere di FA. Come endpoint secondario sono stati valutati i parametri clinici e procedurali che correlavano con l'embolismo cerebrale²².

Dai risultati da poco pubblicati è emerso che un evento tromboembolico periprocedurale si è verificato in un paziente su 232 (0.4%). La RMN encefalica postprocedurale è risultata positiva in 33 pazienti (14%).

Inoltre, parametri quali età, ipertensione, diabete mellito, anamnesi positive per stroke, tipo di FA e di terapia antitrombotica pre-ablazione non sono risultati correlati con lo sviluppo di lesioni tromboemboliche. Invece l'esecuzione di cardioversione farmacologica o elettrica intraprocedurale e il valore di ACT (activating clotting time value) sono risultati associati ad un aumento del rischio tromboembolico statisticamente significativo.

Tali risultati sono stati molto importanti perché hanno determinato una modifica dei protocolli interventistici finalizzata ad un'ulteriore riduzione dei rischi (se pur assai contenuti) legati alla procedura ablativa. Queste variazioni consistono in un raggiungimento del target del tempo di ACT superiore a 250 secondi, e preferibilmente superiore a 300 secondi, nel mantenimento della terapia anticoagulante con warfarin durante la procedura ablativa e nella non effettuazione della cardioversione intraprocedurale qualora non si fosse ottenuto il ripristino del RS. Grazie a queste modificazioni, presso il nostro Centro si è già ottenuta una notevole riduzione dell'incidenza della tromboembolia silente: dal 14 al 4-6% (dati in corso di pubblicazione).

Conclusioni

Appare di cruciale importanza nella FA la valutazione del rischio di sviluppare ischemia silente oltre al rischio di fenomeni tromboembolici sintomatici. Il burden di lesioni infartuali "cosiddette silenti" può inficiare la funzione cognitiva dei pazienti contribuendo, soprattutto nei pazienti più anziani, all'aggravamento di comorbilità e disabilità, con pesanti ricadute sullo stato di salute e sulla qualità di vita dei pazienti. In tempi in cui l'ottimizzazione delle risorse economiche disponibili è doverosa, appare necessario formulare una stima del rischio di tromboembolia silente, oltre che sintomatica, nei pazienti affetti da FA.

Inoltre occorrerà valutare l'efficacia della terapia anticoagulante nel pre-

venire il tromboembolismo silente in aggiunta a quello sintomatico.

Infine, dovranno essere considerate eventuali modifiche delle tecniche ablative per minimizzare l'intrinseco rischio ad esse associato quando si effettuino manipolazioni di cateteri in atrio sinistro, aorta e altri vasi arteriosi.

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; 86:516-521
- 2) *Miyasaka Y, Barnes ME, Gersh BJ, Cha SS, Bailey KR, Abhayaratna WP, Seward JB, Tsang TS.* Secular trends in incidence of atrial fibrillation in Olmsted County, Minnesota, 1980 to 2000, and implications on the projections for future prevalence. *Circulation* 2006; 114:119-125
- 3) *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; 285:2370-75
- 4) *Naccarelli GV, Varker H, Lin J, Schulman KL.* Increasing prevalence of atrial fibrillation and flutter in the United States. *Am J Cardiol* 2009; 104:1534-39
- 5) *Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, Silbershatz H, Kannel WB, Levy D.* Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study. *Circulation* 1998; 98:946-952
- 6) *Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB.* Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke* 1991; 22:983-988
- 7) *Gage BF, Waterman AD, Shannon W, Boechler M, Rich MW, Radford MJ.* Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA* 2001; 285:2864-70
- 8) *Lip GY, Nieuwlaet R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJ.* Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the Euro Heart Survey on atrial fibrillation. *Chest* 2010; 137:263-272
- 9) *Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP, Domanski MJ, Rosenberg Y, Schron EB, Kellen JC, Greene HL, Mickel MC, Dalquist JE, Corley SD.* Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Investigators. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002; 347:1825-33
- 10) Executive Steering Committee on behalf of the SPORTIF III Investigators. Stroke prevention with the oral direct thrombin inhibitor ximelagatran compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation (SPORTIF III): randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 362:1691-98
- 11) *Diener HC.* Executive Steering Committee of the SPORTIFF III and V Investigators. Stroke prevention using the oral direct thrombin inhibitor ximelagatran in patients with non-valvular atrial fibrillation. Pooled analysis from the SPORTIF III and V studies. *Cerebrovasc Dis* 2006; 21:279-293
- 12) *Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, Janice Pogue J, Reilly PA, Themeles E, Varrone J, Wang S, Alings M, Xavier D, Zhu J, Diaz R, Lewis BS, Darius H, Diener HC, Joyner CD, Wallentin L and the RE-LY Steering Committee and Investigators.* Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361:1139-51
- 13) *Das RR, Seshadri S, Beiser AS, Kelly-Hayes M, Au R, Himali JJ, Kase CS, Benja-*

- min EJ, Polak JF, O'Donnell CJ, Yoshita M, D'Agostino RB Sr, DeCarli C, Wolf PA.* Prevalence and correlates of silent cerebral infarcts in the Framingham Offspring study. *Stroke* 2008; 39:2929-35
- 14) *Vermeer SE, Koudstaal PJ, Oudkerk M, Hofman A, Breteler MB.* Prevalence and risk factors of silent brain infarcts in the population-based Rotterdam Scan Study. *Stroke* 2002; 33:21-25
 - 15) *Vermeer SE, Hollander M, van Dijk EJ, Hofman A, Koudstaal PJ, Breteler MM.* Rotterdam Scan Study. Silent brain infarcts and white matter lesions increase stroke risk in the general population: the Rotterdam Scan Study. *Stroke* 2003; 34:1126-29
 - 16) *Vermeer SE, Prins ND, den Heijer T, Hofman A, Koudstaal PJ, Breteler MM.* Silent brain infarcts and the risk of dementia and cognitive decline. *N Engl J Med* 2003; 348:1215-22
 - 17) *EAFST Study Group.* European Atrial Fibrillation Trial. Silent brain infarction in nonrheumatic atrial fibrillation. *Neurology* 1996; 46:159-165
 - 18) *Petersen P, Madsen EB, Brun B, Pedersen F, Gyldensted C and Boysen G.* Silent cerebral infarction in chronic atrial fibrillation. *Stroke* 1987; 18:1098-1100
 - 19) *Ott A, Breteler MM, de Bruyne MC, van Harskamp F, Grobbee DE, Hofman A.* Atrial fibrillation and dementia in a population-based study. The Rotterdam Study. *Stroke* 1997; 28:316-321
 - 20) *Miyasaka Y, Barnes ME, Petersen RC, Cha SS, Bailey KR, Gersh BJ, Casaclang-Verzosa G, Abhayaratna WP, Seward JB, Iwasaka T, Tsang TS.* Risk of dementia in stroke-free patients diagnosed with atrial fibrillation: data from a community-based cohort. *Eur Heart J* 2007; 28:1962-67
 - 21) *Bunch TJ, Weiss JP, Crandall BG, May HT, Bair TL, Osborn JS, Anderson JL, Muhlestein JB, Horne BD, Lappe DL, Day JD.* Atrial fibrillation is independently associated with senile, vascular, and Alzheimer's dementia. *Heart Rhythm* 2010; 7:433-437
 - 22) *Gaita F, Caponi D, Pianelli M, Scaglione M, Toso E, Cesarani F, Boffano C, Gandini G, Valentini MC, De Ponti R, Halimi F, Leclercq JF.* Radiofrequency catheter ablation of atrial fibrillation: a cause of silent thromboembolism? Magnetic resonance imaging assessment of cerebral thromboembolism in patients undergoing ablation of atrial fibrillation. *Circulation* 2010; 122:1667-73