

È VERO CHE L'EXTRASISTOLIA SOPRAVENTRICOLARE INDIVIDUA I PAZIENTI A RISCHIO DI FIBRILLAZIONE ATRIALE?

F. Gaita, D. Castagno

**Divisione di Cardiologia, Città della Salute e della Scienza di Torino,
Dipartimento di Scienze Mediche, Università degli Studi di Torino.**

La Fibrillazione Atriale (FA) è la più comune aritmia sopraventricolare e interessa in prevalenza le fasce di età più anziane¹, con un'età media dei pazienti affetti di 75 anni. La FA incrementa di 5 volte il rischio di eventi tromboembolici^{2,3} e gli eventi embolici associati alla presenza di FA sono maggiormente invalidanti⁴. Essa si associa inoltre ad un aumentato rischio di scompenso cardiaco e mortalità, e causa un peggioramento della qualità di vita, come dimostrato da ampi studi di popolazione⁵. La patogenesi della FA è oggetto di studio da oltre un secolo e numerosi sono stati i progressi nella comprensione di questa aritmia, in particolare dopo l'avvento delle tecniche di ablazione transcateretere. Molti punti restano ancora da chiarire, ma sempre più va affermandosi l'idea che il termine "fibrillazione atriale" raccolga uno spettro variegato di patologie, dalla FA isolata ("lone atrial fibrillation"), alle forme parossistica e persistente, che non possono essere spiegate in modo esauriente da un'unica teoria. Sono certamente da considerare diversi meccanismi fisiopatologici.

Nel 1913 Louis, per primo, suggerì l'ipotesi dell'aumentato automatismo, tesi riproposta poi da Haissaguerre nel 1998 e nella quale si riconosce come un'attività focale triggerata a livello delle vene polmonari determini delle extrasistoli sopraventricolari ad accoppiamento critico, responsabili dell'innesco della FA⁶. Negli anni '50, Moe formulò il modello delle molteplici onde di rientro atriale, validato dagli studi sperimentali di Alessie⁷. Esso postula che l'aritmia sia dovuta a molteplici fronti di attivazione elettrica che si propagano attraverso l'atrio e perpetuano il loro moto riattivando aree contigue di tessuto appena uscite dal periodo refrattario. Secondo gli studi di Alessie, che hanno supportato tale ipotesi, affinché la fibrillazione atriale possa mantenersi si deve avere un numero sufficiente di fronti d'onda simultanei, ciascuno dipendente da una massa critica di tessuto atriale. Alcuni Autori⁸, infine, hanno proposto che la FA, in presenza di un appropriato substrato, possa essere in-

nescata da microrientri ad alta frequenza (rotori), localizzati sul setto e sulla parete posteriore dell'atrio sinistro (all'ostio delle vene polmonari).

Attualmente si ritiene che tutti questi meccanismi siano plausibili e che si possano combinare variamente nelle diverse forme cliniche di FA e a seconda del substrato anatomico presente. Nei pazienti con FA parossistica, in assenza di sottostante cardiopatia strutturale (e con atri di piccole dimensioni) prevale l'attività focale con partenza dalle vene polmonari. Diversamente, nelle forme persistenti e permanenti di FA, spesso coesistono cardiopatie strutturali significative che si associano a dilatazione e rimaneggiamento strutturale atriali, favorenti il meccanismo di rientro.

Le extrasistoli atriali sono dei battiti determinati da impulsi prematuri originanti da un focus ectopico localizzato a livello atriale al di fuori del nodo del seno. La genesi delle extrasistoli atriali è legata al battito precedente, contrariamente a quanto avviene nella parasistolia, nella quale la formazione dell'impulso ectopico è indipendente dal ritmo dominante. Le principali caratteristiche elettrocardiografiche delle extrasistoli atriali (fig. 1) sono:

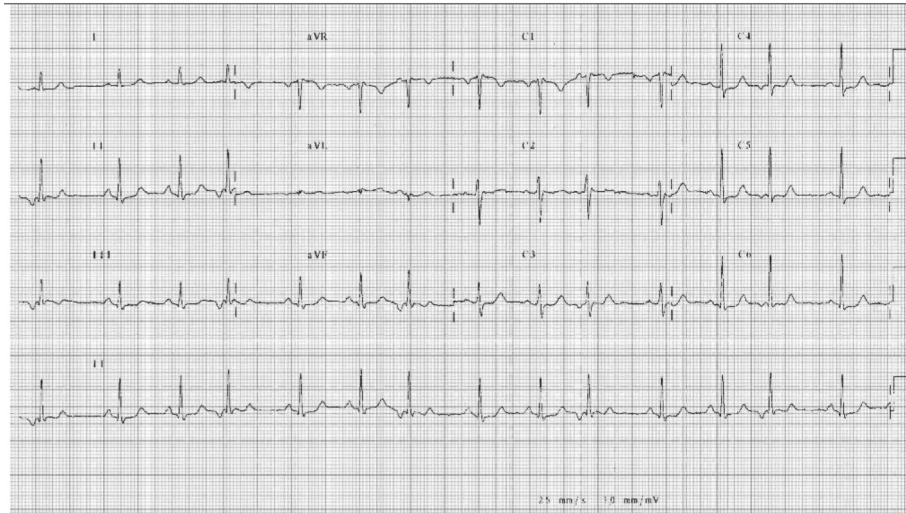


Fig. 1 - L'ECG mostra un ritmo sinusale con una frequenza cardiaca media di 85 bpm interrotto da frequenti battiti atriali prematuri, ovvero extrasistoli atriali. Le onde P sinusali sono normali per asse e morfologia (2°, 3°, 5°, 6°, 8°, 9°, 11°, 12°, 14° battito), mentre le extrasistoli atriali presentano onde P premature di diversa morfologia e con asse elettrico differente. Le onde P ectopiche sono negative in II, III, aVF, V3, V4, V5, V6 (1°, 4°, 7°, 10°, 13° battito). L'asse delle onde P premature indica che il focus ectopico è localizzato nella porzione inferiore dell'atrio sinistro. Il ciclo PP sinusale è di 700 ms, mentre le onde P premature hanno un intervallo di accoppiamento (intervallo P - sinusale P prematura) di 600 ms. La durata della pausa post-extrasistolica (intervallo P prematura - P successiva sinusale) è di 780 ms, per cui la somma dell'intervallo di accoppiamento + la pausa post-extrasistolica è di 1380 ms, ovvero meno del doppio di un intervallo PP sinusale. Tale pausa si definisce non compensatoria, una caratteristica comune delle extrasistoli atriali. La regolare alternanza tra due battiti sinusali ed una extrasistole atriale è definita trigeminismo. Da: Gaita F. e Leclercq Jean F. L'interpretazione dell'ECG. Un metodo semplice in 101 tracciati. Minerva Medica, 2012.

- 1) la prematurità, ovvero un intervallo di accoppiamento P sinusale – P extrasistolica più breve rispetto al ciclo sinusale;
- 2) la morfologia e l'asse elettrico delle onde P extrasistoliche, differenti rispetto a quelli delle onde P sinusali;
- 3) una pausa post-extrasistolica frequentemente non compensatoria (intervallo di accoppiamento + pausa post-extrasistolica di durata inferiore a due cicli PP sinusali).

Le extrasistoli atriali isolate sono di comune riscontro nei soggetti sani, soprattutto se esposti all'effetto di sostanze stimolanti (caffèina o alcool), e nella maggior parte dei soggetti affetti da cardiopatie. Nella maggior parte dei casi, la presenza di extrasistoli atriali isolate, anche se persistenti nel tempo, non costituisce un problema clinico rilevante per il paziente. Tuttavia, quando particolarmente frequenti e in soggetti predisposti, le extrasistoli atriali possono scatenare episodi di tachicardia sopraventricolare (fibrillazione o flutter atriali, tachicardia da rientro nodale, tachicardia da rientro atrio-ventricolare). In particolare, quando le extrasistoli atriali sono sufficientemente precoci e coesistono condizioni favorevoli, possono innescare lembi di FA più o meno sostenuti. In questi casi, il brevissimo intervallo di accoppiamento fa sì che l'onda P si sovrapponga alla branca ascendente o discendente dell'onda T della sistole precedente (fenomeno "P su T", fig. 2). Molto spesso, questo tipo di extrasistoli atriali origina a livello delle vene polmonari, in prossimità della giunzione con la parete posteriore dell'atrio sinistro. Come dimostrato da Haïssaguerre⁶, l'eliminazione di questi foci ectopici mediante ablazione transcateretere con radiofrequenza è in grado di ridurre significativamente la comparsa di fibrillazione atriale. In altri casi, i foci ectopici possono originare in altre sedi tra cui la parete libera dell'atrio sinistro, la vena cava superiore o inferiore, la crista terminalis e il seno venoso coronarico.

Oggi non è ancora possibile stabilire con sicurezza per quale ragione, nell'uomo, alcune extrasistoli atriali fungano da trigger per l'innescò di FA mentre altre no. Sicuramente la durata dell'intervallo di accoppiamento delle extrasistoli atriali gioca un ruolo fondamentale nella genesi della fibrillazione atriale.

Capucci e coll.⁹ hanno infatti evidenziato che le extrasistoli atriali in grado di innescare fibrillazione atriale presentano intervalli di accoppiamento più brevi rispetto alle extrasistoli atriali isolate (in media circa 60 millisecondi in

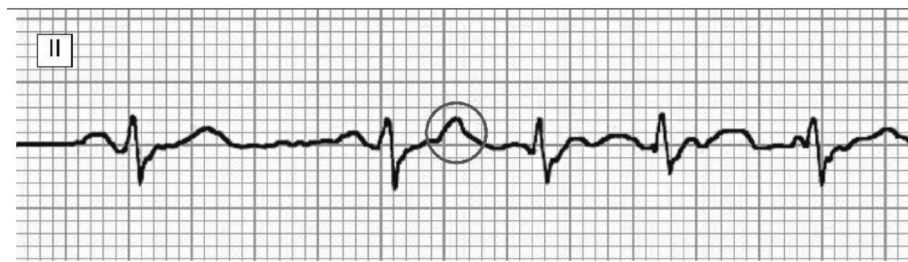


Fig. 2 - Extrasistole atriale con fenomeno "P su T". Confrontando la morfologia dell'onda T del primo e del secondo battito sinusale, si può notare che l'inscrizione dell'onda P ectopica altera la morfologia dell'onda T del secondo battito. Il cerchio indica

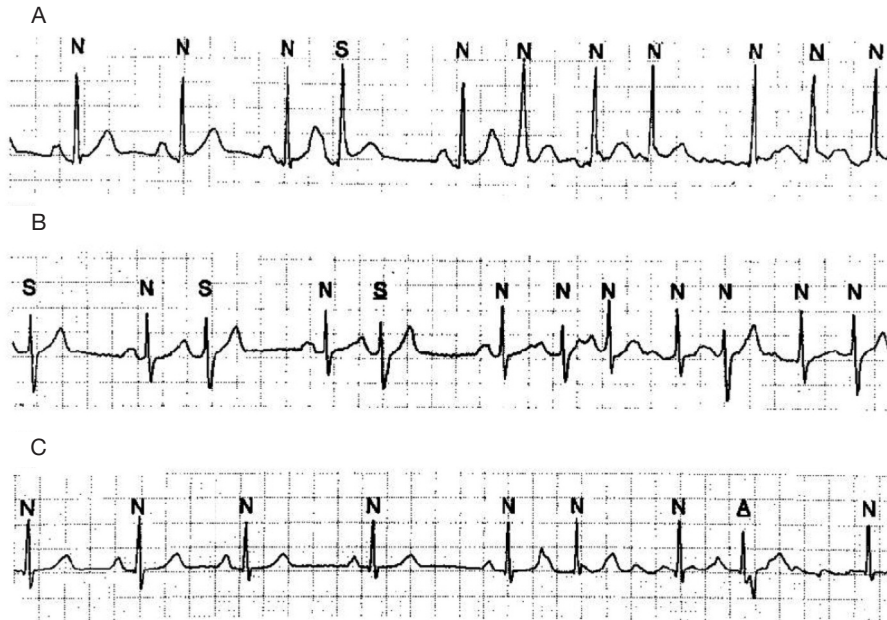


Fig. 3 - Adattato da: Zimmermann M, Kalusche D. Fluctuation in autonomic tone is a major determinant of sustained atrial arrhythmias in patients with focal ectopy originating from the pulmonary veins. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2002; 12: 285-291. Vedi te-

meno). Tale caratteristica non sarebbe invece presente nelle extrasistoli innescanti il flutter atriale, il cui intervallo di accoppiamento non risulta essere più breve rispetto alle extrasistoli atriali isolate⁹.

Più recentemente, attraverso modelli atriali tridimensionali e sofisticate tecniche computazionali, è stato suggerito che alla base dell'inducibilità di FA mediata dall'extrasistolia atriale vi siano meccanismi di eterogenea dispersione della durata del potenziale d'azione (e della ripolarizzazione) in zone atriali limitrofe¹⁰. Tale dispersione sarebbe in grado di indurre blocchi della conduzione e rientri dell'impulso elettrico facilitanti l'insorgenza della FA.

Zimmermann e Kalusche¹¹ hanno dimostrato che i pattern di presentazione delle extrasistoli sopraventricolari innescanti episodi di FA possono essere differenti. Essi comprendono: 1) sequenze "ciclo-corto ciclo-lungo" (fig. 3A); 2) bigeminismo atriale (fig. 3B); 3) brusca riduzione della frequenza cardiaca (fig. 3C). A prescindere dalla modalità di presentazione, risulta evidente come il tono autonomico giochi un ruolo determinante nella comparsa di FA mediata dall'extrasistolia atriale. Ciò è ben evidenziato dall'analisi della heart rate variability che, tipicamente, nei 15 minuti precedenti l'innescamento di episodi di FA, indica un incremento del drive adrenergico seguito da una marcata predominanza del tono vagale negli istanti immediatamente precedenti l'innescamento dell'aritmia¹¹. Dal punto di vista epidemiologico, il ruolo dell'extrasistolia atriale nella genesi della FA è stato evidenziato da numerosi studi di coorte condotti negli ultimi 25 anni. Inizialmente, le popolazioni studiate erano costituite da pazienti con recenti accidenti cerebrovascolari (ictus ischemici). Wall-

mann e coll. hanno studiato le registrazioni ECG Holter delle 24 ore di 127 pazienti ospedalizzati per un ictus ischemico acuto, stratificandoli in base al burden di extrasistolia atriale (≥ 70 extrasistoli atriali / 24 h vs. < 70 extrasistoli atriali / 24 h). Successivamente alla dimissione, alle registrazioni ECG Holter di 7 giorni eseguite a distanza di tre e sei mesi, è stato possibile evidenziare come l'incidenza di FA fosse significativamente più elevata tra i pazienti con un elevato burden di extrasistolia atriale (26% vs. 6.5%, $p=0.0021$). All'analisi multivariata, la presenza di un elevato numero di extrasistoli atriali all'ECG Holter delle 24 ore, eseguito durante il ricovero, si è rivelato l'unico fattore predittivo di insorgenza di FA parossistica durante il follow-up (OR 6.6, 95% CI 1.6 – 28.2, $p=0.01$)¹².

Risultati analoghi sono stati ottenuti in popolazioni di pazienti affetti da ictus criptogenetico. In una sottoanalisi dello studio EMBRACE, disegnato per confrontare due strategie di monitoraggio elettrocardiografico (30 giorni vs. 24 ore) in 572 pazienti con recente (< 6 mesi) ictus criptogenetico, Gladstone e coll. hanno evidenziato come un elevato burden di extrasistolia atriale all'ECG Holter delle 24 ore eseguito durante il ricovero, fosse un predittore indipendente di FA subclinica sia a 30 giorni ($p<0.0001$) che a 90 giorni ($p=0.0017$). La probabilità di registrare episodi di FA durante il follow-up era infatti $< 9\%$ nei pazienti con < 100 extrasistoli atriali / 24 h, tra il 9 e il 24% nei pazienti con 100-499 extrasistoli atriali / 24 h, tra il 25 e il 37% nei pazienti con 500-999 extrasistoli atriali / 24 h, tra il 38 e il 40% nei pazienti con 1.000-1.499 extrasistoli atriali / 24 h e $> 40\%$ nei pazienti con più di 1.500 extrasistoli atriali / 24 ore, dimostrando una "dose-dipendenza" tra il burden extrasistolico ed il rischio di FA.

Più di recente, analoghi risultati sono stati evidenziati anche nella popolazione generale. In 1.429 partecipanti del Cardiovascular Health Study, condotto negli Stati Uniti e finanziato dal National Heart, Lung and Blood Institute, l'aumento del numero di extrasistoli atriali per ora documentato mediante registrazioni elettrocardiografiche secondo Holter di un giorno, era associato ad un aumentato rischio di incidenza di FA e di mortalità. Più nel dettaglio, all'analisi multivariata, raddoppiando il numero di extrasistoli atriali per ora si osservava un rischio aumentato del 17% di FA (HR 1.17, 95% CI 1.13 – 1.22, $p<0.001$) e del 6% di mortalità per tutte le cause (HR 1.06, 95% CI 1.03 – 1.09, $p<0.001$) ad un follow-up mediano di 13 anni¹³.

Nel 2010, Binici e coll. hanno analizzato i dati delle registrazioni Holter delle 48 ore del Copenhagen Holter Study per valutare l'associazione tra extrasistolia atriale e l'incidenza di FA, ictus e morte. Un'eccessiva ectopia atriale era stata definita come la presenza di più di 30 extrasistoli atriali per ora o episodi sostenuti continuativi di 20 o più battiti ectopici atriali. Ad un follow-up mediano di poco più di 6 anni, un'extrasistolia atriale eccessiva era associata ad un rischio aumentato di 3 volte di ospedalizzazione per FA. Inoltre, un elevato burden extrasistolico atriale era associato all'endpoint combinato di ictus o morte anche escludendo dall'analisi i pazienti nei quali veniva diagnosticata FA durante il follow-up¹⁴. Un'analisi più recente della stessa popolazione con un follow-up più lungo (14 anni) ha permesso di chiarire meglio la relazione tra extrasistolia atriale e ictus ischemico. Utilizzando le definizioni sopra menzionate, un'eccessiva extrasistolia atriale era associata ad un rischio di ictus due volte maggiore (HR 2.02, 95% CI 1.17 – 3.49). Inoltre, sorpren-

dentemente, solo una minoranza (14.3%) dei pazienti con extrasistolia atriale eccessiva e ictus aveva storia di FA¹⁵. Benché i risultati di questi studi non siano sufficienti a confermare l'esistenza di un rapporto diretto di causalità tra extrasistolia atriale e ictus, sono sicuramente molto interessanti e ricchi di potenziali ricadute per la pratica clinica. Poiché un elevato burden extrasistolico atriale si associa ad un aumentato rischio di FA, il trattamento dell'extrasistolia, soprattutto in pazienti con elevato profilo di rischio tromboembolico, potrebbe ridurre significativamente il rischio di ictus ad eziologia cardioembolica. Un'ulteriore ipotesi non completamente escludibile è che l'extrasistolia atriale di per sé possa facilitare sia l'insorgenza di FA sia di ictus. Alcuni Autori, infatti, sostengono la teoria della cosiddetta "miopatia atriale" secondaria a frequente extrasistolia atriale, la quale faciliterebbe l'insorgenza di ictus cardioembolici anche in assenza di FA. I risultati degli studi TRENDS e ASSERT, condotti su pazienti portatori di device impiantabili (pacemakers e ICD), hanno in alcuni casi evidenziato l'assenza di una chiara correlazione temporale tra FA e insorgenza di ictus^{16,17}, in accordo con la citata teoria della "miopatia atriale". Alcuni degli incidenti cerebrovascolari osservati in questi studi potrebbero pertanto essere spiegati da una coesistente miopatia atriale secondaria ad elevato burden extrasistolico. Un ultimo aspetto da considerare è che alcune condizioni cliniche misconosciute potrebbero contribuire ad aumentare simultaneamente il rischio di extrasistolia atriale, di FA e di ictus. Per esempio, la sindrome delle apnee notturne potrebbe favorire sia un elevato burden extrasistolico atriale sia incrementare il rischio di ictus attraverso meccanismi fisiopatologici alternativi. Poiché l'extrasistolia atriale è strettamente correlata ad altri fattori di rischio per FA e ictus, solamente un trial controllato che randomizzi pazienti con extrasistolia atriale frequente a diverse strategie di trattamento potrà forse fornire qualche chiarimento su queste complicate interrelazioni.

Un ultimo ambito nel quale la quantificazione del burden extrasistolico atriale possa essere di qualche utilità clinica è quello dell'ablazione transcateretere di FA. I tassi di recidiva a lungo termine in seguito all'isolamento delle vene polmonari mediante ablazione transcateretere sono ancora piuttosto elevati. Gang e coll. hanno recentemente dimostrato come la documentazione di una frequente extrasistolia atriale (≥ 142 extrasistoli atriali / 24 h) fosse un predittore indipendente di recidiva di FA durante un follow-up mediano di 4 anni (HR 2.84, 95% CI 1.26 – 6.43, $p=0.01$)¹⁸. Pertanto, il monitoraggio e trattamento dell'extrasistolia atriale durante il follow-up di interventi di ablazione transcateretere potrebbe essere di ausilio per minimizzare il tasso di recidiva.

Considerati i dati della letteratura oggi disponibili, appare chiaro che l'extrasistolia atriale possa, in determinati contesti, essere meno benigna di quanto ritenuto per moltissimi anni. Essa, inoltre, potrebbe essere utilizzata come un biomarcatore a basso costo, molto utile ed efficace nell'identificare i pazienti a rischio di FA e di ictus, a prescindere dai meccanismi fisiopatologici sottostanti per limitare l'insorgenza di questa temibile complicanza della FA.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Michael W. Rich. Epidemiology of atrial fibrillation. *J Interv Card Electrophysiol* 2009; 25:3-8
- 2) Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB, et al. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke* 1991; 22:983-988
- 3) Kannel WB, Wolf PA, Benjamin EJ, et al. Prevalence, incidence, prognosis, and predisposing conditions for atrial fibrillation: population-based estimates. *Am J Cardiol* 1998; 82:2N-9N
- 4) Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation: a major contributor to stroke in the elderly. The Framingham Study. *Arch Intern Med* 1987; 147:1561-4
- 5) Wolf PA, Dawber TR, Thomas HE Jr, et al. Epidemiologic assessment of chronic atrial fibrillation and risk of stroke: the Framingham study. *Neurology* 1978; 28:973-7
- 6) Haïssaguerre M, Jaïs P, Shah DC, et al. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med* 1998; 339:659-66
- 7) Rensma PL, Allesie MA, Lammers WJ, et al. Length of excitation wave and susceptibility to reentrant atrial arrhythmias in normal conscious dogs. *Circ Res* 1988; 62: 395-410
- 8) Jalife J, Berenfeld O, Skanes A, et al. Mechanisms of atrial fibrillation: mother rotors or multiple daughter wavelets, or both? *J Cardiovasc Electrophysiol* 1998; 9:S2-12
- 9) Capucci A, Santarelli A, Boriani G, et al. Atrial premature beats coupling interval determines lone paroxysmal atrial fibrillation onset. *Int J Cardiol* 1992; 36:87-93
- 10) Gong Y, Xie F, Stein K, et al. Mechanism underlying initiation of paroxysmal atrial flutter/atrial fibrillation by ectopic foci. A simulation study. *Circulation* 2007; 115:2094-02
- 11) Zimmermann M, Kalusche D. Fluctuation in autonomic tone is a major determinant of sustained atrial arrhythmias in patients with focal ectopy originating from the pulmonary veins. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2002; 12:285-291
- 12) Wallmann D, Tuller D, Wustmann K, et al. Frequent atrial premature beats predict paroxysmal atrial fibrillation in stroke patients. An opportunity for a new diagnostic strategy. *Stroke* 2007; 38:2292-94
- 13) Dewland TA, Vittinghoff E, Mandyam MC, et al. Atrial ectopy as a predictor of incident atrial fibrillation. A cohort study. *Ann Intern Med* 2013; 159:721-728
- 14) Binici Z, Intzilakis T, Wendelboe O, et al. Excessive supraventricular ectopic activity and increased risk of atrial fibrillation and stroke. *Circulation* 2010; 121:1904-11
- 15) Larsen BS, Kumarathurai P, Falkenberg BS, et al. Excessive atrial ectopy and short atrial runs increase the risk of stroke beyond incident atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2015; 66:232-241
- 16) Daoud EG, Glotzer TV, Wyse DG, et al. Temporal relationship of atrial tachyarrhythmias, cerebrovascular events, and systemic emboli based on stored device data: a subgroup analysis of TRENDS. *Heart Rhythm* 2011; 8:1416-23
- 17) Brambatti M, Connolly SJ, Gold MR, et al. Temporal relationship between subclinical atrial fibrillation and embolic events. *Circulation* 2014; 129:2094-9
- 18) Gang UJ, Nalliah CJ, Lim TW, et al. Atrial ectopy predicts late recurrence of atrial fibrillation after pulmonary vein isolation. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2015; 8:569 -57