

L'ictus cerebrale di origine ignota: il ruolo dell'atrio sinistro

A. Boccanelli

Riassunto

Le patologie atriali hanno un impatto sostanziale sull'insorgenza di aritmie e sul rischio di ictus.

La causalità dell'associazione FA-ictus ischemico è messa in dubbio dalla segnalata mancanza di relazione temporale tra eventi tromboembolici cerebrali e parossismi di FA o tachicardie atriali. Condizioni generali, come quelle rappresentate all'interno del punteggio CHA₂DS₂-VASc, o condizioni di patologia specifica dell'atrio, anche indipendente da queste condizioni, possono predisporre a embolismo cerebrale. Per "cardiomiopatia atriale" si intende ogni complesso di alterazioni della struttura, dell'architettura, della contrattilità e della elettrofisiologia dell'atrio che possa produrre manifestazioni cliniche rilevanti. I fattori protrombotici che vengono espressi alla superficie delle cellule endoteliali dell'atrio favoriscono un aumento della adesività delle piastrine e dei leucociti all'endocardio atriale, favorendo la trombogenesi. Una condizione particolare favorente sia lo stato protrombotico che la FA è il blocco interatriale (IAB), definito come un ritardo di conduzione tra gli atri, con durata dell'onda P \geq 120 ms. nelle derivazioni II, III e aVF. L'IAB aumenta il rischio di ictus e di demenza. Viene riportata l'esperienza personale dell'Autore, che conferma l'associazione tra IAB e incidenza di FA.

Introduzione

Gli atri forniscono un importante contributo alla funzione cardiaca. Oltre al loro ruolo nel riempimento ventricolare, fungono

da serbatoio di volume, ospitano le cellule pacemaker e parti importanti del sistema di conduzione cardiaca (ad es. nodo del seno, nodo AV) e secernono i peptidi natriuretici, come il peptide natriuretico atriale (ANP) e il peptide natriuretico cerebrale (BNP) che regolano l'omeostasi dei fluidi. Il miocardio atriale è interessato in molte condizioni patologiche, cardiache e non cardiache ed è, per molti aspetti, più sensibile del miocardio ventricolare.

Gli atri vengono attivati, oltre che attraverso il tessuto specializzato, attraverso i cardiomiociti di lavoro, così che qualsiasi alterazione dell'architettura o della struttura del miocardio atriale può comportare significativi disturbi elettrofisiologici. Inoltre, le cellule atriali (sia i cardiomiociti che i non cardiomiociti come fibroblasti, cellule endoteliali e neuroni) reagiscono vivacemente ed estensivamente a stimoli patologici e sono suscettibili a una serie di influenze genetiche. Le risposte includono ipertrofia dei cardiomiociti atriali e disfunzione contrattile, alterazioni aritmogeniche, proliferazione dei fibroblasti, iperinnervazione e cambiamenti trombogenici. Quindi, le patologie atriali hanno un impatto sostanziale sulla funzione cardiaca, l'insorgenza di aritmie e il rischio di ictus.

Le linee guida della Società Europea di Cardiologia del 2016 raccomandano l'uso del punteggio CHA₂DS₂-VASc per valutare il rischio di ictus nei pazienti con fibrillazione atriale non valvolare e per iniziare trattamento anticoagulante orale nei maschi

con punteggio superiore a 1 e nelle femmine con punteggio superiore a 2¹.

Il punteggio CHA₂DS₂-VASc (Insufficienza cardiaca congestizia, ipertensione, età ≥ 75 anni (2 punti), diabete, ictus (2 punti), malattia vascolare, età 65-74 anni, sesso femminile) si sta dimostrando un importante predittore di rischio di complicazioni tromboemboliche indipendentemente dalla presenza di fibrillazione atriale (FA)²⁻⁵.

Questi dati inducono a sostenere che la FA sia un fattore di rischio per l'ictus ischemico, ma non necessariamente la sua causa diretta. La causalità dell'associazione FA-ictus ischemico è messa in dubbio dalla segnalata mancanza di relazione temporale tra eventi tromboembolici cerebrali e parossismi di FA o tachicardie atriali ad alta frequenza rilevati da dispositivi impiantabili (loop recorder o pacemaker)⁶.

Secondo alcuni Autori la terapia può essere iniziata indipendentemente dalla documentazione di FA in presenza di un elevato punteggio CHA₂DS₂-VASc^{7, 8}.

Questi Autori trovarono che oltre un punteggio di 6 la prevalenza di ictus era alta indipendentemente dalla documentazione di FA.

Questo sta a significare che condizioni generali, come quelle rappresentate all'interno del punteggio CHA₂DS₂-VASc, o condizioni di patologia specifica dell'atrio, anche indipendente da queste condizioni, possono predisporre a embolismo cerebrale. Descriveremo pertanto le situazioni di patologia atriale che possono comportare un

rischio embolico, favorito, ma non necessariamente, dalla intermediazione della FA. Queste stesse condizioni favoriscono sia la comparsa di FA che l'ictus tromboembolico e sono la Cardiomiopatia atriale e il blocco interatriale (IAB).

La cardiomiopatia atriale

Il documento di consenso sulla cardiomiopatia atriale⁹ propone la seguente definizione: "Ogni complesso di alterazioni della struttura, dell'architettura, della contrattilità e della elettrofisiologia dell'atrio che possa produrre manifestazioni cliniche rilevanti".

Molte patologie (come ipertensione, scompenso cardiaco, diabete, miocardite) o condizioni come l'invecchiamento e anomalie endocrine possono indurre o contribuire alla cardiomiopatia atriale, anche se le alterazioni a livello dell'atrio che si producono non sono specifiche per malattia, per cui le alterazioni fisiopatologiche possono essere comuni a condizioni diverse. L'estensione delle alterazioni può variare nel tempo e nella localizzazione all'interno dell'atrio con conseguenti differenze fenotipiche intra e interindividuali. Inoltre, mentre alcune condizioni colpiscono selettivamente l'atrio (come il rimodellamento atriale), la maggior parte dei processi patologici coinvolgono anche i ventricoli in diversa misura. In assenza di una classificazione istopatologica delle patologie atriali, è stata proposta una classificazione istologico/fisiopatologica (Tab. 1).

I	Alterazioni principali a carico dei cardiomiociti
II	Alterazioni principalmente fibrotiche
III	Alterazioni combinate cardiomiociti-fibroblasti
IV	Infiltrazione non collagene (con o senza alterazione dei cardiomiociti)

Tab. 1: Classificazione isto-patologica delle cardiomiopatie atriali

Questa classificazione può essere utile per descrivere le alterazioni istologiche delle biopsie e per correlare le patologie con le alterazioni rilevate con le tecniche di imaging e potrebbe aiutare in futuro per personalizzare il trattamento della FA.

Sono molte le condizioni che determinano alterazioni istopatologiche delle pareti atriali e predispongono alla FA e quindi all'ictus cardioembolico (Tab. 2).

e danno/disfunzione endoteliale, rilevabile da biomarcatori (fattore di Von Willebrand), dall'attivatore tissutale del plasminogeno, da studi di immunoistochimica della parete atriale, microscopia elettronica o studi funzionali (p.es dilatazione flusso-mediata). Le anomalie di flusso in atrio come in auricola si possono evidenziare con ecocontrasto spontaneo in cavità e con flussimetria Doppler. Nella FA sono evidenti le anomalie

FA isolata ("lone"): quando non sono riconoscibili patologie predisponenti. In questa condizione ci può essere una predisposizione genetica ¹⁰ , con alterazioni isto-patologiche riconoscibili di classe II e III.
Amiloidosi atriale isolata
Produzione di ANP anomalo: presente in alcune forme di tachiaritmie atriali e cardiomiopatie atriali
Distrofie muscolari ereditarie
Cardiomiopatia atriale da scompenso cardiaco
Sindrome delle apnee ostruttive
Rimodellamento indotto da FA
FA indotta da farmaci
Miocardite
Cardiomiopatie atriali da alterazioni genetiche della ripolarizzazione
Invecchiamento
Ipertensione
Obesità
Diabete
Valvulopatie

Tab. 2: Condizioni determinanti alterazioni istopatologiche delle pareti atriali

Indici protrombotici: coagulazione, piastrine

Oltre 150 anni fa Virchow propose una triade di anomalie predisponenti alla formazione del trombo, ovvero patologia della parete vascolare, rallentamento del flusso e iperviscosità ematica. Nel contesto della FA il tromboembolismo coesiste con cardiopatie strutturali (p. es. stenosi mitralica)

dei costituenti ematici, con alterazioni della coagulazione, delle piastrine, della fibrinolisi, presenza di marcatori di infiammazione e altri segni direttamente o indirettamente associati con trombogenesi o con predisposizione a questa. Le anomalie delle piastrine, spesso evidenti in corso di FA, possono essere più il

riflesso di patologie vascolari associate che della FA di per sé. Il trombo che si sviluppa nella FA è tipicamente ricco di fibrina (“trombo rosso”), mentre il trombo arterioso è particolarmente ricco di piastrine (“trombo bianco”), per cui si spiega il ruolo della terapia anticoagulante piuttosto che antiaggregante nella prevenzione del tromboembolismo nella FA.

I fattori protrombotici che vengono espressi alla superficie delle cellule endoteliali dell’atrio favoriscono un aumento della adesività delle piastrine e dei leucociti all’endocardio atriale. Questo fenomeno dà inizio alla trombogenesi a livello dell’endocardio atriale. Diversi fattori clinici, come quelli presenti nel punteggio CHA₂DS₂-VASC, ma non solo quelli, favoriscono le alterazioni molecolari (stress ossidativo) a livello dei miociti e delle cellule endoteliali, aumentando l’espressione dei fattori protrombotici. Queste alterazioni non sono direttamente correlate con la presenza o assenza di FA all’ECG di superficie e aiutano a

comprendere perché la trombogenesi sia esaltata anche in presenza di ritmo sinusale. Una condizione particolare favorente sia lo stato protrombotico che la FA che si è andata ben delineando nel corso degli ultimi anni è il blocco interatriale.

Il blocco interatriale

Nel 1979 Bayés de Luna descrisse i blocchi di conduzione atriali classificandoli come atriali o interatriali¹¹. Il blocco interatriale (IAB) è stato definito come un ritardo di conduzione tra gli atri nell’area del fascio di Bachmann, con durata dell’onda P \geq 120 ms. nelle derivazioni II, III e aVF. IAB è stato definito come avanzato in presenza di una componente finale negativa dell’onda P (Fig. 1). IAB è una condizione frequente in età avanzata, raggiungendo il 40 % nei settuagenari¹². IAB è fortemente associato ad aritmie sopraventricolari, particolarmente a FA in molti contesti clinici e questa associazione è stata denominata “Sindrome di Bayés”.



Fig. 1: ECG di un paziente con blocco interatriale di grado avanzato (onda P di durata 120msec con componente finale negativa in DII, DIII e aVF).

Inoltre, l'IAB aumenta il rischio di ictus¹³, e sembra essere associato a demenza. L'associazione di IAB con l'incidenza di FA è stata confermata in diversi contesti¹⁴⁻²³, compresa la popolazione generale, centenari, pazienti con FA precedente, dopo ablazione dell'istmo cavotricuspide, pazienti con alto punteggio CHADS₂, pazienti con cardiopatia strutturale, insufficienza cardiaca e cardiomiopatia di Chagas. Nella maggior parte dei casi, il rischio era più alto nei pazienti con IAB avanzato. Nonostante che le ragioni di queste associazioni non siano chiare, probabilmente il fattore chiave nella catena di eventi che porta a fibrosi atriale è il rimodellamento atriale dovuto a ritardata e anomala attivazione atriale, specie in caso di IAB di grado avanzato. Questa attivazione ritardata produce una anormale contrazione contro una valvola mitrale chiusa, con aumento della pressione dell'atrio sinistro. Il risultato finale è un danno alla parete atriale, dilatazione progressiva e fibrosi. In effetti, i pazienti con IAB di grado avanzato presentano una abbondante fibrosi con ridotta mobilità atriale e *strain* ridotto come verificabile con l'eco *speckle-tracking*^{24,25}.

Questo ha la sua importanza nella gestione dei pazienti con FA, poiché è dimostrato che l'entità della fibrosi è più importante del fenotipo clinico della FA (parossistica vs. permanente). Come accennato in precedenza, i pazienti anziani con IAB hanno non solo un aumento del rischio di sviluppare fibrillazione atriale ma anche ictus tromboembolico. Questa associazione è stata anche dimostrata in diversi contesti, compresa la popolazione generale, centenari, pazienti ospedalizzati e pazienti con alto punteggio CHA₂DS₂-VASc e sembra essere correlata in particolare all'ipercoagulazione e alla fibrosi indotta dalla stasi del sangue come conseguenza di una anormale attivazione dell'atrio sinistro. In effetti, probabilmente è il contesto fisiopatologico dell'atrio sinistro ciò che

favorisce lo stato di iper-coagulazione, più della presenza di FA.

Nei pazienti senza aritmie documentate, generalmente non sono raccomandati i farmaci anticoagulanti per la prevenzione dell'ictus. Tuttavia l'anticoagulazione potrebbe avere un ruolo nei pazienti con IAB. I dati che supportano questo potenziale ruolo sono più forti nei pazienti con alto CHA₂DS₂-VASc²⁶, e in quelli di coorte globale con IAB avanzato, al fine di prevenire il deterioramento cognitivo e l'ictus embolico. Questa opzione sembra particolarmente interessante negli anziani in cui è presente cardiopatia strutturale. Il registro Interatrial Block and Yearly Events (BAYES) è incentrato su questi pazienti²⁷, e contribuirà a valutare l'influenza dello IAB come precursore di FA, ictus e deterioramento cognitivo. Se il ruolo di IAB sarà confermato, il prossimo passo sarebbe quello di eseguire un trial clinico di confronto tra anticoagulazione e placebo, con la prospettiva di cambiare il paradigma attuale che rende necessaria la documentazione di FA per prescrivere la terapia anticoagulante. Questo risponderebbe alla domanda se pazienti anziani ad alto rischio di FA, ma senza che questa sia documentata, traggano beneficio dal trattamento anticoagulante.

La nostra esperienza

Abbiamo verificato nei soggetti arruolati nello studio PREDICTOR²⁸ seguiti per un periodo di 6,6 anni la prevalenza di IAB e l'incidenza di FA nella popolazione con il blocco interatriale. In 1626 soggetti IAB era presente in 415 (25,5%). Nella popolazione generale IAB era associato alla comparsa di FA con HR pari a 1,5, mentre nei soggetti normopeso, la presenza di IAB triplicava il rischio di FA (HR 3,05). Questa associazione era indipendente da una storia di cardiopatia ischemica, ipertrofia ventricolare sinistra, punteggio CHA₂DS₂-VASc, dimensioni atriali e NT-proBNP, stando ad indicare che IAB è un

fattore predittivo di FA indipendente da alterazioni strutturali del cuore. Inoltre, il punteggio CHA₂DS₂-VASc era in grado di predire l'ictus cardioembolico indipendentemente dalla dimostrazione di FA incidente (*dati in corso di pubblicazione*).

BIBLIOGRAFIA

1. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Europace* 2016; 18: 1609-78.
2. Martínez-Sellés M, García-Izquierdo E, Fernández Lozano I. Anticoagulation in elderly patients at high risk of atrial fibrillation without documented arrhythmias. *J Geriatr Cardiol* 2017; 14: 166-8.
3. Wu JT, Wang SL, Chu YJ, et al. CHADS₂ and CHA₂DS₂-VASc scores predict the risk of ischemic stroke outcome in patients with interatrial block without atrial fibrillation. *J Atheroscler Thromb* 2017; 24: 176-84.
4. Martínez-Sellés M, Fernández Lozano I, Baranchuk A, et al. Should we anticoagulate patients at high risk of atrial fibrillation? *Rev Esp Cardiol* 2016; 69: 374-6.
5. Bayés de Luna A, Baranchuk A, Martínez-Sellés M, Platonov PG. Anticoagulation in patients at high risk of stroke without documented atrial fibrillation. Time for a paradigm shift? *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2017; 22; e12417. doi:10.1111/anec.12417.
6. Reiffel J, Verma A, Halperin JL, et al. Rationale and design of REVEAL AF: a prospective study of previously undiagnosed atrial fibrillation as documented by an insertable cardiac monitor in high-risk patients. *Am Heart J* 2014; 167: 22-7.
7. Tischer TS, Schneider R, Lauschke J, et al. Prevalence of atrial fibrillation in patients with high CHADS₂- and CHA₂DS₂-VASc scores: anticoagulate or monitor high-risk patients? *Pacing Clin Electrophysiol* 2014; 37: 1651-7.
8. Zuo ML, Liu S, Chan KH, et al. The CHADS₂ and CHA₂DS₂-VASc scores predict new occurrence of atrial fibrillation and ischemic stroke. *J Interv Card Electrophysiol* 2013; 37: 47-54.
9. Goette A, Kalman JM, Aguinaga L, et al: EHRA/HRS/APHS/SOLAECE expert consensus on atrial cardiomyopathies: Definition, characterization, and clinical implication. *Heart Rhythm* 2017; 14: e3-e40.
10. Tucker NR, Ellinor PT. Emerging directions in the genetics of atrial fibrillation. *Circ Res* 2014; 114: 1469-82.
11. Bayés de Luna A. Bloqueo a nivel auricular. *Rev Esp Cardiol* 1979; 39: 5.
12. Ariyaratnam V, Puri P, Kranis M, Wilner DA, Spodick DH. Prevalence of interatrial block in the Program of All-Inclusive Care for the Elderly (PACE). *Am J Geriatr Cardiol* 2006; 15: 174-7.
13. Spodick DH, Ariyaratnam V. Interatrial block: the pandemic remains poorly perceived. *Pacing Clin Electrophysiol* 2009; 32: 667-72.
14. O'Neal WT, Zhang ZM, Loehr LR, Chen LY, Alonso A, Soliman EZ. Electrocardiographic advanced interatrial block and atrial fibrillation risk in the general population. *Am J Cardiol* 2016; 117: 1755-9.
15. Nielsen JB, Kühl JT, Pietersen A, et al. P-wave duration and the risk of atrial fibrillation: results from the Copenhagen ECG Study. *Heart Rhythm* 2015; 12: 1887-95.
16. Gul EE, Pal R, Caldwell J, et al. Interatrial block and interatrial septal thickness in patients with paroxysmal atrial fibrillation undergoing catheter ablation: long-term follow-up study. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2017; 22: e12428. <https://doi.org/10.1111/anec.12428>.
17. Enriquez A, Conde D, Hopman W, et al. Advanced interatrial block is associated with recurrence of atrial fibrillation post pharmacological cardioversion. *Cardiovasc Ther* 2014; 32: 52-6.
18. Wu JT, Long DY, Dong JZ, et al. Advanced interatrial block predicts clinical recurrence of atrial fibrillation after catheter ablation. *J Cardiol* 2016; 68: 352-6.
19. Caldwell J, Koppikar S, Barake W, et al. Prolonged P wave duration is associated with atrial fibrillation recurrence after successful pulmonary vein isolation for paroxysmal atrial fibrillation. *J Interv Card Electrophysiol* 2014; 39: 131-8.
20. Enriquez A, Sarrias A, Villuendas R, et al. New-onset atrial fibrillation after cavotricuspid isthmus ablation: identification of advanced

- interatrial block is key. *Europace* 2015; 17: 1289-93.
21. Wu JT, Wang SL, Chu YJ, et al. Usefulness of a combination of interatrial block and a high CHADS2 score to predict new onset atrial fibrillation. *Int Heart J* 2016; 57: 580-5.
 22. Sadiq Ali F, Enriquez A, Conde D, et al. Advanced interatrial block predicts new onset atrial fibrillation in patients with severe heart failure and cardiac resynchronization therapy. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2015; 20: 586-91.
 23. Enriquez A, Conde D, Femenia F, et al. Relation of interatrial block to new-onset atrial fibrillation in patients with Chagas cardiomyopathy and implantable cardioverter-defibrillators. *Am J Cardiol* 2014; 113: 1740-3.
 24. Lacalzada-Almeida J, García-Niebla J, Bayés-de Luna A. Speckle-tracking echocardiography and advanced interatrial block. *Rev Esp Cardiol* 2017; 70: 591.
 25. Longobardo L, Todaro MC, Zito C, et al. Role of imaging in assessment of atrial fibrosis in patients with atrial fibrillation: state-of-the-art review. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2014; 15: 1-5.
 26. Wu JT, Wang SL, Chu YJ, et al. CHADS2 and CHA2DS2-VASc scores predict the risk of ischemic stroke outcome in patients with interatrial block without atrial fibrillation. *J Atheroscler Thromb* 2017; 24: 176-84.
 27. Martínez-Sellés M, Baranchuk A, Elosua R, de Luna AB. Rationale and design of the BAYES (Interatrial Block and Yearly Events) registry. *Clin Cardiol* 2016; 40. DOI: 10.1002/clc.22647.
 28. Mureddu GF, Agabiti N, Rizzello V, et al. Prevalence of asymptomatic left ventricular dysfunction and heart failure in the elderly (PREDICTOR)-a population-based study in Central Italy. *Eur J Heart Fail* 2012; 14:718-29.

Prof. Alessandro Boccanelli, Casa di Cura
Quisisana, Roma

Per la corrispondenza:
boccanelli.alessandro@gmail.com