

## L'ablazione transcateretere nella fibrillazione atriale. La tecnica di lesione circumferenziale delle vene polmonari e le sue indicazioni

**Carlo Pappone (MD, PhD, FACC), Giuseppe Augello (MD)**

*From the Division of Cardiac Pacing and Electrophysiology, San Raffaele University Hospital - Milan (Italy)*

### Riassunto

L'ablazione transcateretere mediante radiofrequenza è stata recentemente applicata per la cura della fibrillazione atriale in molti laboratori di elettrofisiologia; sulla base delle conoscenze elettrofisiologiche che costituiscono la base fisiopatologica della fibrillazione atriale, nel nostro laboratorio abbiamo sviluppato una metodica denominata "ablazione circumferenziale delle vene polmonari"; quest'ultima prevede da una parte l'isolamento delle vene polmonari dall'atrio sinistro al fine di isolare le sorgenti di battiti ectopici; dall'altra con tale metodica è possibile modificare il substrato presente alla giunzione tra le vene stesse e la parete posteriore dell'atrio sinistro; è quindi comprensibile come tale metodica permetta di ottenere tassi di guarigione dalla fibrillazione atriale superiori all'80% sia l'aritmia parossistica sia essa in forma cronica. In questo articolo discutiamo le basi metodologiche del nostro approccio, le sue indicazioni e i suoi risultati ottenuti durante studi pubblicati su riviste internazionali.

### Summary

Radiofrequency catheter ablation is currently used widely and successfully to treat a variety of arrhythmias, and ablation for atrial fibrillation represents the frontier of arrhythmia research. Development in many areas will offer to the electrophysiologic community a more rational and effective background upon which select patients for ablation and identify the optimal ablative strategy. Among mechanisms recognized for having a role in atrial fibrillation stay pulmonary vein focal triggers, rotor at the pulmonary vein-left atrial junction, a critical mass to sustain fibrillatory conduction and Vagal ganglia. The latter represents the frontier of research as with new technologies based on magnetic resonance imaging they could be easily and specifically identified and targeted for ablation. It is fundamental that both CARTO and NavX systems are currently investigating integration with magnetic resonance imaging to reconstruct the left atrium. Furthermore a learning curve effect can be abated with the use of new systems for the remote control of the catheter such as stereotaxis. In the last decade, we empirically devised a technique that is both safe and effective for curing atrial fibrillation. Briefly, using a three-dimensional mapping system, either CARTO or NavX system, we reconstruct the left atrium and the pulmonary ostia; thereafter circumferential ablation lines are normally created starting at the lateral mitral annulus and withdrawing posterior then anterior to the left-sided pulmonary veins, passing between the left superior pulmonary vein and the left atrial appendage before completing the circumferential line on the posterior wall of the left atrium. The right pulmonary veins are isolated in a similar fashion, and then a posterior line connecting the two circumferential lines on the roof is performed to reduce the risk of macroreentrant atrial tachycardias. The endpoint for circumferential ablation is a > 70-90% reduction in voltage within the isolated regions. In this article we sought to describe critical methodological aspects of our techniques along with future implementation with new technologies and to summarize our published clinical experience on the most prestigious journals.

**Parole chiave:** Fibrillazione atriale, Ablazione, Sistemi di mappaggio atriale

**Key words:** Atrial fibrillation, Ablation, Mapping systems

La fibrillazione atriale è la forma più diffusa di aritmia cardiaca nel mondo occidentale; essa colpisce circa 3 milioni di cittadini americani – in Italia si stimano circa 600.000-700.000 casi – ed è tipicamente legata all'invecchiamento della popolazione: la sua incidenza è infatti molto bassa al di sotto dei

cinquanta anni mentre raggiunge il 10% nell'ambito della popolazione ultraottantenne. Quindi, dato il generale invecchiamento della popolazione, è chiaro comprendere come la prevalenza della fibrillazione atriale nella popolazione sia in deciso aumento: per l'anno 2050 negli Stati Uniti è previsto un incremen-

L'ablazione transcateretere nella fibrillazione atriale.

La tecnica di lesione circumferenziale delle vene polmonari e le sue indicazioni

to dei casi pari al 100%; più di un milione di cittadini italiani saranno affetti da fibrillazione atriale se tali stime si dimostreranno attendibili<sup>1</sup>.

La fibrillazione atriale non è solo fastidiosa per la comparsa di palpitazioni ma anche e soprattutto per le sue complicanze tra cui l'ictus e l'aggravamento dello scompenso cardiaco. L'ictus è solitamente di tipo "cardioembolico" ed è molto più frequente di quanto si pensi: in alcune fasce di età essa rappresenta la prima causa di ictus cerebrale ischemico. L'aggravamento dello scompenso cardiaco durante fibrillazione atriale colpisce usualmente individui che già soffrono dei sintomi dell'insufficienza cardiaca. Tuttavia può essere essa stessa causa di scompenso cardiaco sistolico e diastolico. È quindi comprensibile che la fibrillazione atriale possa costituire un fattore prognostico negativo sull'aspettativa di vita dell'individuo; i più recenti dati americani indicano infatti che la fibrillazione atriale, a parità di ogni altra condizione presente a livello cardiovascolare, di per sé possa esporre un individuo, sia esso di sesso maschile o femminile, ad un incremento della mortalità del 100%<sup>2</sup>.

### Inadeguatezza della terapia farmacologica

La terapia della fibrillazione atriale è primariamente di tipo farmacologico; essa consta di due strategie differenti e ben codificate: l'approccio di controllo del ritmo e l'approccio di controllo della frequenza cardiaca. Nello specifico, l'efficacia dei farmaci antiaritmici non è superiore al 50% nel caso di fibrillazione atriale parossistica a meno che non venga usato l'amiodarone, il cui utilizzo è però legato a seri e frequenti effetti collaterali quali distiroidismo e fibrosi polmonare. Tali farmaci non sono in grado di ridurre la mortalità da fibrillazione atriale ma al contrario sembrano aggravare tale rischio; infatti data la loro scarsa efficacia e la loro propensione ad alterare anche le proprietà elettriche del ventricolo sinistro (effetto proaritmico) tali farmaci non hanno ridotto la mortalità se comparati con i farmaci utilizzati nell'ambito della strategia di controllo della frequenza cardiaca nello studio AFFIRM – studio americano coinvolgente circa 6000 pazienti con varie forme di fibrillazione atriale. L'efficacia, la sicurezza e la praticabilità di una terapia anticoagulante per tutta la vita sono anche questionabili date le difficoltà di mantenere una coagulazione stabile e

nel corretto range terapeutico che prevenga non solo l'ictus ischemico ma anche quello emorragico<sup>3</sup>.

L'inadeguatezza della terapia farmacologica attualmente disponibile e la sempre maggiore comprensione dei meccanismi che inducono (triggers) e mantengono (substrati) la fibrillazione, ha determinato lo sviluppo di metodiche alternative, non farmacologiche per il trattamento della fibrillazione atriale. Tali metodiche prevedono l'introduzione di sondini – i cateteri – all'interno del cuore per via percutanea al fine di eliminare mediante erogazione di corrente a radiofrequenza (la quale induce danno da riscaldamento) alcune zone critiche in tale patologia<sup>4-6</sup>.

### Premesse fisiopatologiche della fibrillazione atriale

Una volta considerata una aritmia caotica il cui unico fattore era rappresentato dalla presenza di una massa critica (la cavia non soffre di fibrillazione atriale, il cavallo sì) rappresentata dalla dilatazione ed ipertrofia atriale (esemplificata magnificamente dalla stenosi mitralica), nell'ultimo decennio alcune ricerche pionieristiche hanno completamente rivoluzionato le nostre conoscenze in merito. Anzitutto le vene polmonari sono fondamentali in quanto generano le extrasistoli che giocano da triggers per l'induzione di fibrillazione atriale. Esse sono dotate di attività pacemakers, generano frequenti extrasistoli talora ripetitive e talora anche fasi di tachicardia sostenuta e costituiscono il 90% di tutte le sorgenti di tali extrasistoli. Esse sono connesse elettricamente con le camere atriali a cui tali extrasistoli possono propagarsi e qui degenerare in fibrillazione atriale in presenza di un adeguato substrato. Il substrato della fibrillazione atriale è rappresentato nella vasta maggioranza dei casi dalla parete posteriore dell'atrio sinistro e dalla sua giunzione con le vene polmonari; infatti data la complessa struttura anatomica di tale regione e giunzione, gli impulsi elettrici possono propagarsi in modo più lento e frammentato ed eventualmente rientrare per diverse strade; tale regione è inoltre riccamente innervata dal sistema nervoso autonomo e dalla componente vagale in particolare; la parte posteriore dell'atrio sinistro è molto ricca di gangli nervosi di tipo vagale; l'innervazione vagale è molto importante poiché quando aumenta la scarica lungo tali assi nervosi si accorcia il periodo refrattario atriale – ossia più impulsi pos-

sono passare per quella fibra nell'unità di tempo. Tuttavia l'innervazione è molto disomogenea, sicché durante scarica vagale (ad esempio dopo i pasti) il periodo refrattario atriale si accorcia in maniera disomogenea e questo è un presupposto per il rientro degli impulsi e per la conduzione rallentata. Infine nella regione della parete posteriore, data sia la peculiare innervazione e struttura anatomica, è stata localizzata nell'animale la presenza di un'onda madre che costituisce il motore della fibrillazione atriale e la cui distruzione può prevenire la fibrillazione stessa<sup>7</sup>.

Sulla base di queste maggiori informazioni fisiopatologiche e spinti dall'inefficacia e non sicurezza dei farmaci antiaritmici, diversi gruppi hanno sviluppato metodiche per la cura definitiva della fibrillazione atriale mediante ablazione<sup>8</sup>.

**La tecnica dell'ablazione a radiofrequenze**

Nel nostro laboratorio di Elettrofisiologia<sup>8-15</sup> introduciamo due cateteri nel sistema venoso per il mappaggio e la stimolazione delle camere atriali e ventricolari; il primo di questi viene introdotto nel seno coronarico in modo percutaneo attraverso la vena succlavia sinistra; il secondo è invece introdotto all'apice del ventricolo destro attraverso la puntura della vena femorale destra; attraverso questa stessa vena vengono acquisiti

altri due accessi vascolari per la puntura del setto interatriale ed il passaggio in atrio sinistro e per il mappaggio dell'atrio destro per la successiva ablazione del flutter atriale, aritmia che spesso si associa alla fibrillazione atriale e che viene profilatticamente trattata mediante ablazione nel corso della procedura stessa. La puntura del setto interatriale e la navigazione ed ablazione all'interno delle cavità sinistre richiedono il monitoraggio invasivo della pressione arteriosa; a tal fine un sottile introduttore viene introdotto in arteria radiale sinistra appena prima della procedura e sfilato immediatamente dopo.

Dopo il posizionamento dei cateteri si procede alla puntura del forame ovale per accedere all'atrio sinistro; tale metodica richiede precise competenze e molta esperienza, ma in un centro esperto in modo estremamente raro è pericolosa; inoltre la presenza di un buon backup cardiocirurgico permette il trattamento di qualsiasi complicanza di tale procedura. Una volta perforato il setto interatriale si inserisce il catetere ablatore in atrio sinistro e viene acquisita la geometria dell'atrio sinistro nelle 3 dimensioni; inizialmente viene acquisita la posizione delle 4 vene polmonari utilizzando la fluoroscopia; la posizione di queste e della valvola mitrale viene quindi inserita in un sistema di mappaggio non fluoroscopico che utilizza campi magnetici per localizzare il catetere in tempo reale evitando l'utilizzo

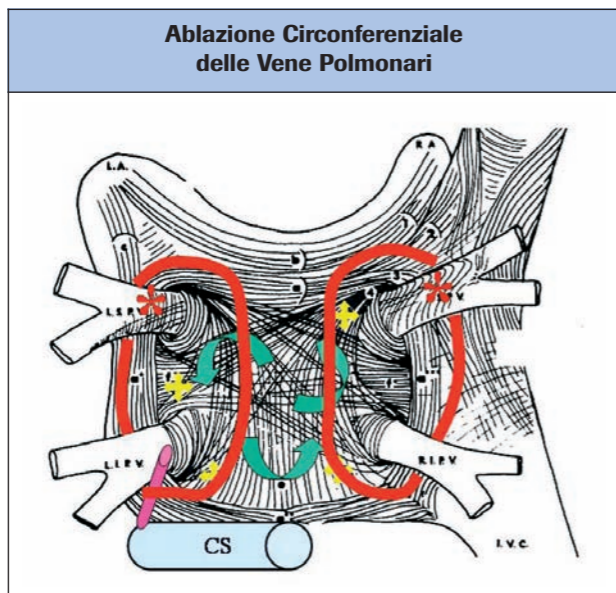


Fig. 1

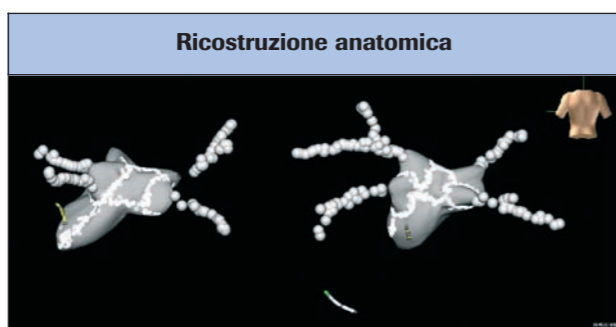


Fig. 2

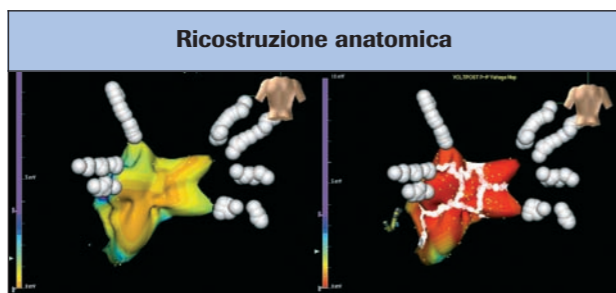


Fig. 3

continuo di raggi X. Da questo momento in poi il mappaggio di tutta la camera atriale sinistra e la successiva ablazione in atrio sinistro viene effettuata senza l'uso di raggi X, ma solo mediante l'utilizzo di uno dei due sistemi di mappaggio non fluoroscopici che sono stati in gran parte sviluppati al San Raffaele, il sistema CARTO e il sistema NavX. Una volta acquisita la geometria dell'atrio sinistro ha inizio l'ablazione. Questa utilizza radiofrequenza per creare una lesione del tessuto sottostante mediante necrosi coagulativa da calore. Il catetere impiegato attualmente è di tipo raffreddato per ridurre al minimo la formazione di trombi alla sua superficie; tuttavia anche con cateteri standard l'incidenza di embolie durante la procedura è molto bassa, avendo avuto nel nostro laboratorio solo 3 ictus ischemici post-ablazione con esiti.

**La tecnica ablativa di lesione circonferenziale**

La tecnica ablativa impiegata dal nostro gruppo prevede la creazione di lesioni circolari intorno alle 4 vene polmonari per isolare tali strutture ed impedire che le extrasistolli che si generano in tali vene invadano l'atrio sinistro (Fig. 1, 2, 3). Tuttavia

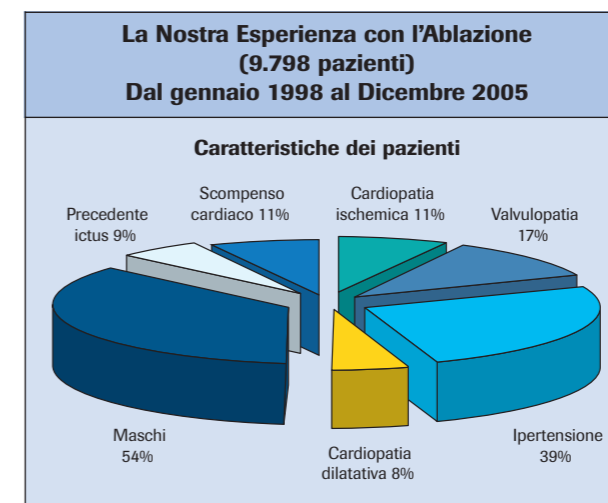


Fig. 4

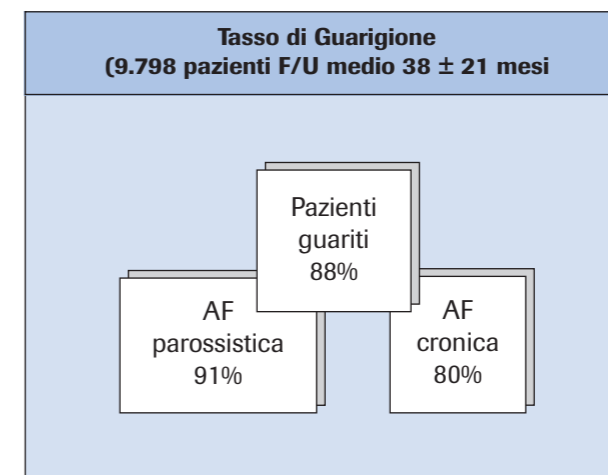


Fig. 5

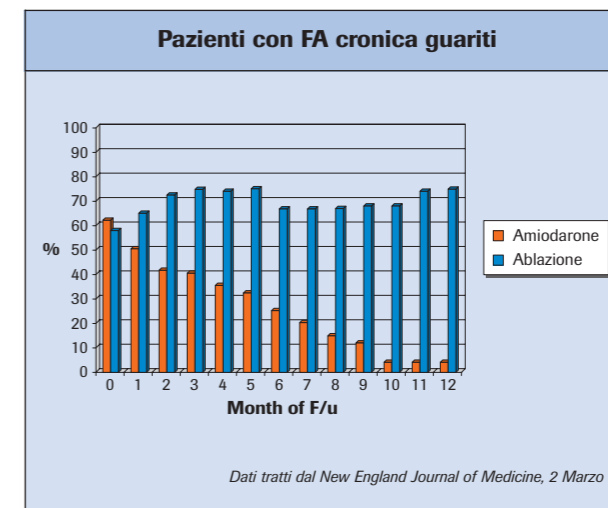


Fig. 6

tali lesioni circonferenziali vengono create in modo "allargato", 10-20 millimetri dall'ostio delle vene polmonari al fine di includere nell'area isolata anche il substrato presente a livello della parete posteriore dell'atrio sinistro che risulta fondamentale per il mantenimento della fibrillazione atriale. Durante la procedura, se vengono evocati riflessi vagali - ad esempio ipotensione, bradicardia o blocco atrio-ventricolare - si prosegue l'erogazione poiché in tal caso è possibile ablate i gangli vagali, importanti nella genesi della fibrillazione atriale, assicurando al paziente un miglior risultato a distanza dall'ablazione. Recentemente abbiamo aggiunto allo schema di ablazione anche una lesione lineare tra la vena polmonare inferiore sinistra e l'anello mitralico e due lesioni lineari tra le coppie di vene controlaterali al fine di prevenire la comparsa di tachicardie atriali dopo l'ablazione; con questa modifica abbiamo ridotto l'incidenza di tali tachicardie ad un tasso inferiore al 4%, di cui solo la metà di casi richiede una ulteriore ablazione. Al termine della procedura viene effettuata in tutti i pazienti anche l'ablazione profilattica dell'istmo tra la vena cava inferiore e l'anello tricuspidoalico per prevenire l'insorgenza del flutter atriale che spesso accom-

pagna la fibrillazione atriale.

Al termine della procedura che dura complessivamente circa 60 minuti, il paziente viene tenuto a letto per 6 ore dopo le quali può alzarsi. Il giorno dopo in assenza di complicanze può essere dimesso dall'ospedale.

## Risultati

Tale schema ablativo, agendo sia sul trigger che sul substrato viene applicato in modo simile sia nei pazienti con fibrillazione atriale parossistica che in pazienti con fibrillazione atriale cronica con risultati simili; nella casistica più grande riportata al mondo di pazienti trattati con ablazione presso il nostro centro abbiamo osservato che i pazienti trattati con ablazione hanno un tasso di guarigione a tre anni dell'ottanta per cento complessivamente, oscillando dal 90% nel caso di fibrillazione atriale parossistica al 75% in pazienti con fibrillazione atriale cronica di lunga durata ed atrio estremamente dilatato (55-60 mm all'ecocardiogramma). Ciò determina una più bassa incidenza di eventi avversi durante il follow-up in tali pazienti se confrontati con pazienti simili trattati con terapia medica a base di farmaci antiaritmici. Tali eventi includono prevalentemente episodi di scompenso cardiaco ed eventi cerebrovascolari ischemici. Ciò si traduce in una sopravvivenza migliore nei pazienti ablati<sup>11</sup>.

Nel mese di Marzo 2006 è stato inoltre pubblicato uno studio in cui i pazienti sono stati trattati con ablazione a Milano e i cui dati sono stati analizzati in maniera cieca in una delle più prestigiose università americane. In tale studio pazienti con fibrillazione atriale cronica di lunga data (in media 5 anni) sono stati randomizzati a terapia ablativa o a terapia con amiodarone: il 75% dei pazienti ablati sono guariti a confronto con il 4% dei pazienti trattati con amiodarone che non hanno avuto recidive di fibrillazione atriale<sup>15</sup> (Fig. 4, 5, 6). Alle recenti American College of Cardiology Scientific Sessions 2006 abbiamo riportato dati comparabili in una popolazione di pazienti con fibrillazione atriale parossistica.

## Complicanze

Le complicanze serie dell'ablazione sono rare e nella maggioranza dei casi gestibili in un ambiente professionale; esse includono l'ictus cerebrale, il versamento pericardio, il tamponamento cardiaco, il pneumotorace, l'ematoma inguinale e lo pseudoaneurisma dell'arteria femorale. Nessun paziente è mai morto per tali complicanze<sup>16</sup> (Tab. 1).

Le complicanze più frequenti sono invece l'insorgenza di tachicardia atriale che richiede nuova ablazione (3% dei casi) e la presenza di recidive precoci di fibrillazione atriale transitoria; la prima complicanza è ormai piuttosto rara dopo la modifica dello schema ablativo con le lesioni lineari aggiuntive mentre per minimizzare le seconde, comunemente prescriviamo per i primi tre mesi terapia antiaritmica con flecainide in assenza di controindicazioni e terapia anticoagulante per 3 mesi; al controllo a 3 mesi viene eseguito un ECG delle 24 ore secondo Holter ed un ecocardiogramma; in presenza di ritmo sinusale durante l'Holter e buona attività contrattile dell'atrio sinistro si interrompe la terapia anticoagulante ed antiaritmica. I pazienti vengono inoltre dotati alla dimissione di registratore elettrocardiografico cardiotelefonico e vengono istruiti a effettuare registrazioni quotidiane i cui risultati vengono utilizzati per gestire in modo ancora più appropriato la terapia antiaritmica ed anticoagulante dopo l'ablazione.

Complicanze dell'ablazione	
Morte	0%
Versamento pericardico	0.1%
Ictus	0.03%
TIA	0.2%
Tamponamento cardiaco	0.1%
Fistola atrio-esofagea	0.03%
Stenosi delle vene polmonari	0%
Tachicardie atriali incisionali	6%

Tab. 1

Le complicanze serie dell'ablazione sono rare e nella maggioranza dei casi gestibili in un ambiente professionale; esse includono l'ictus cerebrale, il versamento pericardio, il tamponamento cardiaco, il pneumotorace, l'ematoma inguinale e lo pseudoaneurisma dell'arteria femorale. Nessun paziente è mai morto per tali complicanze<sup>16</sup> (Tab. 1).

## Indicazioni e controindicazioni

L'indicazione presso il nostro centro ad essere sottoposto ad ablazione con la tecnica da noi sviluppata consiste nella presenza di fibrillazione atriale recidivante nonostante terapia antiaritmica con uno o più farmaci; tutti e 3 tipi di fibrillazione atriale possono essere trattati con ablazione con efficacia simile. Tra le controindicazioni maggiori vi sono l'età (se superiore a 85 anni), la dilatazione atriale sinistra (se superiore a 60 mm), l'impossibilità di sottoporsi a terapia anticoagulante dopo l'ablazione, lo scompenso cardiaco avanzato (frazione di eiezione del ventricolo sinistro inferiore a 25%) e tutte le cause reversibili di fibrilla-

L'ablazione transcateretere nella fibrillazione atriale.

La tecnica di lesione circumferenziale delle vene polmonari e le sue indicazioni

zione atriale (quale l'ipertiroidismo)<sup>8</sup> (Tab. 2).

## Novità tecnologiche

Recentemente abbiamo sviluppato una nuova apparecchiatura per l'ablazione della fibrillazione atriale che utilizza un sistema computerizzato e robotizzato per la navigazione magnetica all'interno del cuore con cateteri "liquidi" non rigidi che possono essere controllati dall'esterno e che permettono una più precisa applicazione della nostra tecnica; i risultati di tale tecnologia sono stati pubblicati sulla rivista Journal of American

Selezione dei pazienti
<b>Criteri di Inclusione</b> Episodi settimanali di fibrillazione atriale parossistica Episodi mensili di fibrillazione atriale persistente Fibrillazione atriale permanente Inefficacia di uno o più farmaci antiaritmici Più di un farmaco antiaritmico richiesto per sopprimere la fibrillazione
<b>Criteri di Esclusione</b> Scompenso cardiaco severo (FE < 25%, dispnea a riposo) Età superiore a 85 anni Controindicazione a terapia anticoagulante Presenza di trombi intracardiaci Dilatazione atriale severa (> 65 mm) Aspettativa di vita inferiore a 1 anno Disfunzione tiroidea non controllata
<b>Novità</b> Pazienti con protesi valvolari meccaniche non sono esclusi Pazienti con forame ovale riparato non sono esclusi

Tab. 2

College of Cardiology di Marzo 2006<sup>17</sup>.

## Conclusioni

Per concludere la tecnica ablativa circonferenziale delle vene polmonari possiede un buono spettro di efficacia e sicurezza se confrontata alla terapia medica standard; a breve verranno pubblicate dalle principali società di cardiologia americane le nuove linee guida internazionali per il trattamento della fibrillazione atriale in cui il ruolo dell'ablazione verrà meglio delineato in sede ufficiale ed evidence-based.

## Bibliografia

1. Heeringa J, van der Kuip DA, Hofman A, et al. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study. *Eur Heart J* 2006.
2. 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(10):946-52.
3. Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP, et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002;347(23):1825-33.
4. Wood MA, Ellenbogen KA. Catheter ablation of chronic atrial fibrillation—the gap between promise and practice. *N Engl J Med* 2006; 354(9):967-9.
5. Crijns HI, Tieleman RG, Van Gelder IC. Ablation for atrial fibrillation in congestive heart failure. *N Engl J Med* 2005;352(11):1148-9; author reply 1148-9.
6. Hsu LF, Jais P, Sanders P, et al. Catheter ablation for atrial fibrillation in congestive heart failure. *N Engl J Med* 2004;351(23):2373-83.
7. Shiroshita-Takeshita A, Brundel BJ, Nattel S. Atrial fibrillation: basic mechanisms, remodeling and triggers. *J Interv Card Electrophysiol* 2005;13(3):181-93.
8. Pappone C, Augello G, Santinelli V. Atrial fibrillation ablation. *Ital Heart J* 2005;6(3):190-9.
9. Pappone C, Santinelli V, Manguso F, et al. Pulmonary vein denervation enhances long-term benefit after circumferential ablation for paroxysmal

atrial fibrillation. *Circulation* 2004;109(3):327-34.

10. Pappone C, Santinelli V. Atrial fibrillation ablation: state of the art. *Am J Cardiol* 2005;96(12A):59L-64L.
11. Pappone C, Rosanio S, Augello G, et al. Mortality, morbidity, and quality of life after circumferential pulmonary vein ablation for atrial fibrillation: outcomes from a controlled nonrandomized long-term study. *J Am Coll Cardiol* 2003;42(2):185-97.
12. Pappone C, Rosanio S. Evolution of non-pharmacological curative therapy for atrial fibrillation. Where do we stand today? *Int J Cardiol* 2003;88(2-3):135-42.
13. Pappone C, Oreto G, Rosanio S, et al. Atrial electroanatomic remodeling after circumferential radiofrequency pulmonary vein ablation: efficacy of an anatomic approach in a large cohort of patients with atrial fibrillation. *Circulation* 2001;104(21):2539-44.
14. Pappone C, Manguso F, Vicedomini G, et al. Prevention of iatrogenic atrial tachycardia after ablation of atrial fibrillation: a prospective randomized study comparing circumferential pulmonary vein ablation with a modified approach. *Circulation* 2004;110(19):3036-42.
15. Oral H, Pappone C, Chugh A, et al. Circumferential pulmonary-vein ablation for chronic atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2006;354(9):934-41.
16. Pappone C, Oral H, Santinelli V, et al. Atrio-esophageal fistula as a complication of percutaneous transcatheter ablation of atrial fibrillation. *Circulation* 2004;109(22):2724-6.
17. Pappone C, Vicedomini G, Manguso F, et al. Robotic magnetic navigation for atrial fibrillation ablation. *J Am Coll Cardiol*. 2006 Apr 7;47(7):1390-400.