

L'ABLAZIONE ANTIARITMICA AL TRAGUARDO DEI TRENT'ANNI. QUANDO SI DEVE E QUANDO SI PUO'.

C. Pappone, V. Santinelli

**Dipartimento di Elettrofisiologia ed Elettrostimolazione Cardiaca,
Ospedale San Raffaele, Milano.**

L'elettrofisiologia invasiva dalla fine degli anni '60 ad oggi

Nel corso degli ultimi trent'anni, la tecnica di ablazione transcateretere ha in gran parte sostituito la terapia farmacologica nel trattamento di molte aritmie cardiache. In passato, i farmaci venivano utilizzati con lo scopo di prevenire o ridurre l'elevata frequenza cardiaca determinata dalle tachiaritmie, particolarmente in pazienti con fibrillazione atriale (FA). Tuttavia, l'esperienza ci ha insegnato che la terapia farmacologica spesso è inefficace, può indurre numerosi effetti collaterali o può addirittura essere proaritmica, favorendo l'insorgenza di aritmie potenzialmente fatali in pazienti con cardiopatie associate. Tale consapevolezza ha spinto a sviluppare, attraverso nuove tecnologie delle terapie alternative non farmacologiche tra cui l'ablazione transcateretere, che è in grado di localizzare con un accurato mappaggio la sede dell'aritmia e di eliminarla definitivamente. Durante questi ultimi vent'anni, molti obiettivi sono stati raggiunti per la cura definitiva di molte aritmie cardiache e la ricerca continua in questa direzione per altri tipi di aritmie più complesse, quale la FA. Attualmente, un laboratorio di elettrofisiologia invasiva non ha motivo di esistere se non è provvisto di tutta la tecnologia e gli strumenti adatti a trasformarlo in un moderno laboratorio di elettrofisiologia interventistica per la cura definitiva delle aritmie cardiache. Dopo gli iniziali successi dell'elettrofisiologia interventistica riportati dai gruppi pionieristici a metà degli anni '90, questi risultati sono stati riprodotti da molti altri gruppi ed attualmente il numero dei laboratori di elettrofisiologia interventistica continua a crescere, ed è destinato ad aumentare ulteriormente nei prossimi anni, anche perché sono aumentate le indicazioni in pazienti con aritmie cardiache più complesse, come il flutter atriale e la FA¹⁻¹¹. Storicamente, i primi tentativi di ablazione del substrato aritmico con l'uso della RF furono effettuati agli inizi degli anni '90 in pazienti affetti da sindrome di WPW ed in quelli con tachicardia parossisti-

ca sopraventricolare (TPSV); la cura definitiva di queste aritmie con un numero limitato di applicazioni di RF ed in assenza di farmaci antiaritmici determinò una vera e propria fase esplosiva della procedura ablativa in numerosissimi laboratori di elettrofisiologia ed in ogni parte del mondo almeno per pazienti con WPW e/o TPSV. Successivamente, la conoscenza più approfondita di un substrato anatomico-elettrofisiologico responsabile di altre aritmie cardiache, quale il flutter atriale e la FA, ha permesso l'estensione della tecnica ablativa con successo, anche a pazienti con tali aritmie. La FA è un'aritmia dell'età avanzata e generalmente tende a persistere in pazienti anziani con malattie cardiovascolari e metaboliche associate. L'età avanzata, però, non rappresenta una controindicazione assoluta per una procedura ablativa, anche se il rapporto rischio/beneficio deve essere valutato individualmente. Usualmente, bambini di età inferiore ai 5 anni sono esposti ad un eccessivo rischio di complicanze¹ e, per questi motivi, noi preferiamo differire tale procedura, se possibile, dopo i 5 anni di età, quando lo sviluppo fisico e psichico del bambino rende l'intervento più semplice e sicuro. Le principali aritmie che devono essere trattate con procedura ablativa, sono quelle il cui meccanismo può essere definitivamente eliminato perché dovuto ad un substrato anatomico-elettrofisiologico (TPSV, sindrome di WPW, flutter atriale). Il meccanismo della FA è più complesso, multifattoriale, ma recentemente è stato dimostrato che un substrato anatomico-elettrofisiologico relativamente più ampio è il meccanismo principale dell'aritmia e la sua eliminazione, che richiede sistemi di mappaggio più sofisticati, può portare ad una cura definitiva dell'aritmia nella maggior parte dei casi, specialmente quando l'aritmia è parossistica.

Tachicardia parossistica sopraventricolare

Il meccanismo più frequentemente coinvolto nella genesi della tachicardia parossistica sopraventricolare (TPSV), 65% dei casi, è dovuto ad un rientro nel nodo AV¹. La TPSV è molto frequente nei soggetti sani, ed in alcuni rari casi può essere invalidante per la sua frequenza e durata.

A seconda del tragitto seguito dall'impulso, si differenziano principalmente due tipi di tachicardia da rientro nel nodo AV (AVNRT): slow-fast (comune) e fast-slow (non comune). Fino alla prima metà degli anni '90, quando non era stata ancora localizzata la sede anatomica della via lenta, il target elettrofisiologico nel trattamento delle AVNRT era rappresentato dall'ablazione della via rapida. L'approccio sulla via lenta, invece, è risultato estremamente sicuro ed efficace in circa il 100% dei casi. Il maggiore rischio correlato alla procedura è quello di provocare un blocco AV avanzato, evento più frequente quando era utilizzato l'approccio sulla via rapida, ormai divenuto rarissimo (con un'incidenza inferiore all'1%) con l'avvento dell'ablazione della via lenta.

Per questi motivi, l'ablazione transcateretere rappresenta una strategia definitiva nel trattamento della AVNRT mediante approccio sulla via lenta, con un'elevata percentuale di successo sia nel breve che nel lungo termine ed un rischio molto basso di complicanze¹. Tale procedura, quindi, non deve essere riservata soltanto ai pazienti con una storia clinica caratterizzata da frequenti ed invalidanti episodi, ma può essere presa in considerazione come prima linea terapeutica. Circa il 30% delle TPSV sono determinate dalla presenza di una via accessoria atrio-ventricolare occulta che crea le condizioni di un macrocircuito di rientro costituito dal nodo AV e dalla via accessoria stessa¹.

L'ablazione transcateretere di una via accessoria occulta è associata ad alte percentuali di successo, ma tale argomento sarà discusso successivamente.

Sindrome di Wolff-Parkinson-White

Il substrato anatomico della sindrome di WPW è costituito da fasci di fibre miocardiche che collegano atri e ventricoli, realizzando una via di conduzione alternativa alla connessione fisiologica AV¹. La sindrome può essere associata ad una tachicardia regolare a QRS stretto o largo, oppure ad una FA, ad un flutter atriale, entrambe caratterizzate da una rapida frequenza ventricolare, che in presenza di conduzione anterograda 1:1, attraverso la via accessoria può degenerare in fibrillazione ventricolare (FV), arresto cardiaco e morte improvvisa^{12,13}. In passato, molti pazienti affetti da sindrome di WPW erano necessariamente trattati farmacologicamente e l'ablazione chirurgica era riservata a coloro i quali erano affetti da aritmie sincopali e/o con pregressi episodi di arresto cardiaco rianimato. Agli inizi degli anni '90, l'ablazione transcateretere mediante RF costituì una valida alternativa all'ablazione chirurgica, e successivamente si è imposta anche in pazienti sintomatici in trattamento cronico con terapia farmacologica orale. In questi pazienti esistono varie modalità di approccio, che dipendono dalla sede della via accessoria. In particolare, le vie sinistre sono raggiunte per via retrograda transaortica nella totalità dei casi ed ablate sul versante ventricolare (più stabile ed efficace), oppure, raramente, attraverso un forame ovale pervio o puntura transsettale ed ablate sul versante atriale. L'ablazione delle vie accessorie destre è ovviamente più semplice e molto meno rischiosa, con l'eccezione di quelle anteriori (settali o parahisiane), fortunatamente molto rare, dato che si trovano in prossimità del fascio di His. Le varie casistiche raggiungono ormai percentuali di successo superiori al 90%, avvicinandosi in molte serie al 100% con una singola procedura.

Le attuali linee guida per i pazienti con sindrome di WPW suggeriscono una indicazione liberale all'ablazione, poiché il rischio di morte improvvisa anche se molto basso, in alcuni casi è reale e permane per tutta la vita. Poiché tale rischio esiste anche in soggetti con pre eccitazione ventricolare asintomatica, la nostra esperienza suggerisce di estendere l'indicazione all'ablazione profilattica solo a quei pazienti a rischio (con periodo refrattario della via accessoria breve, inducibilità di tachiaritmie e vie multiple)¹⁴⁻¹⁶.

Flutter atriale

La forma più comune è il flutter atriale tipico, istmo cavo-tricuspidalico (ICT) dipendente, la cui onda di attivazione si propaga in senso antiorario, rappresentando circa il 90% di tutti i casi di aritmia^{17,18}. La forma tipica può essere trattata ed eliminata definitivamente attraverso ablazione di una sottile area di tessuto cardiaco tra l'anulus tricuspidalico e la vena cava inferiore (istmo). Nella nostra esperienza, la percentuale di successo di tale procedura arriva sino al 100% nel follow-up a lungo termine. A causa di percentuali di successo così alte e del basso rischio di complicanze, l'ablazione transcateretere mediante RF del flutter atriale comune è indicata non soltanto per i pazienti affetti da un'aritmia refrattaria alla terapia farmacologica, ma anche per tutti coloro i quali desiderino una cura definitiva. Esistono inoltre altri due tipi di flutter atriale: il flutter ICT dipendente con circuito orario, ed il flutter causa-

to da un rientro intorno ad una incisione post-chirurgica (scar-related) ^{17,18}. Anche queste forme di aritmia possono essere trattate efficacemente per mezzo dell'ablazione, con percentuali di successo rapportabili a quelle del tipo comune. Le percentuali di successo dell'ablazione dell'ICT, includendo il flutter atriale antiorario, orario e quello scar-related, superano il 90%.

L'elettrofisiologia interventistica nel trattamento della fibrillazione atriale

La FA è la tachiaritmia di più frequente riscontro nella pratica clinica, responsabile di circa un terzo delle ospedalizzazioni, di un aumentato rischio di stroke, scompenso cardiaco e mortalità ². Il profilo elettrogenetico di tale aritmia è estremamente complesso e può essere modulato dal tono vagale, squilibri elettrolitici, o condizioni contingenti (abuso d'alcool, stress, ecc.) ^{2,6}. Nonostante non sia stata ancora raggiunta una completa comprensione di tutti i meccanismi sottostanti l'aritmia e la sua progressione verso forme più persistenti, al giorno d'oggi siamo in grado di ottenere notevoli percentuali di successo con l'ablazione transcatetere.

La FA è sostenuta da molteplici circuiti di rientro, e tale ipotesi permise, all'inizio degli anni '90, l'ideazione della "Maze procedure" che consisteva nel creare chirurgicamente numerose lesioni lineari bi-atriali in modo da isolare le onde di fibrillazione escludendole dal circostante tessuto atriale ². Dopo la scoperta del ruolo aritmogeno delle vene polmonari, alla fine degli anni '90, il trattamento ablativo della FA parossistica si è focalizzato sull'isolamento elettrico di tutte le vene polmonari (PV) dalla loro giunzione atriale ³. L'utilizzo di nuovi sistemi computerizzati per il mappaggio 3D, negli ultimi 10 anni, ha rappresentato un notevole avanzamento tecnologico necessario per ottimizzare la terapia ablativa ¹⁹⁻²². Tali sistemi permettono una rapida ricostruzione virtuale della camera cardiaca di interesse, nonché l'identificazione di complessi circuiti di rientro in pazienti sottoposti ad ablazione di FA e tachicardie post-incisionali ¹⁹⁻²³, con una significativa riduzione dell'uso della fluoroscopia. Qualunque mappa elettroanatomica, anche se 3D, rimane pur sempre virtuale e quindi deve essere sempre analizzata da un esperto elettrofisiologo. Nel tentativo di superare le difficoltà associate ai sistemi che utilizzano cateteri manuali e che richiedono grande esperienza, sono stati introdotti un sistema robotico (Sensei, Hansen Medical, CA) ed uno magnetico (Niobe, Stereotaxis, Mo) ^{19-22,24,25}, i quali non utilizzano cateteri manuali, essendo effettuati a distanza dal paziente. Tali sistemi non richiedono grande esperienza, e la curva di apprendimento è breve (circa un mese). Il sistema Sensei ha subito varie modifiche perché la forza di contatto con il tessuto non era facilmente controllabile, con potenziale rischio di perforazione. Attualmente è in fase sperimentale e la sua applicazione è stata valutata in uno studio multicentrico ²⁶. Il sistema Stereotaxis è costituito da due magneti permanenti, posizionati ad entrambi i lati del corpo del paziente che generano, al centro del torace, un campo magnetico uniforme che permette di manovrare a distanza i cateteri, i quali, dotati di piccoli magneti posti sulla punta, si trovano all'interno del cuore ^{24,25}. Modificando l'inclinazione dei magneti esterni è possibile orientare il catetere nella direzione desiderata. Il sistema remoto non comporta rischi di perforazione, data l'estrema flessibilità del catetere, ed il suo stabile contatto con la superficie endocardica consente di ricostruire una mappa anatomica

molto dettagliata, tale da permettere erogazioni di RF efficaci e sicure. Attualmente, l'ablazione transcateretere della FA rappresenta una valida alternativa alla terapia antiaritmica per un ampio spettro di pazienti affetti da diverse forme della stessa aritmia. In quella parossistica le percentuali di successo sono pari all'80-90%⁷⁻⁹, mentre in quella cronica le percentuali si riducono lievemente^{10,11}. La terapia farmacologica non è in grado di modificare tale evoluzione, mentre una precoce strategia ablativa può contrastare tale evoluzione con maggior efficacia. Queste osservazioni suggeriscono che, al giorno d'oggi, l'ablazione costituisce una reale opzione terapeutica per tutti coloro i quali desiderino una cura definitiva, ed una valida alternativa alla terapia farmacologica.

Conclusioni

Attualmente, l'ablazione transcateretere mediante RF è altamente efficace nel trattamento della maggior parte delle aritmie cardiache, con successi superiori al 90%, e le complicanze sono molto rare, a differenza della terapia farmacologica convenzionale. La scelta della strategia ablativa nella terapia della FA dovrebbe essere finalizzata al miglioramento dei sintomi e della qualità di vita, nonché alla riduzione della morbilità e della mortalità ad essa correlate. Il numero sempre maggiore di centri specializzati rimane comunque inadeguato ad accogliere il crescente numero di pazienti affetti da tale aritmia, negando loro la possibilità di usufruire dei benefici apportati dall'ablazione. Ci auguriamo che le nuove tecnologie robotiche e/o magnetiche possano rendere le procedure più semplici ed efficaci, in modo da poter essere effettuate in un maggior numero di laboratori, garantendo così la riproducibilità dei risultati ottenuti nei centri pionieristici.

BIBLIOGRAFIA

- 1) *Blomstrom-Lundqvist C, Scheinman MM, Aliot EM, et al.* European Society of Cardiology Committee, NASPE-Heart Rhythm Society. ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with supraventricular arrhythmias—executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Supraventricular Arrhythmias). *J Am Coll Cardiol* 2003; 42:1493-531
- 2) *Fuster V, Rydén LE, Cannom DS, et al.* American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines; European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines; European Heart Rhythm Association; Heart Rhythm Society ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation): developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2006; 114:e257-e354
- 3) *Haissaguerre M, Jais P, Shah DC, et al.* Spontaneous initiation of atrial fibrilla-

- tion by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med* 1998; 339:659-66
- 4) *Nademanee K, McKenzie J, Kosar E, et al.* A new approach for catheter ablation of atrial fibrillation: mapping of the electrophysiologic substrate. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43:2044-53
 - 5) *Ouyang F, Bansch D, Ernst S, et al.* Complete isolation of left atrium surrounding the pulmonary veins: new insights from the double-Lasso technique in paroxysmal atrial fibrillation. *Circulation* 2004;110:2090-6
 - 6) *Pappone C, Santinelli V, Manguso F, et al.* Pulmonary vein denervation enhances long-term benefit after circumferential ablation for paroxysmal atrial fibrillation. *Circulation* 2004; 109:327-34
 - 7) *Wazni OM, Marrouche NF, Martin DO, et al.* Radiofrequency ablation vs antiarrhythmic drugs as first-line treatment of symptomatic atrial fibrillation: a randomized trial. *JAMA* 2005; 293:2634-40
 - 8) *Stabile G, Bertaglia E, Senatore G, et al.* Catheter ablation treatment in patients with drugrefractory atrial fibrillation: a prospective, multi-centre, randomized, controlled study (Catheter Ablation For The Cure Of Atrial Fibrillation Study). *Eur Heart J* 2006; 27:216
 - 9) *Pappone C, Augello G, Sala S, et al.* A randomized trial of circumferential pulmonary vein ablation versus antiarrhythmic drug therapy in paroxysmal atrial fibrillation: the APAF Study. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48:2340-7
 - 10) *Oral H, Pappone C, Chugh A, et al.* Circumferential pulmonary-vein ablation for chronic atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2006; 354:934-94
 - 11) *Haissaguerre M, Sanders P, Hocini M, et al.* Catheter ablation of long-lasting persistent atrial fibrillation: critical structures for termination. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2005; 11:1125-37.
 - 12) *Klein GJ, Bashore TM, Sellers TD, Pritchett EL, Smith WM, Gallagher JJ.* Ventricular fibrillation in the Wolff-Parkinson-White syndrome. *N Engl J Med* 1979; 301:1080-5
 - 13) *Timmermans C, Smeets JL, Rodriguez LM, Vrouchos G, Van den Dool A, Wellens HJ.* Aborted sudden death in the Wolff-Parkinson-White syndrome. *Am J Cardiol* 1995; 76:492-4
 - 14) *Pappone C, Santinelli V, Manguso F, et al.* A randomized study of prophylactic ablation in asymptomatic patients with the Wolff-Parkinson-White syndrome. *N Engl J Med* 2003; 349:1803-11
 - 15) *Pappone C, Manguso F, Santinelli R, et al.* Radiofrequency ablation in children with asymptomatic Wolff-Parkinson-White syndrome. *N Engl J Med* 2004; 351:1197-205
 - 16) *Sanitinelli V, Radinovic A, Manguso F, et al.* The natural history of asymptomatic ventricular pre-excitation. A long-term prospective follow-up study of 184 asymptomatic children. *J Am Coll Cardiol* 2009; in press
 - 17) *Jais P, Shah DC, Haissaguerre M, et al.* Mapping and ablation of left atrial flutters. *Circulation* 2000; 101:2928
 - 18) *Chugh A, Latchamsetty R, Oral H, et al.* Characteristics of cavotricuspid isthmus-dependent atrial flutter after left atrial ablation of atrial fibrillation. *Circulation* 2006; 113:609-15
 - 19) *Pappone C, Santinelli V.* Non-fluoroscopic mapping as a guide for atrial ablation: Current status and expectations for the future. *Eur Heart J* 2007; (Suppl I) I-136-I147
 - 20) *Pappone C, Santinelli V.* How to perform encircling ablation of the left atrium. *Heart Rhythm* 2006; 3:1105-1109
 - 21) *Pappone C, Santinelli V.* Towards a unified strategy for atrial fibrillation ablation? *Eur Heart J* 2005;26:1687-8; 1688
 - 22) *Pappone C, Santinelli V.* Atrial fibrillation ablation: a realistic alternative to phar-

- macologic therapy. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2005; 2:608-9
- 23) *Mesas CE, Pappone C, Lang CE, et al.* Left atrial tachycardia after circumferential pulmonary vein ablation for atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44:1071-9
 - 24) *Pappone C, Vicedomini G, Manguso F, et al.* Robotic magnetic navigation for atrial fibrillation ablation. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47:1390-400
 - 25) *Pappone C, Santinelli V.* Remote navigation and ablation of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2007; Suppl 1:S18-20
 - 26) *Saliba W, Reddy VY, Wazni O, et al.* Atrial fibrillation ablation using a robotic catheter remote control system: initial human experience and long-term follow-up results. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51:2407-11