

Disfunzione atriale nei pazienti con scompenso cardiaco a frazione d'eiezione conservata e fibrillazione atriale

Reddy YNV, Obokata M, Verbrugge FH, Lin G, Borlaug BA. Atrial Dysfunction in Patients With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction and Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2020;76(9):1051–64

Recensione e approfondimento a cura di Luigi Pollarolo* e Marco Malvezzi Caracciolo D'Aquino*
* Comitato di coordinamento Area Giovani ANMCO

Messaggi chiave

- La Fibrillazione Atriale (FA), sia in forma Parossistica che in forma Permanente, è spesso presente in paziente affetti da Scompenso Cardiaco a Frazione di Eiezione conservata (HFpEF).
- Forme sostenute di Fibrillazione Atriale si associano in questi pazienti a maggior mortalità, a maggiori alterazioni strutturali e funzionali dell'atrio sinistro e ad un'elevata pressione capillare polmonare.
- La miopatia dell'atrio sinistro nei pazienti affetti da HFpEF peggiora progressivamente con l'avanzare della FA.
- Le alterazioni strutturali, funzionali ed emodinamiche ad essa associate spiegano l'incremento della mortalità e della morbilità dei pazienti affetti da FA permanente ed HFpEF.
- La riduzione della gittata cardiaca in questi pazienti è dovuta all'aumento della costrizione pericardica legata alla dilatazione atriale ed al peggioramento della disfunzione vascolare polmonare.
- Terapie rivolte a preservare la funzione atriale possano avere un ruolo nel prevenire l'avanzamento della FA.

Introduzione

La Fibrillazione Atriale (FA), considerata nelle sue forme sia parossistica che permanente, risulta essere una patologia molto comune nei pazienti affetti da scompenso cardiaco con Frazione di Eiezione preservata (HFpEF) (1). Quando la FA evolve da parossistica a permanente, induce un rimodellamento strutturale e funzionale a livello atriale sinistro e determina un anomalo accoppiamento tra ventricolo destro e circolo polmonare nei pazienti che ne sono affetti, rispetto ai pazienti con scompenso cardiaco con frazione di eiezione conservata e ritmo sinusale (2,3). Tali cambiamenti strutturali si verificano gradualmente, seguendo la progressione della Fibrillazione Atriale da parossistica a permanente. Inoltre, quando l'aritmia diviene cronica, si assiste ad un aumento sia del tempo di esposizione all'aritmia stessa, che degli stress metabolici e infiammatori legati alla Fibrillazione Atriale e questa condizione può portare a un fenotipo clinico peculiare dello scompenso cardiaco a Frazione di Eiezione preservata.

Al momento, non sono presenti indicazioni specifiche per la prevenzione ed il trattamento della Fibrillazione Atriale nello scompenso cardiaco a Frazione di Eiezione conservata (4). I cambiamenti strutturali e funzionali legati alla Fibrillazione Atriale permanente sembrerebbero sottolineare il fatto che il mantenimento del Ritmo Sinusale dovrebbe migliorare il quadro clinico di questi pazienti (5); tuttavia, in alcuni casi, il rimodellamento atriale potrebbe non essere più reversibile, per cui una strategia basata sul controllo del ritmo potrebbe risultare inefficace o addirittura potenzialmente dannosa, determinando un ulteriore aumento della pressione atriale sinistra (6).

L'obiettivo dello studio oggetto di questa recensione era quello di cercare di determinare le implicazioni della disfunzione atriale sinistra nei pazienti affetti sia da scompenso cardiaco con Frazione di Eiezione conservata sia da Fibrillazione Atriale, cercando di fornire una maggiore comprensione di tale processo fisiopatologico. A questo proposito, è stata eseguita una misurazione

della struttura e della funzione cardiaca in un gruppo di controllo composto da pazienti non affetti né da Fibrillazione Atriale né da Scompensazione Cardiaca e in gruppi sperimentali composti, invece, da pazienti affetti da Scompensazione Cardiaca con Frazione di Eiezione conservata con e senza Fibrillazione Atriale, ipotizzando che le anomalie atriali sinistre possano manifestarsi lungo un continuum fenotipico correlato alla tipologia dell'aritmia e che un aumento della gravità della miopatia atriale sinistra potrebbe permettere di identificare i pazienti a maggior rischio di progressione della Fibrillazione Atriale.

Metodi

Lo studio ha coinvolto pazienti sottoposti a cateterismo cardiaco presso la Mayo Clinic negli anni compresi tra il 2000 e il 2015. Il gruppo di controllo era composto da pazienti con normale pressione capillare polmonare a riposo e durante la fase di esercizio, nessuna storia di Fibrillazione Atriale e Frazione di Eiezione $\geq 50\%$. I pazienti che, invece, presentavano parametri emodinamici indicativi di Scompensazione Cardiaca con Frazione di Eiezione conservata sono stati suddivisi in tre gruppi: "gruppo FA permanente", caratterizzato da pazienti che presentavano Fibrillazione Atriale al momento della valutazione clinica; "gruppo FA Parossistica", caratterizzato da pazienti in ritmo sinusale, ma con storia di Fibrillazione Atriale; "gruppo no FA", caratterizzato da pazienti senza precedenti episodi di Fibrillazione Atriale.

Tutti i pazienti sono stati, inoltre, sottoposti ad una valutazione ecocardiografica che prevedeva una valutazione della struttura, della funzione e dei volumi ventricolari sinistro e destro, dell'atrio sinistro (Tab. 1) e della contenzione pericardica.

Il follow-up dei pazienti è stato avviato il giorno del cateterismo cardiaco e la progressione della Fibrillazione Atriale è stata definita come un peggioramento della tipologia dell'aritmia, ossia come sviluppo di FA permanente in pazienti del gruppo FA parossistica o come sviluppo di qualsiasi tipologia di FA nei pazienti di controllo o nei pazienti con Scompensazione Cardiaca con Frazione di Eiezione conservata in ritmo sinusale.

Tabella 1

PARAMETRI DI FUNZIONE ATRIALE SINISTRA

IPERTENSIONE ATRIALE SINISTRA	Aumento della Pressione Atriale Sinistra. E' definita come una Pressione di Incuneamento capillare > 15 mmHg
FUNZIONE DI RESERVOIR ATRIALE	Rappresenta qualsiasi misura in grado di riflettere la capacità dell'Atrio Sinistro di riempirsi di sangue durante la sistole ventricolare a pressione normale. Questo può essere definito utilizzando misure volumetriche o misure basate sulla deformazione atriale
STRAIN ATRIALE SINISTRO	Metodica specifica per la misurazione della Funzione di Reservoir atriale, in quanto permette di valutare la variazione della lunghezza atriale sinistra rispetto alla lunghezza basale durante la fase di riempimento atriale

Risultati

Lo studio ha incluso un totale di 146 pazienti inseriti nel gruppo di controllo e 285 pazienti con Scompensazione Cardiaca a Frazione di Eiezione conservata, di cui 181 (65%) appartenenti al gruppo no FA, 49 (18%) al gruppo FA parossistica e 48 (17%) al gruppo FA permanente. I pazienti affetti da FA, inoltre, erano più anziani e il gruppo con FA permanente presentava una maggiore congestione

polmonare, maggiori livelli di NT-proBNP, maggiori alterazioni del rapporto E/e' e un maggior volume atriale sinistro.

Rispetto al gruppo di controllo, i pazienti con Scompenso Cardiaco con Frazione di Eiezione conservata presentavano una maggiore massa ventricolare sinistra e una peggiore funzione diastolica, senza tuttavia significative differenze legate alla presenza di FA. Tuttavia, la funzione sistolica globale sia destra che sinistra era ridotta proporzionalmente al peggioramento del tipo di FA.

Inoltre, i pazienti affetti da FA permanente presentavano un volume cardiaco maggiore rispetto a tutti gli altri pazienti, attribuibile quasi esclusivamente alla dilatazione atriale: il volume biventricolare era, infatti, simile a quello rilevato negli altri gruppi, mentre i volumi degli atri risultavano essere due volte maggiori rispetto al gruppo con FA parossistica e quattro volte maggiori rispetto al gruppo di controllo.

Al cateterismo cardiaco i pazienti con Fibrillazione Atriale permanente presentavano maggiori pressioni di riempimento biventricolare, con una minore gettata sistolica e le pressioni atriali al picco dell'onda V e dell'onda Y erano più elevate rispetto agli altri gruppi, in modo coerente con il maggior grado di disfunzione funzionale atriale sinistra. Inoltre, i pazienti appartenenti al gruppo con Fibrillazione Atriale permanente presentavano un maggior grado di patologia vascolare polmonare, con maggiori resistenze vascolari e ipertensione polmonare più marcata. Anche durante l'esercizio i pazienti con FA permanente presentavano maggiori resistenze vascolari, con una minore riserva cardiaca; è stata, infatti, evidenziata una sproporzione tra il significativo aumento del consumo di ossigeno e lo scarso aumento proporzionale della gittata cardiaca.

In aggiunta, si è osservato che la pressione capillare polmonare è incrementata notevolmente durante l'esercizio in tutti i pazienti affetti da Scompenso Cardiaco a Frazione di Eiezione Conservata; tuttavia, mentre nei pazienti senza FA e con FA parossistica ciò avveniva in quanto la pressione transmurale ventricolare sinistra era aumentata oltre il 200% rispetto alla condizione basale (in linea con un aumento del precarico ventricolare sinistro), nel gruppo con FA permanente la pressione transmurale ventricolare sinistra non era aumentata, in quanto l'aumento della pressione capillare polmonare durante l'esercizio era esclusivamente correlato all'aumento della contenzione pericardica, determinata dal maggior aumento della pressione atriale destra dovuto a un maggior volume biatriale a riposo.

E' stata, inoltre, evidenziata una correlazione tra l'aumento progressivo del volume atriale sinistro minimo e massimo e l'aumento della gravità della FA, nonché un maggiore aumento della Pressione Capillare Polmonare durante il riempimento atriale sinistro e una maggiore riduzione dello strain atriale sinistro nel gruppo con FA permanente rispetto agli altri gruppi.

A dieci anni, la sopravvivenza è stata rispettivamente del 38% nel gruppo FA Permanente, del 62% nel gruppo FA Parossistica e del 73% nel gruppo senza FA. Il 52% dei pazienti nel gruppo FA Parossistica sono progrediti nel gruppo FA permanente ed è stata riscontrata una correlazione tra lo stadio di aritmia più avanzato e un aumentato rischio della progressione dell'aritmia (il 31% dei pazienti in ritmo sinusale con Scompenso Cardiaco con Frazione di Eiezione Conservata hanno infatti presentato FA, mentre solamente l'1% dei pazienti del gruppo di controllo ha presentato l'aritmia).

Infine, la progressione dello stadio di FA è stata associata a una minore capacità di strain atriale sinistro e a pressioni capillari polmonari basali maggiori.

Discussione

In questo studio gli autori hanno effettuato un'analisi di parametri strutturali, funzionali ed emodinamici di atrio e ventricolo, utilizzando metodi invasivi e non invasivi. I dati evidenziano che il rimodellamento, la compliance e la funzione contrattile dell'atrio sinistro peggiorano parallelamente all'avanzare della gravità della fibrillazione atriale (Fig. 1). In particolare, nella FA permanente, si osservava una maggiore disfunzione sistolica biventricolare, una minore riserva contrattile, una più alta pressione di riempimento, una più grave malattia vascolare polmonare, una ridotta funzione di reservoir dell'atrio sinistro ed un'aumentata rigidità atriale sinistra. Vi erano, inoltre, importanti differenze tra FA parossistica e permanente. I pazienti con FA permanente

presentavano più evidente cardiomegalia come anche maggior predisposizione all'ipertensione atriale sinistra. In tale contesto può essere spiegato l'incremento della mortalità associato alla progressione della FA (1-3).

La riduzione dello strain dell'atrio sinistro e della compliance erano associati ad un maggiore rischio di avanzamento della FA. Questo spiega come l'FA contribuisca ad incrementare mortalità e morbilità dei pazienti con HFpEF sottolineando l'importanza di stadiare i pazienti affetti ed identificare la miopatia dell'atrio sinistro.

Paragonando i pazienti affetti da HFpEF, ma senza FA, con pazienti affetti da FA permanente, si nota che questi ultimi presentano peggiore capacità funzionale, maggiore disfunzione ventricolare destra ed incremento del rischio di morte. Al peggioramento della FA si associavano, secondo i dati dello studio, riduzione della funzione sistolica e diastolica sia del ventricolo che dell'atrio sinistro.

Implicazioni per il trattamento

La maggior parte delle anomalie della funzione atriale e dei parametri emodinamici identificati rispecchiano la progressione dell'FA, quindi, interventi finalizzati alla gestione della miopatia atriale sinistra, come l'unloading dell'atrio sinistro, possono rallentare il peggioramento della malattia. Uno di questi interventi è la settostomia atriale (7), con conseguente riduzione della pressione atriale sinistra finalizzata all'inversione del rimodellamento di tale camera e al miglioramento della funzione vascolare polmonare. Altre terapie finalizzate al trattamento della miopatia dell'atrio sinistro ed alla prevenzione della FA che possono avere un effetto migliorativo, in particolare in pazienti affetti di FA parossistica con rischio di progressione a permanente più alto, sono i farmaci SGLT2-I (inibitori del cotrasporto sodio-glucosio di tipo 2) come anche gli interventi di gestione dei fattori di rischio (8).

Ruolo della costrizione pericardica nella fibrillazione atriale permanente

Sebbene nei pazienti con FA permanente la pressione capillare polmonare (PCWP) sia più alta, in questo sottogruppo non si osservano valori significativamente maggiori di massa del ventricolo sinistro, come rigidità delle camere cardiache o disfunzione diastolica, rispetto agli altri pazienti affetti da FA. Questo suggerisce che la più alta PCWP osservata nei pazienti con FA permanente non sia determinata da un diverso grado di disfunzione diastolica del ventricolo sinistro. La pressione di riempimento del cuore sinistro è espressione del bilancio tra la pressione di distensione e la pressione esterna esercitata da cuore destro e pericardio. Gli autori hanno rilevato che un maggior grado di costrizione esterna può spiegare l'incremento della pressione capillare polmonare caratteristico della FA permanente. In modelli animali, un lieve incremento del volume dell'atrio sinistro, provocato dalla perdita della contrazione atriale, sposta acutamente la curva pressione-volume della diastole ventricolare sinistra verso l'alto (9). Tale effetto è completamente abolito dalla pericardiectomia a riprova che questo cambiamento emodinamico è provocato dalla costrizione esterna legata alla dilatazione atriale. Queste osservazioni possono spiegare, inoltre, l'incremento della PCWP durante esercizio fisico nei pazienti con HFpEF affetti da FA permanente, in quanto la costrizione esterna, in questo caso, è dovuta all'aumento del carico volumetrico indotto dall'esercizio. I pazienti affetti da HFpEF ed FA permanente sviluppano inoltre valori più elevati di pressione atriale destra, che provocano una maggiore congestione polmonare. L'aumento della costrizione pericardica riduce anche la distensione del ventricolo sinistro, causando un peggioramento della gittata cardiaca a riposo e durante esercizio. A tal proposito si stanno sviluppando nuove terapie rivolte al miglioramento della costrizione pericardica, che potrebbero essere particolarmente efficaci nei pazienti con FA permanente ed HFpEF (10).

Fibrillazione atriale come indicatore di miopatia

La riduzione della compliance atriale sinistra causa un incremento dell'onda V atriale sproporzionato rispetto all'aumento della pressione media, con un incremento della pressione capillare polmonare sproporzionato rispetto all'aumento della pressione telediastolica del ventricolo sinistro. Questo può spiegare la forte associazione tra pressione capillare polmonare ed outcome nello scompenso cardiaco

con FE preservata (11). In questo studio l'aumento della PCWP e la riduzione della compliance atriale sinistra erano fattori di rischio per lo sviluppo di FA. Gli autori sottolineano che la funzione di reservoir dell'atrio sinistro, già alterata nei pazienti con HFpEF, peggiora parallelamente all'avanzare della FA. La riduzione della distensibilità atriale è un'importante causa di aumento della pressione capillare polmonare, quindi considerando che l'ablazione transcateretere della FA può ridurre ulteriormente la compliance atriale attraverso la formazione di cicatrici, tale tecnica dovrebbe essere utilizzata con cautela al fine di contenere il danno tissutale (12). Queste osservazioni suggeriscono, inoltre, che, al fine di valutare la funzione di reservoir dell'atrio sinistro, lo strain potrebbe essere utile ad identificare pazienti nei quali l'ablazione possa essere effettuata con sicurezza ed efficacia.

Tra le limitazioni dello studio riportate dagli autori vi sono:

- La non simultaneità di effettuazione dell'ecocardiogramma e del cateterismo;
- L'assunzione lineare dell'andamento della relazione pressione-volume, piuttosto che curvilinea;
- Un gruppo di controllo costituito non da volontari sani ma da pazienti con dispnea non cardiaca;
- La presenza di numerose differenze nella composizione dei gruppi oggetto di studio.

Conclusioni

La miopatia dell'atrio sinistro nei pazienti affetti da HFpEF peggiora progressivamente all'avanzare della FA ed è strettamente associata con alterazioni emodinamiche che ne aumentano la mortalità e la morbilità. I pazienti affetti da HFpEF e fibrillazione atriale permanente presentano disfunzione vascolare polmonare più avanzata e maggiore tendenza allo scompenso cardiaco destro, con incremento della costrizione pericardica dovuto alla dilatazione atriale con conseguente riduzione della gittata cardiaca. La progressione ad FA permanente è fortemente legata alla compliance atriale ed alla miopatia. Ciò suggerisce che terapie rivolte a preservare la funzione atriale possano avere un ruolo nel prevenire l'avanzamento della FA.

Bibliografia

- 1 Zakeri R, Chamberlain AM, Roger VL, Redfield MM. Temporal relationship and prognostic significance of atrial fibrillation in heart failure patients with preserved ejection fraction: a community-based study. *Circulation*, 128 (2013), pp. 1085-109.
- 2 Kotecha D, Lam CS, Van Veldhuisen DJ, Van Gelder IC, Voors AA, Rienstra M. Heart failure with preserved ejection fraction and atrial fibrillation: vicious twins. *J Am Coll Cardiol*, 68 (2016), pp. 2217-2228.
- 3 Melenovsky V, Hwang SJ, Redfield MM, Zakeri R, Lin G, Borlaug BA. Left atrial remodeling and function in advanced heart failure with preserved or reduced ejection fraction. *Circ Heart Fail*, 8 (2015), pp. 295-303.
- 4 Borlaug BA. Evaluation and management of heart failure with preserved ejection fraction. *Nat Rev Cardiol* (2020 Mar 30).
- 5 Packer DL, Mark DB, Robb RA, et al. Effect of catheter ablation vs. antiarrhythmic drug therapy on mortality, stroke, bleeding, and cardiac arrest among patients with atrial fibrillation: the CABANA randomized clinical trial. *JAMA*, 321 (2019), pp. 1261-1274.
- 6 Packer M. Effect of catheter ablation on pre-existing abnormalities of left atrial systolic, diastolic, and neurohormonal functions in patients with chronic heart failure and atrial fibrillation. *Eur Heart J*, 40 (2019), pp. 1873-1879.
- 7 Feldman T, Mauri L, Kahwash R, et al. Transcatheter interatrial shunt device for the treatment of heart failure with preserved ejection fraction (REDUCE LAP-HF I [Reduce Elevated Left Atrial Pressure in Patients With Heart Failure]): a phase 2, randomized, sham-controlled trial. *Circulation* 2018;137:364-75.

8 Zelniker TA, Bonaca MP, Furtado R, et al. Effect of dapagliflozin on atrial fibrillation in patients with type 2 diabetes mellitus: insights from the DECLARE-TIMI 58 trial. *Circulation* 2020; 141:1227–34.

9 Linderer T, Chatterjee K, Parmley WW, Sievers RE, Glantz SA, Tyberg JV. Influence of atrial systole on the Frank-Starling relation and the end-diastolic pressure-diameter relation of the left ventricle. *Circulation* 1983;67:1045–53.

10 Borlaug BA, Schaff HV, Pochettino A, et al. Pericardiectomy enhances left ventricular diastolic reserve with volume loading in humans. *Circulation* 2018;138:2295–7.

11 Mascherbauer J, Zotter-Tufaro C, Duca F, et al. Wedge pressure rather than left ventricular enddiastolic pressure predicts outcome in heart failure with preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol HF* 2017;5:795–801.

12 Verma A, Jiang CY, Betts TR, et al. Approaches to catheter ablation for persistent atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2015;372:1812–22

Figura 1: andamento della miopatia dell’atrio sinistro all’avanzare della fibrillazione atriale in pazienti con HFpEF

Modificato da Reddy YNV et al. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76(9):1051–64.

L’avanzamento della FA in pazienti con HFpEF è associato a peggioramento delle meccaniche atriali sinistre, del rimodellamento dell’atrio sinistro, a cambiamenti emodinamici negativi, alterazione dell’accoppiamento ventricolo destro-arteria polmonare ed aumento della costrizione pericardica.

AS – atrio sinistro

VS – ventricolo sinistro

PVR – resistenze vascolari polmonari

