

L'extrasistolia ventricolare isolata: quando e come trattarla

Daniele D'Este, Maria Domenica Sorbo

U.O.C. di Cardiologia, Ospedale di Dolo (VE)

Key words:
Prognosis; Therapy;
Ventricular ectopic beats.

Ventricular ectopic beats are commonly observed in daily clinical practice, either in symptomatic or asymptomatic subjects. In many subjects these arrhythmias are casually detected during a screening visit. Their occurrence is usually associated with no clinical significance. However, in some cases the presence of ventricular ectopic beats indicates susceptibility towards life-threatening arrhythmias or ventricular dysfunction. Appropriate ECG analysis and clinical evaluation are important to detect subjects in whom effective treatment is necessary.

(G Ital Cardiol 2010; 11 (10 Suppl 1): 215-265)

© 2010 AIM Publishing Srl

Per la corrispondenza:

Dr. Daniele D'Este

U.O.C. di Cardiologia
ULSS 13 Mirano

Riviera 29 Aprile, 2
30031 Dolo (VE)

E-mail: daniele.deste@
ulss13mirano.ven.it

Le extrasistoli ventricolari isolate sono di comune osservazione nella pratica clinica, sia in soggetti sintomatici che in soggetti asintomatici. In questi ultimi il riscontro dell'aritmia è abitualmente casuale, per lo più in occasione di visite di *screening*. Nella maggior parte dei casi queste aritmie sono benigne e non necessitano di alcun intervento. In alcuni casi esse sono, invece, epifenomeno di una patologia cardiaca, talora potenzialmente minacciosa, o possono condurre a una disfunzione contrattile del ventricolo sinistro.

Prevalenza delle extrasistoli ventricolari isolate

L'incidenza delle extrasistoli ventricolari isolate aumenta con l'età. In sintesi si può affermare che, nei soggetti normali, extrasistoli ventricolari isolate si riscontrano in circa l'1% dei soggetti sottoposti a ECG standard e nel 40-75% dei soggetti sottoposti a registrazione di ECG dinamico per 24-48h. Nell'1-4% dei soggetti normali le extrasistoli possono essere piuttosto frequenti (>60/h) e in analogo percentuale possono presentarsi con più di una morfologia^{1,2}.

Prognosi delle extrasistoli ventricolari isolate

Nello studio MRFIT la presenza di extrasistoli ventricolari isolate in una registrazione elettrocardiografica di 2 min risultò associata a un elevato rischio di morte improvvisa in soggetti apparentemente sani³. Questi risultati sono in linea con lo studio di Framingham in cui le

extrasistoli ventricolari risultarono associate ad un rischio 2 volte maggiore di morte cardiaca, infarto miocardico e morte per tutte le cause⁴. Le conclusioni di questi due studi sono state tuttavia ampiamente criticate per l'assenza di rigorose indagini volte ad escludere la presenza di patologie cardiache strutturali e in particolare della cardiopatia ipertensiva.

In effetti il più recente studio ARIC ha dimostrato che esiste un'evidente correlazione tra extrasistolia ventricolare e prevalenza di cardiopatia ipertensiva, la quale rende ragione dell'aumento della mortalità indipendentemente dalla presenza delle aritmie⁵.

Peraltro vi sono in letteratura altre autorevoli osservazioni che confermano la natura benigna delle extrasistoli ventricolari isolate. Per esempio è noto che i soggetti con extrasistolia ventricolare proveniente dal tratto di efflusso, che rappresenta probabilmente la forma più frequente di extrasistolia ventricolare, e con anomalie cardiache strutturali minori o assenti, hanno una prognosi buona^{6,7}. Inoltre, in un gruppo di 276 atleti con extrasistolia ventricolare isolata seguiti per 8 anni non si verificò alcun evento cardiovascolare⁸.

Ma anche considerando patologie notoriamente gravate da un rischio elevato di eventi aritmici severi non emerge alcuna correlazione tra extrasistolia ventricolare isolata ed eventi: in un gruppo di 157 pazienti affetti da cardiomiopatia ipertrofica, nel quale si osservò un'incidenza annuale di morte improvvisa dell'1.1%, il valore predittivo di un'extrasistolia ventricolare isolata (>500 extrasistoli/24h) ai fini di una morte improvvisa risultò solo del 10%⁹.

D'altro canto è noto il clamoroso insuccesso dello studio CAST¹⁰, che aveva l'ambizioso

obiettivo di ridurre l'incidenza della morte improvvisa in pazienti con pregresso infarto miocardico sopprimendo le extrasistoli ventricolari con antiaritmici della classe I: la morte aritmica risultò infatti nettamente più frequente nel gruppo trattato (4.5% nel gruppo trattato vs 1.2% nel gruppo di controllo, con un rischio relativo 3.6 volte superiore).

Possiamo perciò ragionevolmente affermare che di regola le extrasistoli ventricolari isolate non rappresentano motivo di preoccupazione né, tanto meno, di intervento terapeutico. Anche questa regola ha tuttavia le sue eccezioni: sono stati descritti alcuni casi di extrasistolia ventricolare benigna dal tratto di efflusso del ventricolo destro innescente aritmie ventricolari maligne^{11,12}. Questi casi sembrano però avere alcune caratteristiche distintive rispetto ai casi di extrasistolia benigna: intervallo di accoppiamento più breve, numerosità delle extrasistoli, presenza alla registrazione Holter anche di *run* di tachicardia ventricolare non sostenuta ad alta frequenza.

L'extrasistolia ventricolare isolata come manifestazione di una patologia cardiaca strutturale o elettrica

Nella maggior parte dei casi l'extrasistolia ventricolare isolata si osserva in cuori strutturalmente normali. In un numero limitato di casi, tuttavia, l'extrasistolia costituisce l'epifenomeno di una patologia cardiaca aritmogena strutturale o elettrica.

Le extrasistoli fascicolari, provenienti dal fascicolo posteriore o anteriore della branca sinistra e perciò caratterizzate da una morfologia del QRS a tipo blocco di branca destra ed associato emiblocco anteriore o posteriore sinistro (Figura 1), sono di relativamente raro riscontro ma, nel contesto di un ECG normale, sono invariabilmente forme benigne e non indicative di patologia cardiaca.

Si è già detto della benignità, con rarissime eccezioni, delle extrasistoli ventricolari provenienti dal tratto di efflusso del ventricolo destro o, più raramente, sinistro (Figura 2). Questa affermazione è tuttavia vera se si possa escludere un'insidiosa, per quanto rara, patologia aritmica, cioè la displasia aritmogena del ventricolo destro. In questa patolo-

gia infatti si possono osservare extrasistoli ventricolari provenienti dalle aree interessate alla displasia e cioè dall'apice, dal tratto di afflusso e, per l'appunto, dal tratto di efflusso del ventricolo destro (il cosiddetto triangolo della displasia). In quest'ultimo caso la morfologia delle extrasistoli è del tutto identica a quella dell'extrasistolia benigna. Tuttavia nella displasia aritmogena è diverso il contesto elettrocardiografico, che è spesso caratterizzato da prolungamento della durata del QRS in V1-V3, con aspetti variabili di ritardo della conduzione destra, e da anomalie della ripolarizzazione ventricolare nelle stesse derivazioni (Figura 3).

Nella sindrome del QT lungo le extrasistoli possono avere morfologia variabile, ma sono caratterizzate dalla precocità, con fenomeni "R su T" che possono innescare aritmie ventricolari minacciose (Figura 4).

Sempre la precocità è il tratto distintivo delle extrasistoli ventricolari nella fibrillazione ventricolare idiopatica. In questa patologia squisitamente aritmica le extrasistoli che costituiscono il *trigger* della fibrillazione ventricolare provengono quasi sempre dalla rete di Purkinje e hanno morfologia variabile, a tipo blocco di branca sinistra o destra, o entrambe (Figura 5).

Nella sindrome di Brugada le extrasistoli ventricolari provengono dal ventricolo destro e si associano alle tipiche anomalie della ripolarizzazione nelle derivazioni precordiali destre (sopraslivellamento del tratto ST *coved* o *saddle back*).

Da quanto sopra si evince pertanto che la morfologia delle extrasistoli, l'intervallo di accoppiamento e il contesto elettrocardiografico sono fondamentali per individuare i casi a rischio e per guidare il percorso diagnostico e terapeutico.

L'extrasistolia ventricolare isolata come causa di cardiomiopatia

Alcuni recenti studi hanno segnalato che un'extrasistolia ventricolare frequente può contribuire allo sviluppo di insufficienza cardiaca in pazienti con disfunzione ventricolare sinistra¹³. Tuttavia anche in soggetti con cuore strutturalmente normale le ectopie ventricolari, se frequenti, possono determinare una riduzione della funzione contrattile.

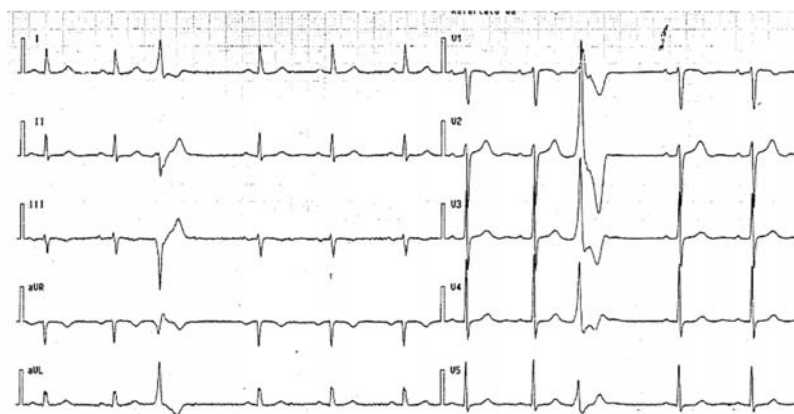


Figura 1. Extrasistolia ventricolare che origina dal fascicolo posteriore della branca sinistra. La morfologia del QRS è a tipo blocco di branca destra ed emiblocco anteriore sinistro.

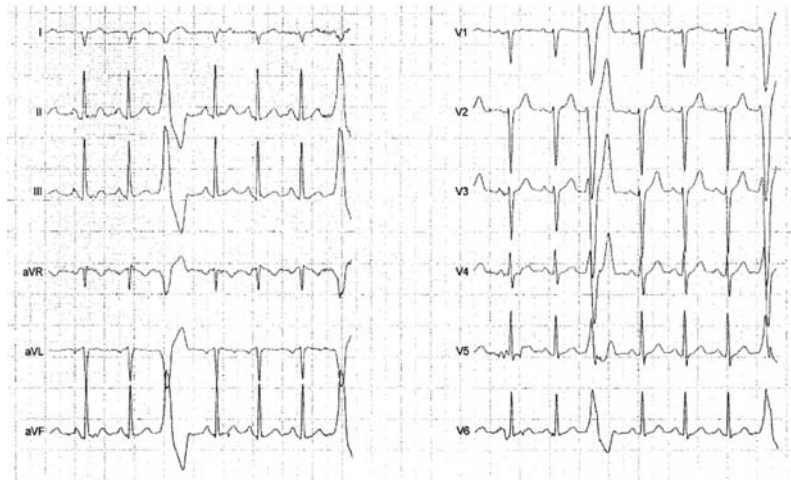


Figura 2. Extrasistolia ventricolare dal tratto di efflusso del ventricolo destro. Si noti la morfologia del QRS a tipo blocco di branca sinistra con asse verticale.

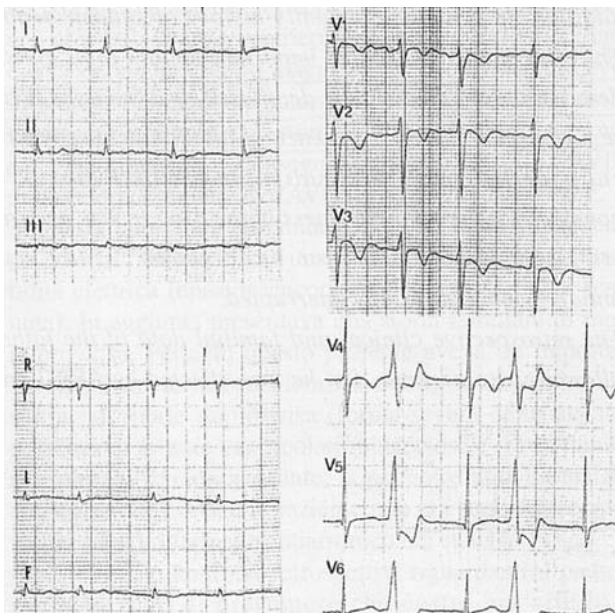


Figura 3. Displasia aritmogena del ventricolo destro. Le extrasistoli hanno morfologia a tipo blocco di branca sinistra. Si noti la presenza di anomalie della ripolarizzazione ventricolare nelle derivazioni precordiali destre.

Takemoto et al.¹⁴ segnalano una significativa dilatazione del ventricolo sinistro e una maggiore prevalenza di insufficienza mitralica nei pazienti con extrasistolia ventricolare idiopatica frequente (>20% dei battiti totali) rispetto ai soggetti con la stessa aritmia ma con minor numero di ectopie.

Bogun et al.¹⁵ riportano una ridotta funzione contrattile nel 37% di 60 pazienti consecutivi affetti da frequente extrasistolia ventricolare idiopatica, di cui il 67% con ectopie provenienti dal tratto di efflusso del ventricolo destro (52%) o sinistro (15%). Questi soggetti avevano un numero di extrasistoli nettamente superiore rispetto a quelli con funzione ventricolare conservata (37 vs 11% dei battiti totali).

Queste osservazioni sono state confermate da altri autori^{13,16}. La correlazione tra extrasistolia ventricolare fre-

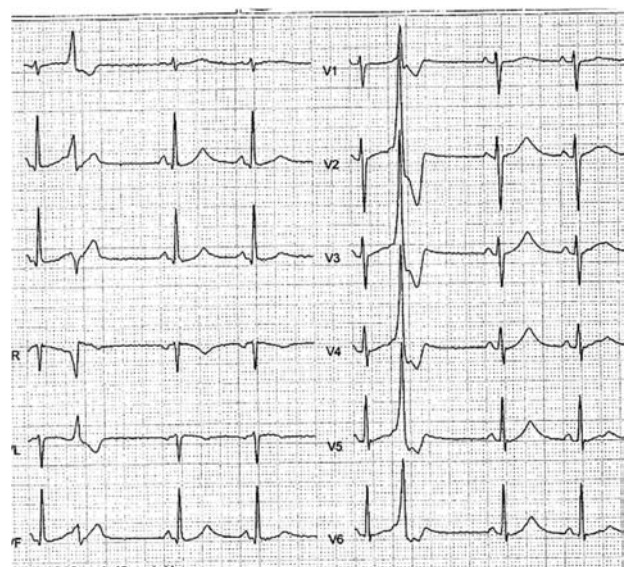


Figura 4. Sindrome del QT lungo congenito. Si noti l'allungamento dell'intervallo QT, evidente soprattutto nei battiti post-extrasistolici, e la precocità delle extrasistoli ventricolari.

quente e sviluppo di disfunzione ventricolare sinistra è poi avvalorata dal riscontro di un evidente miglioramento della funzione contrattile del ventricolo sinistro nei soggetti sottoposti ad ablazione efficace^{15,16}.

Ne deriva che nei soggetti con cuore strutturalmente normale ma con ectopie numerose è necessario sorvegliare l'aspetto morfologico e funzionale del ventricolo sinistro e, in casi selezionati, valutare l'eventualità di procedere ad ablazione transcateretere.

L'extrasistolia ventricolare isolata durante test da sforzo come indice prognostico

Secondo Jouven et al.¹⁷ un'extrasistolia ventricolare isolata durante esercizio è ben correlata con un aumento del-

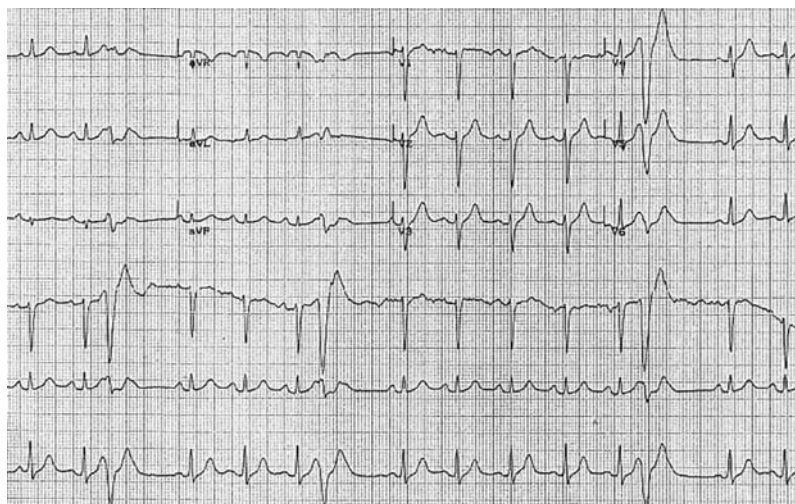


Figura 5. Extrasistolia ventricolare in un caso di fibrillazione ventricolare idiopatica. Le extrasistoli sono precoci ed hanno morfologia bizzarra.

l'incidenza di morte cardiovascolare. In questo lavoro, condotto in oltre 6000 soggetti esenti da patologia cardiovascolare clinicamente evidente, coloro che presentavano oltre il 10% di battiti extrasistolici ogni 30 s di registrazione durante l'esercizio avevano un rischio relativo di sviluppare una malattia cardiovascolare 2.67 volte maggiore rispetto ai controlli in un follow-up di 23 anni. È interessante sottolineare che in questo studio solo il 5.8% dei soggetti con frequenti extrasistoli ventricolari durante esercizio presentava un test positivo per ischemia.

Questi dati sono stati sostanzialmente confermati da un successivo lavoro di Partington et al.¹⁸. Inoltre, Frolkis et al.¹⁹ hanno segnalato che un'extrasistolia ventricolare frequente nella fase di recupero del test ergometrico, intesa come >7 b/min o bi/trigeminismo, si associa ad un rischio di mortalità 2.4 volte maggiore rispetto ai controlli in un follow-up di 5.3 anni. Il valore predittivo dell'extrasistolia ventricolare durante la fase di recupero risultò in questo studio superiore al valore predittivo delle ectopie ventricolari durante lo sforzo (rischio relativo 2.4 vs 1.8).

Da quanto sopra si ricava la conclusione che la comparsa di extrasistoli ventricolari durante o subito dopo l'esercizio identifica un gruppo di soggetti da seguire con attenzione in quanto a rischio di sviluppare una cardiopatia.

L'extrasistolia ventricolare nell'atleta

Considerazioni particolari merita, per le implicazioni pratiche legate alla concessione dell'idoneità all'agonismo, l'extrasistolia ventricolare riscontrata in occasione di visita medico-sportiva. In effetti, aritmie ventricolari, soprattutto extrasistoli ventricolari isolate, sono di frequente riscontro nello sportivo²⁰. Biffi et al.⁸ riportano una prevalenza di extrasistoli ventricolari isolate e/o complesse, identificate con ECG dinamico, nel 2% degli atleti sottoposti a *screening* pre-agonistico (355 su circa 16 000). Estrapolando da questa casistica i 276 soggetti solamente con sola extrasistolia ventricolare isolata, osserviamo che nessuno di essi ebbe un evento cardiovascolare nei successivi 8 anni, a conferma che la prognosi di queste aritmie è di regola beni-

gna. In un successivo studio, gli stessi autori²¹ riportano la scomparsa o la riduzione delle aritmie nel 71% dei casi dopo *detraining*, concludendo che le extrasistoli ventricolari nello sportivo hanno un nesso causale con l'allenamento e perciò possono essere interpretate come espressione di un cuore d'atleta. Tuttavia, considerata la notevolissima variabilità spontanea delle ectopie ventricolari^{22,23}, non si può del tutto escludere che la riduzione delle aritmie osservata nello studio di Biffi et al. sia casuale. In effetti ulteriori osservazioni²⁴ depongono per quest'ultima ipotesi.

Condotta diagnostico-terapeutica

La presente revisione dell'argomento dà per scontato che la diagnosi di extrasistolia ventricolare isolata si basi sull'esecuzione di un ECG dinamico, per cui non discuteremo le indicazioni all'esecuzione di questo esame. Ciò detto, resta aperto il problema delle indicazioni all'ecocardiografia, la cui esecuzione in tutti i soggetti affetti da extrasistolia sarebbe impossibile, oltreché poco redditizia.

Se da un lato vi è certamente indicazione ad eseguire un'ecocardiografia nei (pochi) casi in cui il sospetto di una cardiopatia organica sia forte e motivato, d'altro canto è opinione di chi scrive che porne l'indicazione in soggetti con anamnesi familiare e personale negativa, obiettività cardiovascolare normale, ECG normale, morfologia delle extrasistoli benigna ed extrasistolia sporadica asintomatica o oligosintomatica sia eccessivo. Tra questi due estremi vi sono ovviamente situazioni più o meno dubbie nelle quali il ricorso all'ecocardiografia va deciso caso per caso, usando anche il buon senso.

Terapia non farmacologica dell'extrasistolia ventricolare isolata

È luogo comune che la riduzione del consumo di sostanze eccitanti, in particolare della caffeina, e di alcolici possa determinare una riduzione delle extrasistoli. In realtà nessuno studio è riuscito a dimostrare in maniera convincente

questa ipotesi. Prineas et al.²⁵ segnalano una maggiore prevalenza di extrasistoli ventricolari nei soggetti che consumano ≥ 9 tazze di caffè o tè al giorno, ma in effetti la correlazione con la dose assunta risultò piuttosto debole e inoltre vi fu, invece, una significativa correlazione tra consumo di caffè e altri fattori di rischio coronarico. Nel lavoro di DeBacker et al.²⁶, nessun effetto sulle ectopie ebbero le misure igieniche (totale astinenza da fumo e caffeina, riduzione del consumo di alcool ed esercizio fisico).

Terapia farmacologica dell'extrasistolia ventricolare isolata

La terapia dell'extrasistolia ventricolare isolata nei soggetti con cardiopatia strutturale o cardiopatia aritmogena è, naturalmente, quella della cardiopatia di base e non è oggetto di questa revisione. L'extrasistolia ventricolare in cuori sani non necessita di regola di terapia antiaritmica. Il più delle volte è sufficiente rassicurare il paziente, rendendolo certo della benignità della sua condizione e informandolo della variabilità delle aritmie, che possono ridursi e anche scomparire nel corso del tempo. La terapia farmacologica dovrebbe essere riservata a casi particolari, nei quali i sintomi sono piuttosto molesti e il *counseling* ha fallito.

La notevolissima variabilità delle extrasistoli ventricolari rende difficile il giudizio circa l'efficacia dei farmaci²³. Tenendo nella dovuta considerazione questo limite, una metanalisi relativa a quasi 3000 pazienti individua nell'amiodarone il farmaco più efficace nel sopprimere le extrasistoli ventricolari, seguito da encainide, flecainide e propafenone²⁷. Tra i betabloccanti una discreta efficacia hanno dimostrato acebutololo, sotalolo e nadololo, quest'ultimo soprattutto nei pazienti che presentano una significativa riduzione delle ectopie durante il sonno, fenomeno suggestivo di un'iperattività adrenergica diurna²⁸. L'ablazione transcatetere è proponibile nei casi con ectopie molto frequenti nei quali l'ecocardiogramma dimostri una ridotta funzione ventricolare^{14,15}.

Riassunto

Le extrasistoli ventricolari isolate sono di comune osservazione nella pratica clinica, sia in soggetti sintomatici che in soggetti asintomatici. In questi ultimi il riscontro dell'aritmia è abitualmente casuale, per lo più in occasione di visite di *screening*. Nella maggior parte dei casi queste aritmie sono benigne e non necessitano di alcun intervento. In alcuni casi esse sono invece epifenomeno di una patologia cardiaca aritmogena, talora potenzialmente minacciosa, o possono condurre a una disfunzione contrattile del ventricolo sinistro. Un'attenta analisi dell'ECG e una corretta valutazione clinico-strumentale sono fondamentali per identificare i soggetti che necessitano di intervento terapeutico.

Parole chiave: Extrasistoli ventricolari isolate; Prognosi; Terapia.

Bibliografia

- Kennedy HL, Whitlock JA, Sprague MK, Kennedy LJ, Buckingham TA, Goldberg RJ. Long-term follow-up of asymptomatic healthy subjects with frequent and complex ventricular ectopy. *N Engl J Med* 1985; 312: 193-7.
- Kostis JB. The prognostic significance of ventricular ectopic activity. *Am J Cardiol* 1992; 70: 807-8.
- Abdalla IS, Prineas RJ, Neaton JD, Jacobs DR Jr, Crow RS. Relation between ventricular premature complexes and sudden cardiac death in apparently healthy men. *Am J Cardiol* 1987; 60: 1036-42.
- Bikkina M, Larson MG, Levy D. Prognostic implications of asymptomatic ventricular arrhythmias: the Framingham Heart Study. *Ann Intern Med* 1992; 117: 990-6.
- Simpson RJ Jr, Cascio WE, Schreiner PJ, Crow RS, Rautaharju PM, Heiss G. Prevalence of premature ventricular contractions in a population of African American and white men and women: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Am Heart J* 2002; 143: 535-40.
- Gaita F, Giustetto C, Di Donna P, et al. Long-term follow-up of right ventricular monomorphic extrasystoles. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 364-70.
- Zweytick B, Pignoni-Mory P, Zweytick G, Steinbach K. Prognostic significance of right ventricular extrasystoles. *Europace* 2004; 6: 123-9.
- Biffi A, Pelliccia A, Verdile L, et al. Long-term clinical significance of frequent ad complex ventricular tachyarrhythmias in trained athletes. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 446-52.
- Adabag AS, Casey SA, Kuskowski MA, Zenovich AG, Maron BJ. Spectrum and prognostic significance of arrhythmias on ambulatory Holter electrocardiogram in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 697-704.
- The Cardiac Arrhythmias Suppression Trial (CAST) Investigators. Preliminary report: effect of encainide and flecainide on mortality in a randomized trial of arrhythmia suppression after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1989; 321: 406-12.
- Viskin S, Rosso R, Rogowski O, Belhassen B. The "short-coupled" variant of right ventricular outflow tract ventricular tachycardia: a not-so-benign form of benign ventricular tachycardia? *J Cardiovasc Electrophysiol* 2005; 16: 912-6.
- Noda T, Shimizu W, Taguchi A, et al. Malignant entity of idiopathic ventricular fibrillation and polymorphic ventricular tachycardia initiated by premature extrasystoles originating from the right ventricular outflow tract. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 1288-94.
- Niwano S, Wakisaka Y, Niwano H, et al. Prognostic significance of frequent premature ventricular contractions originating from the ventricular outflow tract in patients with normal left ventricular function. *Heart* 2009; 95: 1230-7.
- Takemoto M, Yoshimura H, Ohba Y, et al. Radiofrequency catheter ablation of premature ventricular complexes from right ventricular outflow tract improves left ventricular dilation and clinical status in patients without structural heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 1259-65.
- Bogun F, Crawford T, Reich S, et al. Radiofrequency ablation of frequent, idiopathic premature ventricular complexes: comparison with a control group without intervention. *Heart Rhythm* 2007; 4: 863-7.
- Kanei Y, Friedman M, Ogawa N, Hanon S, Lam P, Schweitzer P. Frequent premature ventricular complexes originating from the right ventricular outflow tract are associated with left ventricular dysfunction. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2008; 13: 81-5.
- Jouven X, Zureik M, Desnos M, Courbon D, Ducimetière P. Long-term outcome in asymptomatic men with exercise-induced premature ventricular depolarizations. *N Engl J Med* 2000; 343: 826-33.
- Partington S, Myers J, Cho S, Froelicher V, Chun S. Prevalence and prognostic value of exercise-induced ventricular arrhythmias. *Am Heart J* 2003; 145: 139-46.
- Frolkis JP, Pothier CE, Blackstone EH, Lauer MS. Frequent ventricular ectopy after exercise as a predictor of death. *N Engl J Med* 2003; 348: 781-90.

20. Viitasalo MT, Kala R, Eisalo A. Ambulatory electrocardiographic recording in endurance athletes. *Br Heart J* 1982; 47: 213-20.
21. Biffi A, Maron BJ, Verdile L, et al. Impact of physical deconditioning on ventricular tachyarrhythmias in trained athletes. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 1053-8.
22. Anderson JL, Anastasiou-Nana MI, Menlove RL, Moreno FL, Nanas JN, Barker AH. Spontaneous variability in ventricular ectopic activity during chronic antiarrhythmic therapy. *Circulation* 1990; 82: 830-40.
23. Reiter MJ, Karagounis LA, Mann DE, Reiffel JA, Hahn E, Hartz V. Reproducibility of drug efficacy predictions by Holter monitoring in electrophysiologic study versus electrocardiographic monitoring (ESVEM) trial. *ESVEM Investigators. Am J Cardiol* 1997; 79: 315-22.
24. Delise P, Lanari E, Sitta N, Centa M, Berton G. L'extrasistolia ventricolare isolata: quando e come trattarla, quando ignorarla. In: *Cardiologia 2009. 43° Convegno Internazionale del Dipartimento Cardiovascolare "A De Gasperis"*. Milano: Edizioni Fondazione Centro Cardiologia e Cardiochirurgia "A De Gasperis", 2009: 207-9.
25. Prineas RJ, Jacobs DR Jr, Crow RS, Blackburn H. Coffee, tea and VPB. *J Chronic Dis* 1980; 33: 67-72.
26. DeBacker G, Jacobs D, Prineas R, et al. Ventricular premature contractions: a randomized non-drug intervention trial in normal men. *Circulation* 1979; 59: 762-9.
27. Salerno DM, Gillingham KJ, Berry DA, Hodges M. A comparison of antiarrhythmic drugs for the suppression of ventricular ectopic depolarizations: a meta-analysis. *Am Heart J* 1990; 120: 340-53.
28. Pitzalis MV, Mastropasqua F, Massari F, Totaro P, Scrutinio D, Rizzon P. Sleep suppression of ventricular arrhythmias: a predictor of beta-blocker efficacy. *Eur Heart J* 1996; 17: 917-25.