

Un complicato caso di fibrillazione atriale

Erica Delsignore¹, Roberto Cantone¹, Maria Luisa Moia², Luigi Olivetto¹,
Maria Cristina Pollo³, Anna Maria Varese¹, Aldo Tua¹, Maria Cristina Bertonecchi¹

Abstract

Atrial fibrillation, usually considered a benign arrhythmia, recognizes several aetiologies: not only structural cardiopathies, but also other diseases, drugs intake or post-operative courses. Sometimes it can occur in absence of apparent cause. More and more frequently it is usual to consider this arrhythmia like a marker of pathological unknown situation; therefore, also patients with "lone atrial fibrillation" should be submitted to surveys in order to find probable associated causes.

Keywords: atrial fibrillation, syndrome of inappropriate antidiuretic hormone hypersecretion (SIADH), ectopic adrenocorticotrophic hormone syndrome
A complicated case of atrial fibrillation
CMI 2010; 4(Suppl. 3): 17-23

¹ SC Medicina Interna
Ospedale S. Andrea,
Vercelli

² SC Anatomia Patologica
Ospedale S. Andrea,
Vercelli

³ SC Radiodiagnostica
Ospedale S. Andrea,
Vercelli

INTRODUZIONE

La fibrillazione atriale (FA) è una tachiaritmia sopraventricolare caratterizzata da un'attività atriale scoordinata con conseguente riduzione dell'efficienza della meccanica atriale stessa [1].

Può essere associata a:

- condizioni primitive o secondarie che determinano alterazioni strutturali del ventricolo sinistro, con disfunzione sistolica o diastolica;
- condizioni che determinano modificazioni strutturali dell'atrio;
- anomalie cardiache congenite;
- malattie infiammatorie delle tonache cardiache;
- tumori primitivi o localizzazioni metastatiche a livello dell'atrio, del pericardio o adiacenti la parete atriale;
- *triggering arrhythmias*.

I soggetti anziani ne sono più facilmente colpiti per modificazioni cardiache indotte

dall'incremento della *stiffness* miocardica [1,2].

Fattori precipitanti la FA in pazienti senza patologie cardiache sono invece:

- uso di farmaci o intossicazioni da alcol, da monossido di carbonio, caffeina, droghe, decorso post-operatorio, soprattutto dopo chirurgia polmonare o cardiaca;
- malattie polmonari acute o croniche;
- anomalie metaboliche [1,2].

Può essere correlata allo sforzo fisico o all'ipertono vagale o simpatico; infine l'etiologia può anche essere neurogena in corso di emorragia cerebrale o *post major stroke* ischemico.

Vengono definiti "fibrillatori isolati" i pazienti affetti da fibrillazione atriale isolata o "idiopatica", solitamente soggetti sotto i 60 anni senza evidenza clinica o ecocardiografica di patologie cardio-polmonari: rappresentano il 30-45% dei pazienti con FA parossistica e il 20-25% dei pazienti con FA persistente [1,2].

Corresponding author
Dott.ssa Erica Delsignore
eridelsi@tiscali.it

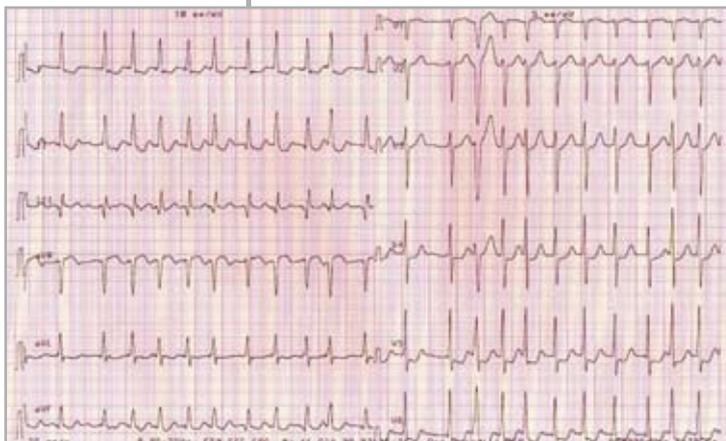


Figura 1
ECG all'ingresso in reparto

CASO CLINICO

Il signor AB, 59 anni, ex fumatore, viene sottoposto nel 2003 a lobectomia polmonare sinistra per amartoccondroma; il follow-up periodico è interrotto dopo qualche anno in assenza di patologia evidenziabile. Sono presenti: pregressa trombosi retinica e maculopatia dell'occhio destro; arteriopatia cronica ostruttiva con stenosi emodinamicamente significativa all'arto inferiore destro; gotta cronica tofacea e ipertensione arteriosa in trattamento da due anni.

Dal 2 al 7 giugno 2009 il paziente viene ricoverato in Cardiologia per fibrillazione atriale con lieve movimento della troponina; alla radiografia del torace, eseguita in un'unica proiezione, si osserva accentuazio-

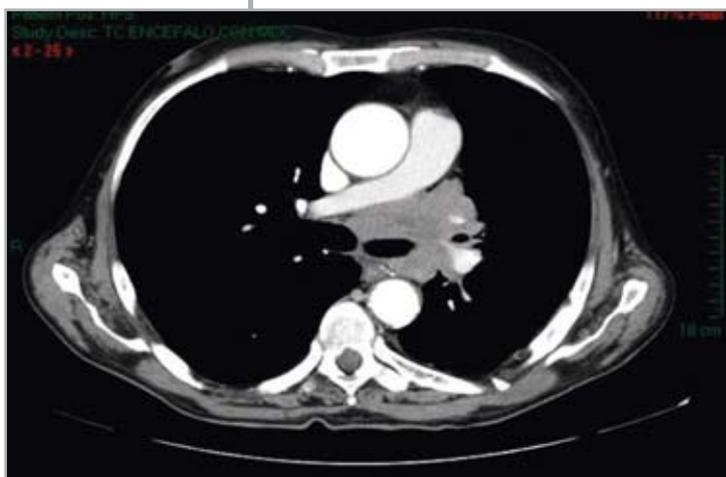


Figura 2
TC torace con mezzo di contrasto [per gentile concessione SC Radiodiagnostica]

ne dell'interstizio polmonare senza lesioni pleuro-parenchimali.

Per il lieve incremento della troponina (1,72 ng/ml) viene effettuata la coronaro-

grafia, con reperto di coronarie indenni e contemporaneamente viene eseguita anche angiografia arteriosa agli arti inferiori che rileva ateromasia diffusa dei vasi iliaco-femorali e stenosi critica e complessa del tratto iliaco femorale destro su cui si esegue PTCA (angioplastica coronarica transluminale percutanea) e posizionamento di stent autoespansibile.

All'ecocardiogramma si osserva ipocinesia della parete inferiore e del setto inferiore con frazione di eiezione (FE) lievemente ridotta; iperreflettività miocardica come da fibrosi.

All'ecografia addome si nota fegato steatosico con area ipocogena di 1,5 cm di natura da determinarsi al III segmento.

Gli esami ematochimici mostrano grave iponatremia ($\text{Na}^+ = 107 \text{ mmol/l}$) in corso di terapia antipertensiva di associazione sartano/tiazidico.

La FA è riconvertita a ritmo sinusale con infusione endovenosa di amiodarone, mentre l'iponatremia, in un primo momento attribuita all'utilizzo domiciliare di tiazidici, è corretta con somministrazione endovenosa di soluzioni saline ipertoniche.

Si indaga il disturbo dell'equilibrio idroelettrolitico con i seguenti esami:

- renina: 11,1 $\mu\text{UI/ml}$ (vn = 4,4-46 $\mu\text{UI/ml}$);
- aldosterone 159 pg/ml (vn = 35-300 pg/ml);
- ormone adrenocorticotropo (ACTH) = 60 pg/ml (vn < 46 pg/ml);
- cortisolo = 734 nmol/l (vn = 138-690 nmol/l);
- ormone antidiuretico (ADH) = 50,6 pg/ml (vn < 6,7);
- sodiuria = 40 mmol/l.

Si pone pertanto il sospetto diagnostico di «sindrome da inappropriata secrezione di ADH (SIADH) in paziente con FA parossistica» e alle dimissioni si consiglia oltre alla profilassi con amiodarone, anche sodio bicarbonato per il controllo del disturbo elettrolitico.

Pochi giorni dopo il paziente viene ricoverato nella nostra SC Medicina per ricomparsa di tachicardiopalmo aritmico, sudorazione, oppressione retrosternale e lieve dispnea.

All'ECG si nota aritmia assoluta da FA (Figura 1) e l'Rx torace evidenzia disomogeneo addensamento dndd (di natura da determinare) in sede parailare sinistra, immagine cardiaca ingrandita e calcificazioni parietali dell'arco aortico.

Gli esiti degli esami ematochimici sono: $K^+ = 3,1$ mmol/l (per un approfondimento sulle cause di ipokaliemia, vedi Tabella I); moderata leucocitosi neutrofila; creatinina = 1,5 mg/dl e troponina 0,41 ng/ml (vn = 0-0,2 ng/ml) ad alcune ore dall'insorgenza dei sintomi; CEA, CA19.9, AFP e funzionalità tiroidea nella norma. All'emogasanalisi (EGA), in aria ambiente, lieve ipossiemia e alcalosi mista (pH = 7,5; $pO_2 = 62$ mmHg; $pCO_2 = 39$ mmHg; $HCO_3^- = 30,8$ mmHg).

La FA è stata riconvertita a ritmo sinusale con amiodarone. A stabilizzazione avvenuta si invia il paziente al domicilio con indicazione a PET *total body*, alla luce del sospetto di SIADH e in relazione all'addensamento polmonare di dubbia natura. Per il ripresentarsi di astenia, il 3 luglio 2009 il paziente viene nuovamente ricoverato in reparto per ipokaliemia severa ($K^+ = 1,8$ mEq/l); è evidente una lieve ipocloremia, mentre la natremia è nella norma. All'ECG ritmo sinusale, con marcato allungamento del QT (0,60 msec) che impone la sospensione di amiodarone. All'EGA alcalosi mista (pH = 7,485; $HCO_3^- = 40,3$; $pCO_2 = 38$).

Accertamenti strumentali

TC total body: a sinistra esiti di intervento chirurgico con resezione atipica al lobo polmonare superiore e tessuto anomalo che circonda "a manicotto" i bronchi e i vasi all'ilo, indissociabile da adenopatia aortopolmonare, paratracheale sinistra, retrobronchiale, pretracheale e sottocarenale; altri linfonodi con diametro massimo di 2,7 cm sono riconoscibili in sede paratracheale destra e paratracheale sinistra superiore; al segmento apicale del lobo inferiore destro, in sede retrobronchiale, piccolo nodulo polmonare del diametro di 4 mm di possibile significato ripetitivo; parenchima epatico a densità disomogenea per numerose lesioni nodulari lievemente ipodense appena riconoscibili, del diametro massimo di 2 cm al II segmento, compatibili con sostituzione neoplastica secondaria; all'ilo epatico in sede sovrapancreatica e interaortocavale alcuni linfonodi del diametro massimo di 17 mm; in sede periepatica e nello scavo pelvico minima falda liquida (Figura 2).

PET total body: massa grossolana iperfissante il tracciante nella regione del bronco principale di sinistra con estensione della finestra aorto-polmonare fino all'ilo di sinistra, adenopatia mediastinica, disomogeneità ipercaptanti al III e al IV segmento epatico

Da diminuito apporto

- Anoressia nervosa
- Alcolismo
- Diete sbilanciate

Da trasferimento intracellulare

- Perfusione glucosio insulina
- Aumento della insulinemia
- Alcalosi metabolica o respiratoria
- Paralisi familiare ipokaliemica

Iatrogene

- Somministrazione di soluzioni saline ipertoniche prive di potassio
- Diuretici
- Corticosteroidi, β_2 -stimolanti
- Bicarbonati per os o ev

Da perdite gastrointestinali

- Vomito protratto o drenaggio gastrico
- Fistole salivari pancreatiche o biliari
- Diarrea e/o abuso di lassativi
- Ureterosigmoidostomia
- Malassorbimento e adenoma villosa del colon-retto

Da perdite renali

- Iperaldosteronismo primitivo (iperplasia o adenoma surrenale) o secondario
- Ipersecrezione di ACTH e/o cortisolo
- Ingestione di liquirizia o carbenoxolone
- Nefropatie da uso di diuretici (tiazidici, dell'ansa, inibitori dell'anidrasa carbonica)
- Ipomagnesiemia
- Idiopatica o familiare

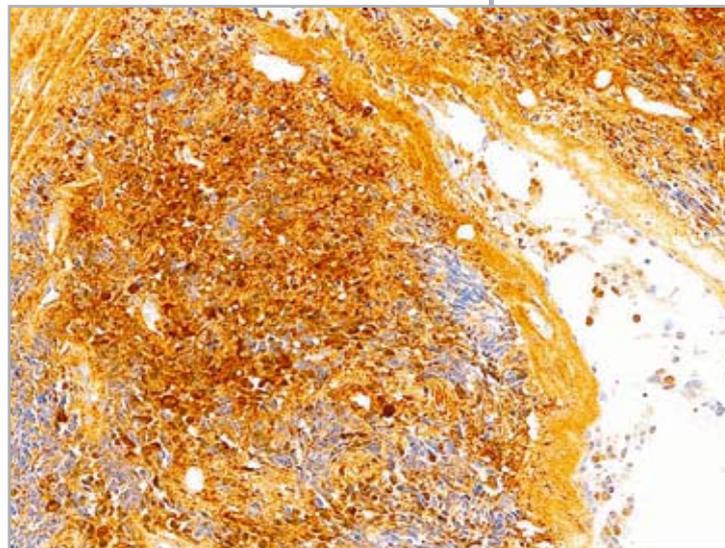
e focalità iperfissante FDG a livello della sindrosi sacro-iliaca sinistra.

Broncoscopia: quadro endoscopico suggestivo di neoplasia broncogenica maligna di

Tabella I

Cause di ipokaliemia [3]

ACTH = ormone adenocorticotropo



tipo infiltrante a partenza dal lobo superiore del polmone sinistro e segni endoscopici di adenopatie ilari bilaterali e mediastiniche. Superati i limiti di resecabilità.

Altri esami ematochimici: ormone adenocorticotropo (ACTH) = 470 pg/ml (vn <

Figura 3

Istologico: colorazione con NSE, marcatore caratteristico neuroendocrino [per gentile concessione SC Anatomia patologica]

46); cortisolemia = 1.540 nmol/l (vn = 138-650 nmol/l): si noti l'incremento esponenziale rispetto ai precedenti del 6/2009; oncomarker (CEA, NSE e TPS) nella norma; costante ipokaliemia nonostante infusione endovenosa continua di cloruro di potassio a dosi crescenti fino a 160 mEq/l; natremia sempre nella norma.

Su biopsia di tessuto polmonare, al **citologico** presenza di cellule tumorali maligne e all'**istologico** quadro morfologico in accordo con carcinoma indifferenziato a piccole cellule (Figura 3).

Diagnosi: sindrome paraneoplastica da ACTH ectopico e SIADH in microcitoma.

DISCUSSIONE

La FA di questo caso clinico è a complessa eziopatogenesi e ci ha indotto a esaminare i molteplici fattori che hanno concorso al suo innesco.

A un primo rapido esame il nostro paziente appariva esente da cardiopatie sottostanti, in effetti non note, ma l'ipertensione arteriosa, seppur ben controllata dalla terapia in atto, l'arteriopatia cronica in ex fumatore, insieme ai quadri clinici, laboratoristico ed elettrocardiografico potevano essere suggestivi di alterazioni morfologiche cardiache o di malattia aterosclerotica diffusa anche al circolo coronarico (esclusa poi dall'esame angiografico).

Il riscontro ecografico di ipocinesia della parete inferiore e del setto inferiore con FE lievemente ridotta confermava infatti l'alterazione strutturale del miocardio.

La cardiopatia ipertensiva, definita come la risposta del cuore allo stimolo stressorio ipertensivo imposto al ventricolo sinistro, è condizione sufficiente allo sviluppo di FA: nello studio di Framingham il rischio relativo di FA in pazienti ipertesi con e senza ipertrofia ventricolare sinistra è definita a 3,0 e 1,9 rispettivamente, quindi solo modestamente aumentato in pazienti ipertesi con normali reperti ecocardiografici [4].

Nella cardiopatia ipertensiva le complesse modificazioni nella struttura miocardica prendono il nome di "rimodellamento strutturale": l'ipertrofia dei cardiomiociti del ventricolo sinistro rappresenta la risposta adattativa al sovraccarico pressorio, nel tentativo di far fronte allo stress sistolico di parete, mentre le alterazioni che coinvolgono strutture del compartimento non miocardiocitico sono costituite dall'attivazione e proliferazione dei fibroblasti e dalla trasfor-

mazione dei fibroblasti in miofibroblasti che può condurre a fibrosi; quest'ultima è legata alla rottura dell'equilibrio tra sintesi e degradazione del collagene di tipo I e di tipo III, conseguenza di diversi processi patologici dovuti a fattori meccanici, neurormonali e produzione di citochine.

La fibrosi facilita il passaggio a scompenso cardiaco o altre alterazioni cardiache (riduzione di flusso e riserva coronarica, sviluppo di aritmie) [5]. La fibrosi miocardica severa è associata a disfunzione sistolica in pazienti con cardiopatia ipertensiva e può alterare la funzione diastolica del ventricolo sinistro [6] o determinare anche disfunzione diastolica in assenza di malattia coronarica in pazienti con frazione di eiezione conservata [7].

La diagnosi non invasiva di fibrosi miocardica sta ottenendo larga applicazione e si basa sulle alterazioni del segnale ultrasonoro quando questo incontra il tessuto fibrotico: queste caratteristiche consentono di quantificare le caratteristiche funzionali e strutturali del miocardio.

Nel miocardio degli ipertesi è stata dimostrata associazione tra ecoreflettività e incremento di tessuto fibrotico [5].

I meccanismi di innesco della FA, favoriti dal substrato fibrotico, sono però ancora controversi: possono essere costituiti da macrofagi o da sorgenti focali che originerebbero dall'atrio destro, dall'atrio sinistro o dalle vene polmonari. Sta poi emergendo l'importanza di alcune vie molecolari che potrebbero contribuire al peggioramento della fibrosi atriale: tra queste il sistema renina-angiotensina-aldosterone e il TGF- β_1 possono avere un ruolo di spicco, costituendo inoltre un target nello sviluppo di nuove strategie terapeutiche finalizzate alla prevenzione o alla regressione del rimodellamento atriale [8].

Le aritmie dipendono da complesse interazioni tra substrato miocardico e trigger che creano la suscettibilità al rischio di aritmia, determinata in parte geneticamente, ma soprattutto dalla presenza di una cardiopatia strutturale: le più frequenti sono infatti disturbi acquisiti che occorrono nel contesto di una cardiopatia strutturale (cardiopatia ipertensiva, infarto miocardico acuto con cicatrice residua).

Il rimodellamento strutturale ed elettrico in risposta al danno miocardico, l'alterazione dei carichi emodinamici e i cambiamenti nei segnali neurormonali possono condurre a modificazioni nella funzione ione-cellulare, della concentrazione del calcio intracellula-

re, della comunicazione intercellulare e della composizione della matrice intercellulare, fattori che contribuiscono a creare un substrato proaritmico; anche il bilancio elettrolitico, l'attivazione neuroormonale, la terapia farmacologica e l'ischemia possono costituire trigger per l'insorgenza dell'aritmia [9].

Nel nostro paziente, sul substrato dato dalla cardiopatia ipertensiva avrebbe probabilmente agito anche la disionia: un'appropriate concentrazione di potassio intra ed extracellulare, infatti, contribuisce al mantenimento di una normale funzione cardiaca, mentre una sua riduzione può essere causa di aritmie anche letali, oltre che di astenia muscolare ingravescente fino alla paralisi flaccida.

Sul piano elettrofisiologico il potassio esce dalla cellula in scambio con il cloro nella fase I e vi rientra nelle fasi II e III del potenziale d'azione, in scambio con il calcio. La riduzione della kaliemia modifica durata e morfologia del potenziale d'azione: il plateau in fase II diventa più ripido, mentre la discesa in fase III rallenta notevolmente. Se la kaliemia scende al di sotto delle 2 mmol/l il potenziale di riposo aumenta fino all'iperpolarizzazione e quindi, gradualmente, fino all'ineccitabilità di membrana: quest'ultimo evento si realizza quando il potenziale di membrana da -85 mV arriva a -120 mV [10]. All'ECG è evidente progressiva riduzione in ampiezza dell'onda T, depressione del tratto ST e comparsa dell'onda U.

Alla base delle aritmie possono esserci sia fenomeni di aumentato automatismo sia fenomeni di rientro, imputabili a condizioni di disomogeneità del periodo refrattario delle singole fibrocellule miocardiche [11].

L'ipokaliemia contribuisce alle alterazioni del ritmo anche facilitando la comparsa di battiti ventricolari prematuri e postdepolarizzazione precoce e inducendo modificazioni ultrastrutturali e istochimiche della connessina 43; quando la fosforilazione di questa proteina di membrana viene ridotta, si realizza una disregolazione funzionale delle *gap junctions*, con conseguente disturbo dell'omeostasi del calcio intracellulare, che conduce a danno dell'accoppiamento cellulare e desincronizzazione del miocardio nella propagazione del potenziale d'azione, facilitando la comparsa di fibrillazione atriale e ventricolare [12,13].

I fenomeni fibrotici sarebbero stati accentuati dalla disendocrinia che caratterizza la sindrome paraneoplastica da ACTH ectopico [14]: l'ipercortisolismo può aver agito da stato funzionale di eccesso di mineralcor-

ticoidi. Infatti l'aldosterone può stimolare direttamente la sintesi di collagene di tipo I da parte dei fibroblasti cardiaci [15], come si evince dalla comorbilità cardiovascolare di soggetti affetti da aldosteronismo primario (angina pectoris, infarto miocardico acuto, insufficienza cardiaca cronica, FA) [16]. I dosaggi ormonali del nostro paziente mostravano renina e aldosterone nella norma, ma gli elevati livelli di cortisolo documentati possono aver avuto un'azione aldosterone-simile non solo nello sviluppo dell'ipokaliemia e dell'aggravamento dell'ipertensione, ma anche, si può ipotizzare, nella produzione di collagene e quindi nella fibrosi. Infatti la conversione del cortisolo attivo a cortisone inattivo da parte dell'enzima 11-beta-idrossisteroidodeidrogenasi di tipo 2 diviene meno efficiente nell'ipercortisolismo severo in cui l'enzima viene saturato dal suo substrato [17].

Un ennesimo trigger di fibrosi può essere costituito dall'infiammazione, condizione che può essere causa e conseguenza di FA: secondo alcuni Autori la FA parossistica in cuori senza patologie infiammatorie note o senza cardiopatie strutturali non è associata ad aumento dei marker infiammatori come PCR e IL6 (che sono elevati in pazienti con precedenti cardiopatie), mentre è legata ad aumento di IL8, situazione che suggerisce una reazione infiammatoria persistente e preesistente all'aritmia [18].

La presenza di una patologia neoplastica potrebbe essere in questo senso proaritmogena, in quanto è stata dimostrata la secrezione da parte di microcitomi di alcune citochine quali il TNF [19], TGF- β_1 [20], che aumentano la fibrosi determinando incremento dell'eterogeneità della conduzione e la predisposizione alla FA [8] e infine VEGF [21] che può rendere ragione dell'aumentata ipercoagulabilità che si associa alla fibrillazione atriale [22,23].

Infine la presenza stessa della massa neoplastica può aver agito da spina irritativa a contatto delle strutture cardiache con proprietà elettriche/meccaniche [2].

In letteratura alcuni *case report* descrivono casi di FA in pazienti senza alterazioni strutturali rilevabili all'ecocardiogramma, conseguenti alla compressione esterna dell'atrio sinistro da parte di neoplasia esofagea [24] e da megaesofago, secondario ad acalasia, contenente detriti di cibo la cui rimozione ha determinato la risoluzione dell'aritmia [25]: è possibile che l'aritmia sia stata scatenata da un focus automatico sito nella parte

posteriore dell'atrio sinistro più eccitabile in seguito a stimolazione meccanica. È inoltre stato riportato un caso di FA dovuto a lipoma intrapericardico che comprimeva l'atrio sinistro [26]; in modo simile la deglutizione può essere causa di FA parossistica, dovuta alla stimolazione diretta meccanica dell'atrio sinistro dal contenuto che transita attraverso

l'esofago o all'attivazione del sistema nervoso autonomo.

DISCLOSURE

Gli Autori dichiarano di non avere conflitti di interesse di natura finanziaria.

BIBLIOGRAFIA

1. Braunwald E, Goldman L. Primary cardiology. Milano: Elsevier-Masson, 2007; pp. 394-9
2. Fuster V, Rydén LE, Cannom DS, Crijns HJ, Curtis AB, Ellenbogen KA 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. Weiner D, Wingo CS. Hypokaliemia. Consequences, causes and correction. *J Am Soc Nephrol* 1997; 8: 1179-88
4. Kannel WB, Abbott RD. Epidemiologic features of chronic atrial fibrillation: the Framingham study. *N Eng J Med* 1982; 306: 1018-22
5. Diez J. Diagnosis and treatment of myocardial fibrosis in hypertensive heart disease. *Circ J* 2008; 72: A8-12
6. Querejeta R, Lopez B. Increased collagen type I synthesis in patients with heart failure of hypertensive origin: relation to myocardial fibrosis. *Circulation* 2004; 110: 1263-8
7. Wright JW, Mizutani S. Pathways involved in the transition from hypertension to hypertrophy to heart failure: Treatment strategies. *Heart Fail Rev* 2008; 13: 367-75
8. Everett TH, Olgin JE. Atrial fibrosis and mechanism of atrial fibrillation. *Heart Rhythm* 2007; 4: S24-S27
9. Shah M, Akar FG, Tomaselli GF. Molecular basis of arrhythmias. *Circulation* 2005; 112: 2522-4
10. Rindi G, Manni E. Fisiologia umana. Torino: UTET; vol. II, p. 813
11. Larizza P. Malattie del cuore e dei grandi vasi. In: Manuale di medicina interna. Milano: Piccin Editore, 1992; vol. 6, p. 992
12. Tribulova N, Manoach M. Hypokaliemia-induced ultrastructural, histochemical and connexin-43 alterations resulting in atrial and ventricular fibrillation. *Gen Physiol Biophys* 1999; 18: 15-8
13. Tribulova N, Okruhlicova L. Factors involved in the susceptibility of spontaneously hypertensive rats to low K⁺-induced arrhythmias. *Gen Physiol Biophys* 2003; 22: 369-82
14. Rugarli C. Medicina Interna sistematica. Milano: Elsevier-Masson, 2005; pp. 1178-81, 1189-99, 1259-64
15. Sanderson JE, Cockram CS, Yu CM, Campbell SE, Weber KT. Myocardial fibrosis and hyperaldosteronism. *Eur Heart J* 1996; 17: 1761-2
16. Born-Frontsberg E, Reinke M. Cardiovascular and cerebrovascular comorbidities of hypokalemic and normokalemic primary aldosteronism: results of German Conn's Registry. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 1125-30.
17. Quinkler M, Stewart PM. Hypertension and the cortisol-cortisone shuttle. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 2384-92
18. Liuba I, Ahlmroth H. Source of inflammatory markers in patients with atrial fibrillation. *Europace* 2008; 10: 848-53
19. Ishida K, Kimura F. Relation of inflammatory cytokines to atrial fibrillation after off-pump coronary artery bypass grafting. *Eur J Cardiothorac Surg* 2006; 29: 501-5

20. Damstrup L, Rygaard K. Expression of TGF beta receptors and expression of TGF beta 1, TGF beta 2 and TGF beta 3 in human small cell cancer cell lines. *Br J Cancer* 1993; 67: 1015-21
21. Zhu YM, Azhari NS. Effects of COX-2 inhibition on expression of vascular endothelial growth factor and interleukin-8 in lung cancer cells. *BMC Cancer* 2008; 8: 218
22. Freestone B, Chong AY. Angiogenic factors in atrial fibrillation: a possible role in thrombogenesis? *Ann Med* 2005; 37: 365-72
23. Chung NA, Belgore F, Li-Saw-Hee FL, Conway DS, Blann AD, Lip GY. Is the hypercoagulable state in atrial fibrillation mediated by vascular endothelial growth factor? *Stroke* 2002; 33: 2187-91
24. Bayraktar UD, Dufresne A, Bayraktar S, Purcell RR, Ajah OI. Esophageal cancer presenting with atrial fibrillation: a case report. *J Med Case Reports* 2008; 2: 292
25. Upile T, Jerjes W. Reversible atrial fibrillation secondary to a mega-esophagus. *BMC Ear Nose Throat Disord* 2006; 6: 15-7
26. Cooper MJ, deLorimier AA. Atrial flutter-fibrillation resulting from left atrial compression by an intrapericardial lipoma. *Am Heart J* 1994; 127: 950-1