

REVIEW

ASPETTI ANATOMO-CLINICI DELLA CARDIOPATIA ISCHEMICA

Clinical and pathophysiological aspects of ischemic heart disease

FILIPPO CREA, FABIO INFUSINO, PRISCILLA LAMENDOLA

Dipartimento di Scienze Cardiovascolari, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

SUMMARY

Myocardial ischemia is the common pathophysiological substrate of ischemic heart disease and occurs when coronary blood flow is not able to provide an adequate supply of oxygen and nutrients to cardiac myocytes in order to perform their normal contractile function. Myocardial ischemia is caused by different mechanisms that can give several clinical presentations. They specifically include epicardial coronary artery stenoses that limit coronary blood flow, when myocardial metabolic demand is increased, as occurs in chronic stable angina, and coronary thrombosis and/or vasoconstriction, as it occurs in acute coronary syndromes. In addition two further pathophysiological mechanisms contribute to determine the clinical presentation of ischemic heart disease: 1) dysfunction of coronary microcirculation, responsible for microvascular angina, and 2) coronary artery vasospasm responsible for Prinzmetal's angina. These mechanisms may occur in different patients, but they may also overlap in the same patient or characterize different phases of the disease, thus contributing to determine a clinical presentation of stable ischemic heart disease or of acute coronary syndrome.

Keywords: myocardial ischemia, chronic stable angina, acute coronary syndromes, microvascular dysfunction, vasospasm.

Introduzione

Il termine cardiopatia ischemica identifica una serie di quadri clinici il cui comune denominatore è rappresentato dall'ischemia miocardica, definita come una condizione di sofferenza miocardica che avviene quando il flusso ematico coronarico diventa inadeguato a soddisfare le richieste di ossigeno e di nutrienti necessarie alle cellule miocardiche per svolgere la propria funzio-

ne contrattile. Un'ischemia sufficientemente prolungata è in grado di determinare la necrosi delle cellule stesse configurando il quadro clinico dell'infarto miocardico acuto. La cardiopatia ischemica rappresenta la cardiopatia più frequente in termini d'incidenza e prevalenza nei paesi industrializzati. Si stima che negli Stati Uniti ogni

Indirizzo per la corrispondenza

Prof. Filippo Crea
Dipartimento di Scienze Cardiovascolari
Università Cattolica del Sacro Cuore
L.go A. Gemelli, 1 - 00168 Roma
E-mail: fcrea@rm.unicatt.it

“Continua con l'articolo di Crea et al. il piano editoriale del Giornale Italiano dell'Arteriosclerosi volto a una aggiornata illustrazione dei Quadri anatomico-clinici dell'aterosclerosi.

Il primo articolo La PAD (Peripheral Arterial Disease) a cura di Ragazzi et al. è stato pubblicato nel numero 4 del 2012. L'ultimo articolo Quadri anatomico-clinici di TIA e Ictus comparirà nel numero 2 del prossimo anno”.

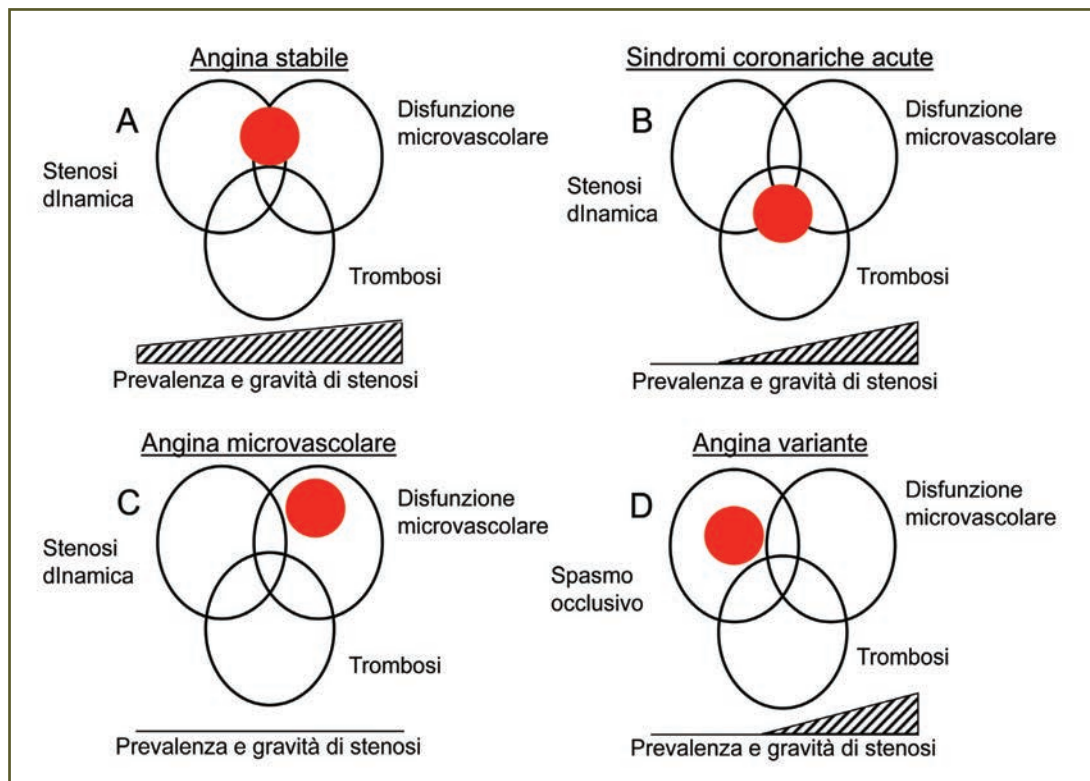


Figura 1 - Componenti patogenetiche responsabili delle diverse presentazioni cliniche della cardiopatia ischemica evidenziate dal cerchio rosso.

anno muoiano per cardiopatia ischemica circa 550.000 pazienti e la prevalenza della malattia sia di circa 13.000.000 di individui. In Italia le malattie cardiovascolari sono responsabili del 45-50% della mortalità globale e la sola cardiopatia ischemica è a sua volta responsabile del 35% dei decessi dovuti a malattie cardiovascolari. L'incidenza d'infarto miocardico è di circa 120.000 nuovi casi per anno (1).

Fisiopatologia

Il substrato fisiopatologico più frequente è rappresentato dall'aterosclerosi che si configura come patologia infiammatoria cronica (2) in grado di determinare stenosi a livello di una o più arterie coronariche epicardiche. L'ischemia miocardica è il

risultato di due meccanismi: 1) aumento della domanda miocardica di ossigeno che non può essere soddisfatta da un aumento proporzionale del flusso ematico per la presenza di stenosi coronariche in grado di limitare l'aumento del flusso, e 2) una riduzione primitiva del flusso coronarico dovuta a vasocostrizione e/o trombosi coronarica. Questi meccanismi possono combinarsi tra loro in uno stesso paziente dando quadri clinici di differente gravità (Figura 1) (3).

Il primo meccanismo fisiopatologico è caratteristico della cardiopatia ischemica cronica stabile, anche se solo in un numero limitato di casi le stenosi coronariche sono fisse e quindi in grado di determinare una soglia ischemica miocardica predicibile. Spesso le stenosi coronariche hanno un

potenziale vasomotorio variabile in grado di modificare la riserva coronarica e quindi la soglia ischemica. È più appropriato quindi parlare di stenosi coronariche dinamiche la cui risposta vasomotoria può essere testata attraverso la somministrazione intracoronarica di sostanze vasodilatatrici e vasocostrittrici (4). Nella cardiopatia ischemica stabile l'ischemia interessa tipicamente gli strati subendocardici.

Il secondo meccanismo fisiopatologico, caratterizzato dalla primitiva riduzione del flusso coronarico secondaria a trombosi e/o vasocostrizione, è alla base delle sindromi coronariche acute: angina instabile ed infarto miocardico acuto con e senza sopraslivellamento del tratto ST. In questi casi la trombosi intracoronarica transitoria si osserva a livello di placche aterosclerotiche che possono essere significative o non significative dal punto di vista emodinamico. Il substrato anatomicopatologico alla base della trombogenesi è rappresentato dalla rottura del cappuccio

fibroso di una placca lipidica oppure, meno frequentemente, da erosione endoteliale. La conseguente esposizione della placca lipidica o della matrice subendoteliale al sangue circolante causa attivazione e aggregazione piastrinica a livello della placca, con successiva formazione del trombo piastrinico (5). Numerosi dati indicano che un'attivazione di cellule infiammatorie nella placca abbia un ruolo importante nell'innescare dei meccanismi trombotici (6-8), anche se meccanismi non infiammatori possono egualmente determinare trombosi coronarica (Figura 2). A seconda che il trombo sia subocclusivo od occlusivo l'ischemia che ne deriva sarà subendocardica (angina instabile/infarto miocardico senza sopraslivellamento del tratto ST) o transmurale (infarto miocardico con sopraslivellamento del tratto ST) rispettivamente, e se sufficientemente prolungata sarà in grado di determinare necrosi cellulare (infarto miocardico con sopraslivellamento del tratto ST).

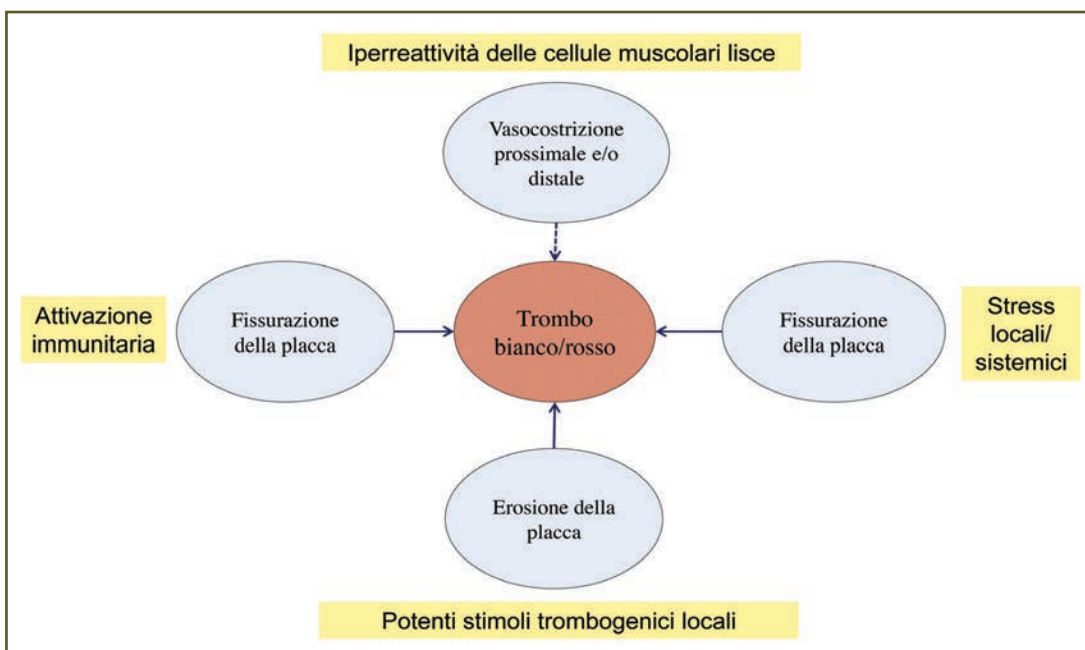


Figura 2 - Meccanismi anatomico-patologici e funzionali della trombogenesi.

Anche in questo caso la riduzione del flusso coronarico può essere condizionata da un certo grado di vasocostrizione nella sede di trombosi, dovuta al rilascio di sostanze vasoattive da parte di piastrine attivate (trombossano A₂).

Tuttavia l'aterosclerosi a carico delle arterie coronariche epicardiche nelle varie forme sopra descritte, non rappresenta l'unico meccanismo fisiopatologico dell'ischemia miocardica. È necessario considerare meccanismi funzionali in grado di determinare una riduzione del flusso coronarico indipendentemente dalla presenza o meno di placche aterosclerotiche o fenomeni trombotici intracoronarici:

- lo spasmo coronarico;
- la disfunzione del microcircolo coronarico.

Lo spasmo coronarico è un'improvvisa e intensa contrazione delle cellule muscolari lisce di un segmento di un'arteria coronaria epicardica, che occlude o riduce criticamente il lume coronarico, causando ischemia miocardica in genere transmurale (9). Lo spasmo coronarico può verificarsi sia in vasi stenotici sia in coronarie indenni.

Tipicamente si manifesta con un transitorio soprasslivellamento del tratto ST all'ECG, segno di ischemia transmurale. Questo fenomeno deve essere distinto da altre forme di vasocostrizione che avvengono a livello di stenosi critiche modulandone la gravità; ciò può verificarsi sia a livello di placche stabili, come descritto in precedenza, sia a livello di placche instabili contribuendo, insieme alla trombosi, alla patogenesi delle sindromi coronariche acute.

La disfunzione del microcircolo coronarico si caratterizza per la compromissione del flusso coronarico a livello dei vasi di resistenza (<500 μ) non visibili all'angiografia coronarica, ma valutabili soltanto indirettamente. Tale disfunzione può verificarsi in pazienti con coronarie indenni ed è ca-

ratterizzata da una compromissione della capacità vasodilatatrice e un aumento della vasocostrizione, oltre che da una ben documentata alterazione nocicettiva (10). La manifestazione clinica della disfunzione del microcircolo è l'angina microvascolare (11). Vari studi hanno documentato una riduzione del flusso coronarico, in questi pazienti, in risposta a stimoli sia endotelio indipendenti (dipiridamolo) sia endotelio dipendenti (acetilcolina) (12,13). Tuttavia la disfunzione del microcircolo coronarico può condizionare il grado di ischemia inducibile anche in pazienti con coronaropatia aterosclerotica ostruttiva e in soggetti con fattori di rischio cardiovascolare (diabete mellito; ipertensione arteriosa, dislipidemia) senza evidenza di stenosi significative all'angiografia coronarica. Inoltre la disfunzione del microcircolo coronarico può essere presente, condizionandone la prognosi, in pazienti con cardiomiopatia ipertrofica o dilatativa. Può essere, infine, iatrogena; in questo caso si osserva dopo interventi di rivascolarizzazione miocardica (14).

Questi meccanismi fisiopatologici possono coesistere in uno stesso paziente affetto da cardiopatia ischemica o presentarsi in momenti diversi della malattia, configurando talvolta un quadro clinico di cardiopatia ischemica stabile talvolta di sindrome coronarica acuta (15) (*Figura 1*).

Manifestazioni cliniche

La cardiopatia ischemica può manifestarsi come cardiopatia ischemica cronica o come sindrome coronarica acuta. La cardiopatia ischemica cronica, a sua volta, può avere quattro diverse presentazioni cliniche:

- angina cronica stabile;
- angina microvascolare;
- angina variante di Prinzmetal;
- cardiomiopatia dilatativa post-ischemica.

Le sindromi coronariche acute, a loro volta, possono avere tre diverse presentazioni cliniche:

- sindromi con aterosclerosi ostruttiva senza sopraslivellamento persistente del tratto ST (angina instabile (AI) ed infarto miocardico senza sopraslivellamento del tratto ST (NSTEMI);
- sindromi con aterosclerosi ostruttiva e sopraslivellamento persistente del tratto ST (STEMI);
- infarto miocardico con coronarie angiograficamente indenni.

In circa il 60% degli uomini e il 40% delle donne la prima manifestazione della cardiopatia ischemica è una sindrome coronarica acuta. Come sottolineato in precedenza i diversi quadri clinici della cardiopatia ischemica possono succedersi nel tempo in uno stesso paziente. Per esempio, l'esordio può essere una sindrome coronarica acuta, seguita da un periodo di angina stabile. Il periodo di stabilità può essere interrotto da un secondo episodio acuto che, se causa la perdita di una quantità rilevante di miocardio, può essere seguito da un quadro clinico tipico di cardiomiopatia post-ischemica. È importante notare che la morte improvvisa costituisce il quadro di esordio della cardiopatia ischemica in circa il 10-20% dei casi. Generalmente l'aritmia responsabile è una fibrillazione ventricolare in corso di STEMI. Tuttavia in pazienti con malattie cardiache avanzate, la causa della morte improvvisa ischemica può essere l'asistolia come manifestazione primaria o come evoluzione della fibrillazione ventricolare.

Angina cronica stabile

L'angina cronica stabile (16) è caratterizzata da episodi di angina pectoris che presentano caratteristiche costanti da almeno due mesi. Tipicamente, gli attacchi anginosi sono causati da sforzi fisici o altre condizioni che aumentano la domanda miocardica

di ossigeno (stress emotivi o crisi ipertensive), la cui eliminazione determina la regressione della sintomatologia. In questo gruppo rientrano anche i pazienti con malattia coronarica nota (infarto miocardico pregresso o storia di precedente angina), che siano stabili da almeno 6 mesi. L'ischemia che si determina è tipicamente subendocardica e in alcuni pazienti la soglia anginosa è abbastanza costante e riproducibile. Spesso, però, la soglia anginosa è variabile e questa variabilità può dipendere dalla presenza di stenosi coronariche dinamiche oppure da variazioni del tono vasale a livello del microcircolo coronarico o anche di vasi coronarici collaterali. Nei pazienti con angina stabile gli episodi anginosi mostrano una tipica distribuzione circadiana, con un picco principale nelle ore del mattino e un secondo picco nelle ore pomeridiane. Ciò dipende dall'andamento analogo sia dei maggiori determinanti del consumo miocardico di ossigeno (frequenza cardiaca e pressione arteriosa), sia del tono vascolare, che risulta aumentato in queste ore per una più elevata attività adrenergica. Nella valutazione del paziente anginoso è importante fare la diagnosi differenziale con altre patologie che possono dare dolore toracico transitorio quali il prolasso della valvola mitrale, la cardiomiopatia ipertrofica, la stenosi valvolare aortica, disturbi di origine gastrointestinale, patologie neuromuscolari o psichiatriche.

Inoltre è necessario considerare il grado di limitazione funzionale indotto dalla malattia, poiché esso è uno degli indici della gravità del danno anatomico e ha anche implicazioni prognostiche (Classificazione della Canadian Cardiovascular Society). Nell'iter diagnostico l'esame obiettivo non contribuisce in modo rilevante alla diagnosi di angina pectoris in quanto l'obiettività, sia durante la crisi sia nei periodi intervalari, è di solito negativa. Tuttavia può aiu-

tare nell'identificazione di fattori di rischio come la presenza di xantomi e xantelasmii nell'ipercolesterolemia familiare; può inoltre aiutare a identificare cause non coronariche di angina come la stenosi aortica e la cardiomiopatia ipertrofica. Le indagini più comunemente utilizzate sono:

- metodiche elettrocardiografiche (ECG da sforzo; ECG dinamico secondo Holter);
- metodiche scintigrafiche (scintigrafia miocardica con tecnezio-99m sestamibi o tallio-201 da sforzo o da stress farmacologico);
- metodiche ecocardiografiche, a riposo e da stress farmacologico, o anche da sforzo;
- angiografia coronarica.

L'ECG da sforzo rappresenta il test principale per la diagnosi di malattia coronarica nei pazienti con angina stabile. È considerato positivo per ischemia miocardica quando si osserva un sottoslivellamento del tratto ST ad andamento rettilineo o discendente di almeno 1 mm in una o più derivazioni ECG. Solo occasionalmente si può osservare un soprasslivellamento del tratto ST (> 1 mm), indicativo di un'ischemia più grave (transmurale), dovuta in genere a spasmo occlusivo o a stenosi serrata prossimale di un vaso coronarico (di solito l'arteria discendente anteriore). L'affidabilità diagnostica dell'ECG da sforzo dipende dalla probabilità pre-test di coronaropatia, secondo il teorema di Bayes, che ne aumenta, quindi, la sensibilità e la specificità. La scintigrafia miocardica da sforzo o da stress farmacologico (dipiridamolo) valuta la perfusione miocardica attraverso l'impiego di radioisotopi (^{201}Tl o $^{99\text{m}}\text{Tc}$ sestamibi) e trova indicazione nei casi in cui la diagnosi di cardiopatia ischemica rimanga dubbia dopo un ECG da sforzo oppure nei pazienti che hanno un ECG a riposo con alterazioni che rendono problematica l'in-

terpretazione di alterazioni del tratto ST durante lo sforzo, quali blocco di branca sinistra, sindrome di Wolf-Parkinson-White e ipertrofia ventricolare sinistra marcata con anomalie significative della ripolarizzazione. L'ecocardiogramma, in un paziente con sospetta cardiopatia ischemica, è poco utile a scopo diagnostico, ma in alcuni casi può evidenziare alterazioni regionali della cinesi ventricolare legate a un pregresso infarto. Al contrario gli stress-test ecocardiografici (dipiridamolo o dobutamina) possono essere utilizzati in alternativa agli stress test scintigrafici per la diagnosi di cardiopatia ischemica con le stesse indicazioni. Come seconda scelta può essere impiegata la TAC coronarica multistrato, mentre la RM cardiaca presenta ancora limitazioni in termini di sensibilità e specificità per la valutazione dell'albero coronarico. Tuttavia, la TAC coronarica è più costosa dei test funzionali ed espone al rischio radiologico e a quello determinato dall'utilizzazione di mezzi di contrasto. La coronarografia rappresenta l'esame definitivo per la diagnosi di cardiopatia ischemica, in quanto consente di documentare direttamente la presenza di stenosi dei grossi vasi epicardici, oltre che di valutarne il numero e l'entità, e se necessario viene integrata con valutazioni di tipo funzionale come la riserva frazionale del flusso coronarico (FFR, fractional flow reserve) (16). La prognosi dell'angina cronica stabile è variabile. La mortalità e gli eventi coronarici acuti hanno un'incidenza inferiore al 2% per anno. Alcuni sottogruppi di pazienti, tuttavia, presentano un rischio più elevato, che può aggirarsi anche intorno al 5%. Esistono una serie di indicatori che pongono il paziente ad elevato rischio di eventi cardiovascolari maggiori (mortalità >3% per anno):

- 1) parametri clinici: maggiore gravità della sintomatologia anginosa (valutata con la classe CCS), associazione di dispnea

- al dolore toracico e ridotta capacità funzionale valutata al test da sforzo;
- 2) riduzione della frazione di eiezione ventricolare sinistra <50%, estensione dei difetti di perfusione e/o comparsa di segni di disfunzione ventricolare sinistra alla scintigrafia miocardica ed estensione delle anomalie contrattili all'ecocardiogramma da stress;
 - 3) parametri angiografici: estensione della malattia aterosclerotica all'angiografia coronarica.

Gli obiettivi del trattamento del paziente con angina stabile sono rappresentati dalla riduzione del rischio di eventi cardiovascolari gravi (morte, infarto non fatale, ictus) e dalla riduzione della gravità dell'ischemia e dell'angina.

La riduzione del rischio di eventi cardiovascolari maggiori è basata innanzitutto sulla correzione dello stile di vita (per esempio astensione dal fumo, attività fisica regolare) e sul trattamento farmacologico dei fattori di rischio cardiovascolare quali ipertensione, diabete mellito e ipercolesterolemia.

Tutti i pazienti con angina cronica stabile devono inoltre ricevere un'adeguata terapia antiaggregante mentre i farmaci beta-bloccanti sono indicati nei pazienti con evidenza di infarto miocardico pregresso e/o ridotta funzione ventricolare sinistra, oltre che per ridurre la gravità dell'ischemia e per la profilassi delle recidive. In alternativa ai beta-bloccanti, se non tollerati o controindicati, possono essere impiegati i calcio-antagonisti. I nitrati a lunga durata di azione riducono la sintomatologia ma non impattano sulla prognosi e spesso perdono la loro efficacia nel lungo termine. In pazienti sintomatici nonostante la migliore terapia anti-ischemica convenzionale tollerata, è possibile associare alcuni altri farmaci con attività anti-ischemica quali l'ivabradina (che riduce la frequenza cardia-

ca inibendo selettivamente la corrente di auto-depolarizzazione del nodo del seno), la ranolazina (che migliora il metabolismo energetico cellulare) e il nicorandil (vasodilatatore).

La rivascolarizzazione miocardica per via percutanea (PCI) o mediante bypass aorto-coronarico (CABG) ha due principali indicazioni:

- 1) migliorare i sintomi anginosi in pazienti in cui essi non sono controllati dalla terapia farmacologica ottimale;
- 2) migliorare la prognosi dei pazienti ad alto rischio. Proprio nei soggetti con condizioni ad alto rischio, caratterizzati da una mortalità annuale >3%, soprattutto se diabetici, la rivascolarizzazione chirurgica è il trattamento preferibile in quanto vi è dimostrazione di una migliore prognosi a lungo termine (17).

Queste condizioni comprendono la stenosi del tronco comune dell'arteria coronaria sinistra e la malattia multivasale con ridotta funzione ventricolare sinistra e/o scarsa tolleranza per lo sforzo, e/o interessamento della parte prossimale dell'arteria coronaria discendente anteriore. Studi recenti suggeriscono che in un ampio sottogruppo di pazienti la rivascolarizzazione percutanea e quella chirurgica sono egualmente valide (18).

Per tale ragione la discussione collegiale nell'ambito dell'Heart Team e l'utilizzo di valutazioni oggettive come quelle fornite dal SINTAX score e dall'EUROSCORE II (19) sono strumenti essenziali nella gestione clinico-terapeutica dei pazienti, in particolare di quelli a rischio più elevato (*Figura 3*).

Angina microvascolare

Nella forma più tipica l'angina microvascolare è caratterizzata da:

- 1) angina esclusivamente o prevalentemente da sforzo, sufficientemente tipica

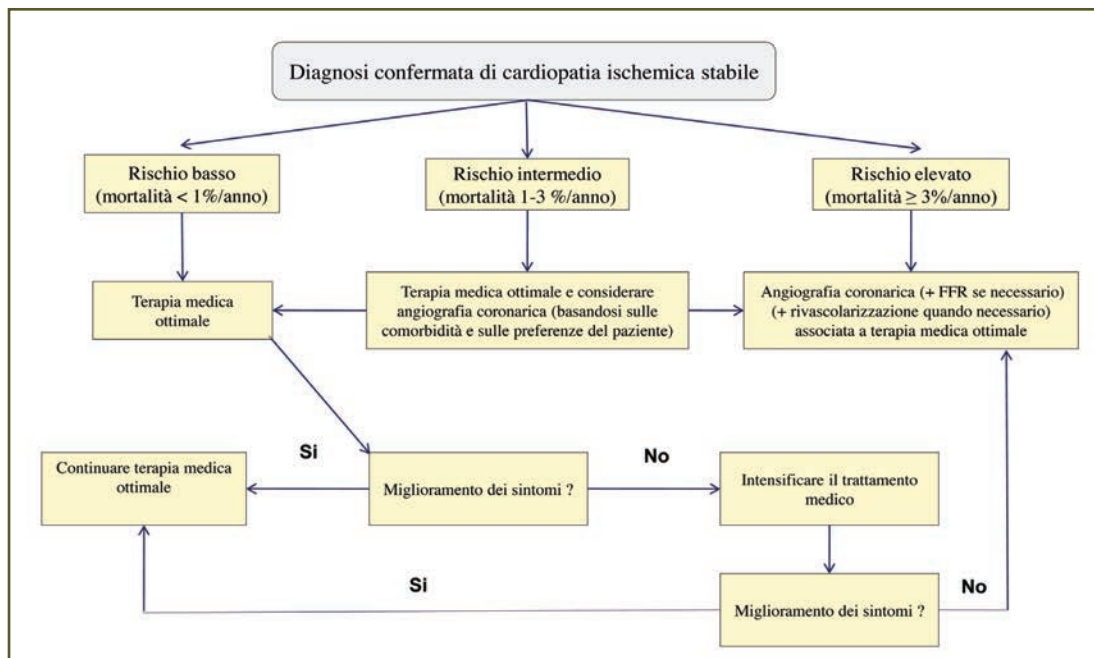


Figura 3 - Algoritmo prognostico-terapeutico del paziente con cardiopatia ischemica stabile.

da far sospettare la presenza di stenosi coronariche critiche;

- 2) sottoslivellamento del tratto ST indicativo di ischemia miocardica al test da sforzo;
- 3) arterie coronarie normali all'angiografia, in assenza di evidenza di spasmo coronarico spontaneo o provocato (20).

I pazienti con angina microvascolare rappresentano non meno del 10-20% dei soggetti sottoposti a coronarografia per angina da sforzo (21) e sono prevalentemente donne (circa il 70%).

Numerosi dati indicano che la causa dei sintomi sia l'ischemia miocardica dovuta ad una disfunzione del microcircolo coronarico, indicata, oltre che dalle alterazioni ECG durante dolore, anche da alterazioni della perfusione miocardica alla scintigrafia miocardica da sforzo e da alterazioni del flusso coronarico in risposta a stimoli sia vasodilatatori (dipiridamolo, papaverina, pacing atriale, acetilcolina) sia vasocostrittori (ergonovina, iperventilazione), in

presenza di coronarie angiograficamente indenni (11-13, 22).

Inoltre la distribuzione dell'alterazione del microcircolo è spesso parcellare e questo può spiegare l'assenza, durante ischemia, di alterazioni della cinetica regionale all'ecocardiogramma.

Le cause della disfunzione microvascolare non sono completamente note. Alterazioni strutturali delle arteriole sono rare, mentre sono state riportate diverse alterazioni in grado di influenzare la funzione del microcircolo coronarico. Tra queste ricordiamo alterazioni della funzione adrenergica, un deficit di produzione di ossido nitrico, un aumentato rilascio di endotelina-1 a livello coronarico, un aumento dell'attività dello scambiatore $\text{Na}^+\text{-H}^+$ di membrana, un'aumentata insulino-resistenza, un aumento dello stato infiammatorio e, nelle donne, un deficit ormonale estrogenico. È probabile, comunque, che i meccanismi della disfunzione microvascolare siano numerosi e varino nei diversi pazienti.

Diversi dati indicano che un numero significativo di pazienti con angina microvascolare presenta anche un'aumentata percezione dolorifica degli stimoli cardiaci (10). Le cause dell'aumentata nocicettività cardiaca non sono attualmente note, ma è possibile che essa sia facilitata dalla stessa ischemia microvascolare cronica che può, alla lunga, causare un'alterazione della risposta delle fibre afferenti dolorifiche cardiache a stimoli algogeni. Nell'iter diagnostico il sospetto clinico sulla base dei soli sintomi è in genere difficile, ma l'angina da sforzo può presentare caratteri di atipicità, in particolare, una durata prolungata del dolore dopo l'interruzione dello sforzo o la lenta e/o incostante risposta ai nitrati sublinguali. I test diagnostici (ECG da sforzo e scintigrafia miocardica) danno risultati spesso simili a quelli dei pazienti con stenosi coronariche. Tuttavia un mancato miglioramento delle alterazioni ST al test da sforzo dopo preventiva somministrazione di nitrati sublinguali e l'assenza di alterazioni della contrattilità miocardica all'ecocardiogramma da stress in presenza di angina e sottoslivellamento ST, sono due importanti indizi di un'origine microvascolare dell'angina.

La prognosi di questi pazienti è in media buona, ma forse peggiore di quella di soggetti che hanno un simile carico di fattori di rischio ma asintomatici (23). Diversi pazienti, inoltre, vanno incontro a un peggioramento del quadro clinico nel tempo, con episodi anginosi sempre più frequenti, prolungati ed insorgenti anche a riposo. Il trattamento degli episodi anginosi si basa sull'uso dei classici farmaci anti-ischemici (beta-bloccanti, calcio-antagonisti e nitrati), ma anche su alcuni farmaci alternativi, finalizzati a migliorare la funzione del microcircolo e/o la nocicettività cardiaca. Tra questi ricordiamo i derivati xantini (teofillina, bamifillina), la ranolazina, l'i-

vabradina, gli ACE inibitori, le statine, l'imipramina e, nelle donne in menopausa, la terapia estrogenica. Infine nei casi di angina refrattaria si possono considerare altri presidi terapeutici non farmacologici come ad esempio la neurostimolazione spinale, il cui impiego, come suggerito da diversi studi, ha dimostrato di migliorare sia la sintomatologia sia l'entità dell'ischemia miocardica (24). È inoltre fondamentale, anche in questo caso, un controllo ottimale dei fattori di rischio cardiovascolare.

Angina variante

L'angina variante o angina di Prinzmetal (25) si verifica esclusivamente o prevalentemente a riposo e si associa a sopraslivellamento del tratto ST all'ECG, segno di ischemia miocardica transmurale. Essa è dovuta ad uno spasmo occlusivo o subocclusivo del segmento di un'arteria coronaria epicardica. Lo spasmo si può verificare sia a livello di una stenosi coronarica, che può a sua volta essere significativa o non significativa, sia in un vaso del tutto normale. In un piccolo numero di pazienti lo spasmo può coinvolgere più vasi (spasmo multivasale). In alcuni pazienti, inoltre, lo spasmo può essere diffuso.

Le cause dello spasmo coronarico non sono note. L'uso di alcune sostanze (p.es., cocaina, sumatripan e 5-fluoro-uracile) e la combinazione contraccettivi-fumo, tuttavia, mostrano una significativa associazione con lo sviluppo di un'angina vasospastica. In ogni caso, appare chiaro che l'alterazione fondamentale agisce determinando un'iperreattività locale delle cellule muscolari lisce vasali a vari tipi di stimoli vasocostrittori (catecolamine, acetilcolina, serotonina, istamina, alcalosi) che agiscono attraverso meccanismi differenti e coinvolgono sistemi recettoriali diversi. La diagnosi di angina variante è anzitutto clinica. Essa va sempre sospettata quando un

paziente riferisce episodi anginosi a riposo, senza apparenti cause scatenanti. Gli episodi durano in genere pochi minuti, talora recidivano a breve distanza di tempo. Gli attacchi anginosi possono mostrare anche un pattern circadiano, con prevalenza più spesso di notte o nelle prime ore del mattino. In circa un quarto dei casi lo spasmo può essere indotto anche da sforzi intensi. In alcuni pazienti gli episodi anginosi possono scomparire anche per diverso tempo (fasi fredde) per poi ricomparire inaspettatamente con elevata frequenza (fasi calde). L'occorrenza di palpitazioni, lipotimie o sincopi durante gli attacchi anginosi deve far sospettare la presenza di tachiaritmie o bradiaritmie potenzialmente pericolose per la vita. In alcuni pazienti, inoltre, lo spasmo può essere prolungato, predisponendo allo sviluppo di un infarto miocardico, che può essere favorito dal sovrapporsi di fenomeni trombotici a livello dell'occlusione causata dallo spasmo. La conferma diagnostica di angina variante può essere ottenuta dalla documentazione di un sopraslivellamento del tratto ST all'ECG standard registrato durante un attacco anginoso spontaneo. In alcuni casi, anziché un sopraslivellamento del tratto ST, l'ECG può evidenziare, durante angina, una positivizzazione di onde T negative di base (pseudonormalizzazione).

Quando non si riesce a registrare un ECG durante angina, la diagnosi può essere spesso fatta con un ECG dinamico di 24-48 ore. Nei casi in cui rimangono dubbi, la diagnosi può essere ottenuta mediante l'esecuzione di un test provocativo di spasmo coronarico, in grado di riprodurre tipici sintomi ed alterazioni del tratto ST. Gli stimoli più utilizzati a questo scopo sono l'ergonovina (endovena o intracoronarica), l'acetilcolina (intracoronarica) e l'iperventilazione. La prognosi è fondamentalmente determinata dall'entità del territorio a ri-

schio di ischemia durante spasmo (26). Il trattamento dell'attacco anginoso è costituito principalmente dalla somministrazione di un nitrato per via sublinguale (nitroglicerina, isosorbide dinitrato). La profilassi è invece basata principalmente sull'uso di calcio-antagonisti, sia diidropiridinici sia non diidropiridinici.

Cardiomiopatia dilatativa post-ischemica

In alcuni pazienti il quadro clinico della malattia coronarica è dominato dai sintomi e/o segni di disfunzione ventricolare sinistra, per cui questa condizione è stata definita cardiomiopatia dilatativa post-ischemica, che costituisce la forma più frequente di cardiomiopatia dilatativa nei paesi occidentali. La cardiomiopatia dilatativa post-ischemica può essere causata da un unico ampio infarto miocardico o da piccoli infarti multipli. In alcuni casi, tuttavia, essa è la manifestazione iniziale di una malattia coronarica, la cui patogenesi spesso non è chiara. Infatti, mentre in alcuni soggetti vi è evidenza di pregressi infarti, in altri l'ecocardiogramma mostra una compromissione diffusa della contrattilità ventricolare. In questi casi un danno ischemico cronico, con variabili fenomeni di necrosi focale, danno infiammatorio e apoptosi, è verosimilmente alla base di una perdita progressiva di miocardiociti. I sintomi e i segni della cardiomiopatia dilatativa post-ischemica sono tipicamente quelli dell'insufficienza cardiaca. L'ecocardiogramma bidimensionale consente di documentare la riduzione della contrattilità miocardica globale e l'angiografia coronarica mostra di solito una malattia coronarica multivasale. Nei pazienti con cardiomiopatia dilatativa post-ischemica è importante stabilire la presenza e l'entità di miocardio vitale attraverso l'impiego di varie metodiche, tra cui la scintigrafia miocardica, l'eco-stress con dobutamina (che, a basse dosi, attiva la contra-

zione di regioni con alterazioni contrattili ma vitali), la risonanza magnetica cardiaca e la tomografia ad emissione di positroni (PET) con 18F2-fluoro-2-desossiglucosio. Se infatti il tessuto miocardico vitale è di una certa entità, esso può essere recuperato ripristinando il flusso coronarico con un intervento di rivascolarizzazione miocardica. La cardiomiopatia dilatativa post-ischemica è associata ad una prognosi molto più grave rispetto a quella di pazienti con cardiopatia ischemica cronica e funzione ventricolare normale. Il trattamento comprende l'utilizzo degli stessi farmaci impiegati nell'insufficienza cardiaca cronica. Un numero rilevante di questi pazienti, infine, ha indicazione all'impianto di un defibrillatore automatico per la prevenzione della morte improvvisa, e/o di un pacemaker biventriolare, in caso di sintomi di scompenso refrattario alla terapia medica. In casi molto selezionati, quando queste misure terapeutiche risultano essere insufficienti, diventa necessario avviare il paziente al percorso del trapianto cardiaco o verso l'impianto di sistemi di assistenza ventricolare a lungo termine (27, 28).

Sindromi coronariche acute con aterosclerosi ostruttiva senza soprasslivellamento persistente del tratto ST

Comprendono l'AI e il NSTEMI. Queste due entità nosologiche condividono gli stessi meccanismi fisiopatologici e quindi gli stessi approcci clinici e terapeutici. L'elemento che le distingue è l'aumento significativo degli indici ematici di necrosi miocardica, presente solo nel NSTEMI (29).

Il meccanismo fisiopatologico è costituito dalla trombosi intracoronarica subocclusiva a livello di una placca aterosclerotica complicata associata ad un vario grado di vasocostrizione. Quando la trombosi e la vasocostrizione sono così gravi da ridurre in modo critico il flusso a livello subendo-

cardico per un periodo sufficientemente lungo, si determinerà una necrosi miocardica (infarto subendocardico).

L'angina instabile è caratterizzata da un recente peggioramento del quadro clinico anginoso: aumento della frequenza e/o durata dell'angina; comparsa per sforzi meno intensi o a riposo; minore risposta al trattamento con nitrati sublinguali. Altre forme di angina instabile sono l'angina di recente insorgenza (*angina de novo*, caratterizzata dalla comparsa di angina negli ultimi due mesi in un paziente precedentemente del tutto asintomatico), e l'*angina post-infartuale* (entro poche settimane da un infarto miocardico acuto). Gli episodi anginosi nel paziente con AI durano tipicamente meno di 20 minuti. Le alterazioni elettrocardiografiche associate all'angina sono transitorie e generalmente reversibili e consistono abitualmente in un sottoslivellamento del tratto ST o negativizzazione dell'onda T. I valori degli indici di necrosi miocardica, per definizione, risultano nei limiti della norma. L'utilizzo di marcatori di necrosi sempre più sensibili rende l'angina instabile sempre più rara a favore del NSTEMI.

Il NSTEMI è caratterizzato, dal punto di vista clinico, da un dolore toracico più prolungato, di durata superiore a 20-30 minuti. Le alterazioni ECG sono simili a quelle osservate nell'angina instabile. In questi pazienti il dosaggio dei marcatori di miocardiocitonecrosi, di cui il gold standard è rappresentato dalle troponine T e I, mostra la tipica curva "rise and fall". Esse aumentano nell'arco di 2-4 ore e soprattutto quelle ad alta sensibilità (HS-TnT) consentono di fare una diagnosi precoce in quanto hanno un valore predittivo negativo del 95% in singola determinazione all'ingresso del paziente in ospedale, e del 100% se ripetute dopo 3 ore.

Come per l'angina cronica stabile, anche in questo gruppo di pazienti è necessario

identificare i soggetti a rischio più elevato di eventi cardiovascolari maggiori (morte cardiovascolare e infarto miocardico non fatale), poiché richiedono rivascolarizzazione miocardica. Per tale ragione sono stati formulati degli indici di rischio composti come ad il TIMI risk score (30), il PURSUIT score (31) e più recentemente il GRACE score (32).

In particolare i pazienti a più elevato rischio (GRACE score >140) vengono identificati sulla base sia di parametri clinici (ipotensione, segni di insufficienza cardiaca, aritmie ventricolari gravi, episodi di ischemia miocardica transitoria continui e frequenti nonostante la terapia) sia elettrocardiografici (sottoslivellamento persistente del tratto ST) e laboratoristici (aumento dei markers di miocardioneccrosi).

In particolare l'aumento di alcuni marcatori bioumorali quali troponina, NT-proBNP (33, 34) e proteina C-reattiva (35, 36) si correla con un maggior rischio di eventi

cardiaci. Sono inoltre a più alto rischio il sottogruppo di pazienti diabetici, nefropatici e i soggetti che presentano episodi di ischemia silente e/o aritmie all'ECG Holter. L'obiettivo principale del trattamento dei pazienti con sindromi coronariche acute senza sopraslivellamento del tratto ST è rappresentato dalla stabilizzazione della lesione coronarica acuta, utilizzando farmaci che inibiscono sia l'aggregazione piastrinica (aspirina in associazione con un inibitore del recettore P2Y12: clopidogrel, ticagrelor, prasugrel, per 12 mesi e inibitori della glicoproteina IIb/IIIa nei pazienti a più alto rischio destinati alla terapia di rivascolarizzazione percutanea) sia la coagulazione (fondaparinux, enoxaparina o inibitori diretti della trombina come la bivalirudina), con la finalità principale di evitare l'evoluzione del trombo subocclusivo verso un'occlusione trombotica coronarica completa e prolungata. La prevenzione secondaria a lungo termine prevede l'impie-

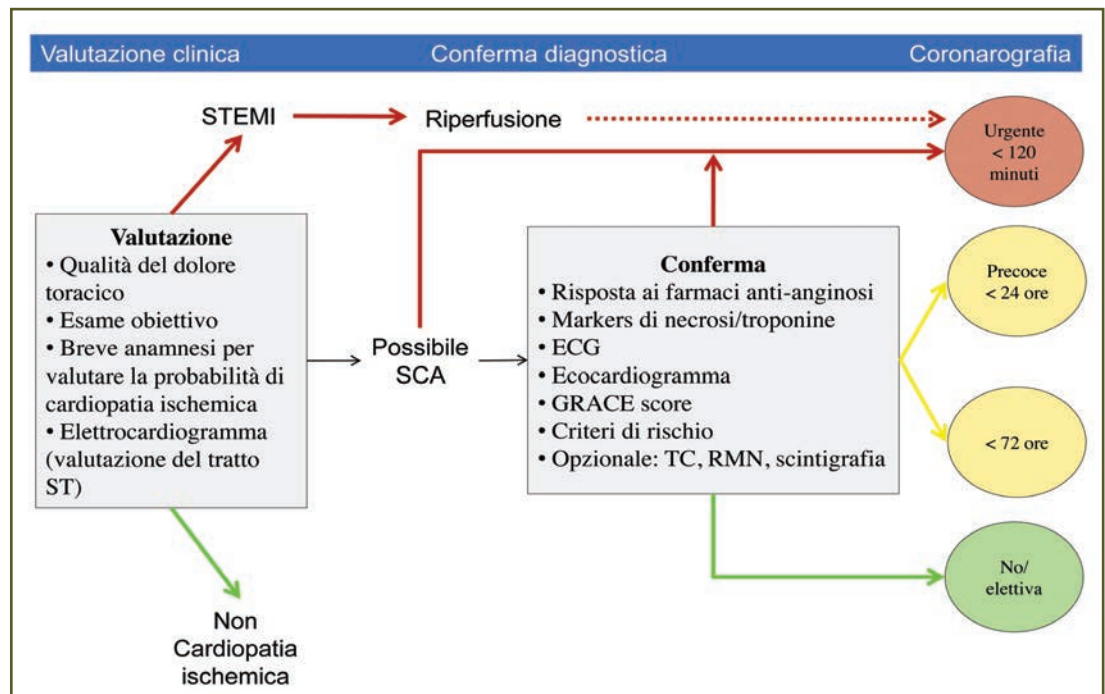


Figura 4 - Algoritmo diagnostico-terapeutico del paziente con sindrome coronarica acuta.

go di farmaci beta-bloccanti e statine ad alte dosi (nei primi mesi dopo l'episodio acuto), oltre che un controllo ottimale dei fattori di rischio. L'intervento di rivascularizzazione miocardica è raccomandato in tutti i pazienti ad alto rischio. Dall'altro lato i pazienti a basso rischio possono essere valutati in maniera non invasiva (*Figura 4*). Pertanto nel gruppo di pazienti che non necessitano di rivascularizzazione miocardica urgente, l'indicazione ad un intervento di rivascularizzazione elettiva e la scelta del tipo di rivascularizzazione (percutanea o chirurgica) è basata sugli stessi principi già illustrati per l'angina cronica stabile.

Sindromi coronariche acute con aterosclerosi ostruttiva e sopraslivellamento del tratto ST

Lo STEMI è causato da un'ischemia grave e prolungata che, a differenza del NSTEMI, è transmurale (37). Il meccanismo responsabile dello STEMI è la trombosi occlusiva di un vaso coronarico epicardico. Prima di 18-24 ore dall'occlusione trombotica è difficile riconoscere le modificazioni macroscopiche nell'area infartuata. Dopo circa una settimana, la necrosi del tessuto miocardico determina una riduzione dello spessore della parete cardiaca colpita. Le modificazioni morfologiche macroscopiche corrispondono a precisi quadri microscopici: le miocellule, danneggiate in modo irreversibile, vanno incontro a necrosi coagulativa. A 10 giorni ed entro 6-7 settimane, la zona necrotica viene totalmente sostituita dal tessuto di granulazione, e inizia un'abbondante neoformazione di fibre collagene. Entro 4-6 settimane la sclerosi cicatriziale è completata. Studi recenti, infine, hanno evidenziato come una percentuale significativa di miocardiociti muore per apoptosi nei giorni successivi all'infarto (38).

La diagnosi di STEMI si basa sui sintomi, sull'analisi dell'ECG e sulla valutazione de-

gli indici di miocardionecrosi nel sangue. Dal punto di vista clinico il sintomo principale dello STEMI è ancora una volta il dolore toracico, abitualmente molto intenso e prolungato (>30 min). Inoltre si possono associare astenia intensa, sudorazione algida, nausea e, in alcuni casi, vomito. In una percentuale variabile dal 15 al 20% dei casi, soprattutto nei pazienti con età avanzata o con diabete mellito, l'infarto miocardico si presenta o senza dolore o con sintomatologia diversa da quella anginosa: astenia marcata, dispnea improvvisa, sincope, ipotensione marcata o comparsa di aritmie. La diagnosi differenziale va posta con altre 4 condizioni cliniche che possono mettere a rischio la vita del paziente: dissezione aortica, embolia polmonare, pneumotorace iperteso e rottura esofagea. La maggior parte dei casi di STEMI avviene durante normali attività, o anche a riposo. Solo in una limitata percentuale dei casi l'evento si verifica durante un esercizio fisico intenso o in condizioni di stress. L'insorgenza dello STEMI presenta un ritmo circadiano, con una maggior frequenza nelle ore del mattino, tra le 6 e le 10, e con un picco secondario nelle ore pomeridiane. L'elettrocardiogramma presenta 4 stadi evolutivi dalle prime ore fino alle settimane successive l'evento acuto, e comprendono, rispettivamente, il sopraslivellamento del tratto ST, la comparsa di onde T negative e onde Q profonde, la normalizzazione del tratto ST con persistenza dell'onda Q e infine la comparsa di onde Q patologiche o complessi ventricolari totalmente negativi (QS). L'ECG permette anche di individuare la localizzazione della necrosi miocardica e di suggerire l'entità della sua estensione in base al numero di derivazioni coinvolte nelle alterazioni.

I più accurati indici di miocardionecrosi sono le creatin chinasi e le troponine. Altri marcatori usati in passato come mioglo-

bina, glutammico-ossalacetico transaminasi (GOT) e lattico-deidrogenasi (LDH) hanno oggi un'utilità limitata. Un aumento della creatinichinasi (CK), o meglio ancora la sua forma cardio-specifica CK-MB, può essere considerato sufficientemente specifico di un danno miocardico. L'aumento di CK-MB avviene dopo circa 4 ore dall'esordio dei sintomi, raggiunge il picco a 24 ore o poco più tardi, e ritorna a valori normali entro 72 ore. Tuttavia il gold standard, anche in questi pazienti, è rappresentato dalle troponine T e I, che sono più sensibili e specifiche, raggiungono il picco a 24 ore e possono rimanere elevate nel sangue fino a 2-3 settimane dopo l'infarto. Rispetto alle troponine dosate con i metodi di laboratorio tradizionali, il valore di quelle misurate con sistemi ad alta sensibilità, aumenta già 2 ore dopo l'esordio dei sintomi. Sia per la CK-MB che per le troponine, la concentrazione plasmatica di picco è direttamente proporzionale all'estensione della necrosi miocardica.

Tuttavia nei pazienti con STEMI, se identificati precocemente sulla base dei dati clinici ed elettrocardiografici, non è necessario attendere l'esito dei marcatori di miocardonecrosi per intraprendere il percorso terapeutico. Nell'iter diagnostico l'ecocardiogramma riveste un ruolo fondamentale in quanto consente di valutare l'alterazione di contrattilità regionale nell'area sede di ischemia nonché la sede e l'estensione dell'infarto; consente, inoltre, di misurare la frazione di eiezione del ventricolo sinistro, che è uno dei parametri più importanti per la definizione prognostica del quadro clinico infartuale, e permette di diagnosticare la maggior parte delle complicanze meccaniche dell'infarto. Infatti i pazienti con STEMI possono presentare diverse complicanze che possono essere inquadrare nel modo seguente:

1) Aritmiche: bradi- e tachiaritmie ventri-

colari e sopraventricolari. La quasi totalità delle morti pre-ospedaliere (di fatto il 30-40% di tutte le morti per infarto) sono dovute a fibrillazione ventricolare (39).

- 2) Emodinamiche/meccaniche: insufficienza cardiaca acuta, shock cardiogeno, infarto del ventricolo destro, rottura del setto interventricolare, malfunzionamento o rottura del muscolo papillare, rottura della parete libera del ventricolo sinistro (di solito compare tra la 3° e 10° giornata dell'infarto), aneurisma ventricolare sinistro, trombosi ventricolare.
- 3) Ischemiche: reinfarto e angina instabile post-infartuale.
- 4) Altre complicanze: pericardite episteno-cardica, sindrome di Dressler, embolia polmonare.

Il gold standard del trattamento è l'angioplastica primaria eseguita il più precocemente possibile: "il tempo è muscolo". Il trattamento ripercusivo deve essere quindi effettuato in tutti i pazienti sintomatici da meno di 12 ore, con sopraslivellamento persistente del tratto ST o blocco di branca sinistra di nuova insorgenza. La strategia ripercusiva raccomandata è l'angioplastica primaria (PCI) da effettuarsi entro 120 minuti dal primo contatto medico.

Il tempo ideale raccomandato è entro 90 minuti per gli ospedali senza emodinamica ed entro 60 minuti se il paziente giunge in ospedale dotato di sala di emodinamica.

Infatti i benefici della ripercusione si riducono drasticamente dopo le 6 ore dall'insorgenza dei sintomi. Se, al contrario, non è possibile garantire la PCI entro 120 minuti dall'esordio sintomatologico, è opportuno intraprendere la terapia ripercusiva fibrinolitica, preferibilmente entro 30 minuti e successivamente avviare il paziente ad un centro dotato di emodinamica nel minor tempo possibile. Al contrario tutti i pazienti

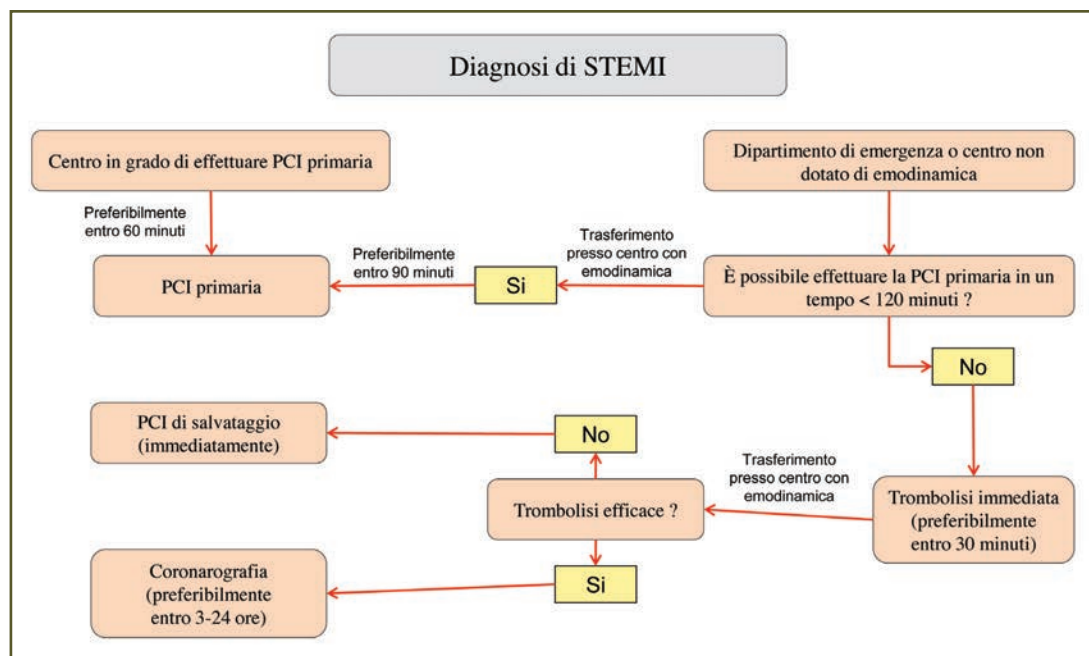


Figura 5 - Trattamento pre-ospedaliero e intraospedaliero del paziente con sindrome coronarica acuta e sopraslivellamento persistente del tratto ST.

con segni di insufficienza cardiaca acuta, shock cardiogeno o fallimento della terapia fibrinolitica devono essere sottoposti a PCI primaria (Figura 5). Per quanto concerne invece il trattamento farmacologico antiaggregante e anti-ischemico sia nella fase acuta sia nella fase post-infartuale valgono le stesse considerazioni dell'NSTEMI, così come per la prevenzione secondaria dei fattori di rischio.

Infarto miocardico con coronarie angiograficamente indenni

In circa il 10% di pazienti con infarto miocardico le coronarie sono angiograficamente indenni o mostrano solo lievi irregolarità (40). In questi pazienti le cause dell'infarto sono probabilmente multiple e includono:

- 1) trombosi a livello di placche aterosclerotiche subcritiche seguite da lisi spontanea;
- 2) spasmo epicardico prolungato;
- 3) disfunzione del microcircolo.

Quest'ultima è responsabile della sindrome di Takotsubo (41), detta anche cardiomiopatia da stress, che esordisce con alterazioni elettrocardiografiche del tutto simili a quelli di un infarto acuto del miocardio, associata a lieve rialzo degli indici di miocardio necrosi e a riscontro di coronarie indenni all'esame coronarografico.

Si caratterizza per una drastica riduzione della frazione di eiezione con un tipico pattern ecocardiografico e/o ventricolografico di acinesia delle porzioni medio-apicali del ventricolo sinistro con ipercontrattilità compensatoria dei segmenti basali. Normalmente la funzione ventricolare sinistra torna alla normalità nelle settimane successive all'evento acuto. Si osserva prevalentemente nelle donne in post-menopausa ed è preceduta da eventi stressanti emotivi o, più raramente, fisici.

La sindrome di Takotsubo è causata da un'intensa vasocostrizione del microcircolo coronarico (42).

Conclusioni

La cardiopatia ischemica è il risultato del sovrapporsi di alterazioni funzionali (vasocostrizione sia epicardica che del microcircolo e/o trombosi) ed alterazioni anatomiche tipiche dell'aterosclerosi.

La variabile combinazione di alterazioni funzionali ed anatomiche determina i vari quadri clinici della cardiopatia ischemica (*Figura 1*).

Mentre molto è noto sulla patogenesi delle alterazioni anatomiche, cioè della formazione della placca aterosclerotica, molto

Glossario

Arterie coronariche epicardiche: sono i vasi di conduttanza con le loro rispettive diramazioni. In particolare la coronaria destra e la coronaria sinistra. Quest'ultima, dopo un breve tratto, chiamato tronco comune, si divide in due rami, l'arteria discendente anteriore e l'arteria circonflessa.

Microcircolo coronarico: complesso di vasi coronarici di diametro $<500 \mu$ suddiviso nei seguenti distretti: pre-arteriole ($500-100 \mu$) e arteriole di piccolo, medio e grande calibro ($100-20 \mu$), che rappresentano i vasi di resistenza, e il letto capillare ($<20 \mu$), che costituisce i vasi di scambio.

Spasmo coronarico: improvvisa e intensa contrazione delle cellule muscolari lisce di un segmento di un'arteria coronaria epicardica, che occlude o riduce criticamente il lume coronarico, causando ischemia miocardica in genere transmurale.

Trombosi coronarica: aggregato costituito prevalentemente da piastrine e fibrina in grado di determinare l'occlusione o la subocclusione di una arteria coronarica.

Angina stabile: forma di angina pectoris, che compare sotto sforzo e regredisce con il riposo. È causata dalla presenza di stenosi coronariche, in grado di determinare un quadro di ischemia subendocardica.

Angina microvascolare: è caratterizzata da angina prevalentemente da sforzo associata al riscontro di coronarie normali e sottoslivellamento del tratto ST all'elettrocardiogramma da sforzo o comunque evidenza di ischemia miocardica ad un test di induzione. È causata da una disfunzione del microcircolo coronarico. Può essere presente anche in cardiopatie non ischemiche come ad esempio la cardiomiopatia ipertrofica.

Sindromi coronariche acute senza sopraelevamento del tratto ST: sono forme di cardiopatia ischemica acuta senza evidenza di sopraelevamento del tratto ST all'elettrocardiogramma. Sono rappresentate dall'angina instabile e dall'infarto miocardico senza sopraelevamento del tratto ST. La causa più frequente è la trombosi subocclusiva, associata ad un variabile grado di vasocostrizione, di un'arteria coronarica epicardica.

Sindromi coronariche acute con sopraelevamento del tratto ST: si identifica con l'infarto miocardico acuto con sopraelevamento del tratto ST all'elettrocardiogramma. È causato da una trombosi occlusiva di un'arteria coronarica epicardica, e molto più raramente da un vasospasmo prolungato.

Morte cardiaca improvvisa: è definita come una morte che avviene in modo inatteso senza alcun apparente sintomo o, comunque, entro un'ora dalla comparsa di sintomi.

Cardiomiopatia ischemica: Spettro di malattie a diversa eziologia, in cui il fattore fisiopatologico unificante è rappresentato da uno squilibrio tra la richiesta metabolica e l'apporto di ossigeno al miocardio. Nelle forme più avanzate si ha l'evoluzione verso la cardiomiopatia dilatativa dominata dai sintomi e/o segni dell'insufficienza cardiaca.

Sindrome di Takotsubo: è definita anche cardiomiopatia da stress. Si caratterizza per la presenza di dolore anginoso, aumento degli indici di miocardionecrosi, riscontro di coronarie normali ed evidenza di acinesia dell'apice ventricolare sinistro ed ipercontrattilità delle porzioni basali. Esordisce come una sindrome coronarica acuta ma generalmente si ha una restitutio ad integrum nell'arco di alcune settimane.

meno è noto sulla patogenesi delle alterazioni funzionali che sono, in ultima analisi, responsabili della transizione dalla fase stabile della malattia alla fase instabile, che aumenta acutamente il rischio di eventi catastrofici come l'infarto e la morte improvvisa.

Una migliore comprensione delle cause di tali alterazioni funzionali è essenziale per migliorare ulteriormente la prognosi di pazienti con cardiopatia ischemica, in quanto potrebbe consentire l'identificazione di nuovi bersagli terapeutici.

Test di auto-apprendimento:

1. **L'affidabilità diagnostica per cardiopatia ischemica dell'elettrocardiogramma da sforzo:**
 - a. È maggiore nei soggetti giovani che nei soggetti anziani
 - b. È maggiore nelle donne che negli uomini
 - c. *Dipende dalla prevalenza della malattia nella popolazione studiata*
2. **Quale tra i seguenti tipi di farmaci ha maggiore impatto sulla prognosi dei pazienti con angina stabile senza storia d'infarto ed ipertensione:**
 - a. Beta-bloccanti
 - b. *Acido acetilsalicilico*
 - c. ACE-inibitori
3. **Tra i pazienti con angina stabile la rivascolarizzazione coronarica migliora la prognosi:**
 - a. In tutti i pazienti
 - b. In pazienti con malattia di tre vasi
 - c. *In pazienti ad alto rischio*
4. **La caratteristica elettrocardiografica principale dell'angina vasospastica è:**
 - a. Sottoslivellamento transitorio del tratto ST
 - b. Negativizzazione transitoria dell'onda T
 - c. *Sopraslivellamento transitorio del tratto ST*
5. **Le sindromi coronariche acute senza sopraslivellamento del tratto ST sono abitualmente dovute a:**
 - a. *Trombosi subocclusiva di un vaso coronarico epicardico*
 - b. Trombosi occlusiva di un vaso epicardico
 - c. Spasmo coronarico
6. **In pazienti con sindromi coronariche acute senza sopraslivellamento del tratto ST la prognosi è influenzata da:**
 - a. Presenza di malattia renale cronica
 - b. Presenza di diabete mellito
 - c. *Entrambe le precedenti*
7. **Il dolore toracico causato da infarto miocardico acuto:**
 - a. *Può essere assente*
 - b. È sempre retrosternale
 - c. Non dura meno di 6 ore
8. **In pazienti con infarto miocardico acuto con sopraslivellamento del tratto ST è importante:**
 - a. *Ricanalizzare prima possibile il vaso occluso*
 - b. Somministrare antiaritmici per prevenire la fibrillazione ventricolare
 - c. Somministrare nitrati
9. **La disfunzione microvascolare è presente:**
 - a. Nella sindrome di Takotsubo
 - b. Nell'angina microvascolare
 - c. *In entrambe le precedenti*
10. **La complicanza gravata da maggiore mortalità in pazienti ricoverati con infarto miocardico acuto è:**
 - a. La pericardite epistenocardica
 - b. *Lo shock cardiogeno*
 - c. La fibrillazione ventricolare

RIASSUNTO

Il comune denominatore fisiopatologico della cardiopatia ischemica è l'ischemia miocardica, definita come una condizione di sofferenza miocardica che avviene quando il flusso ematico coronarico diventa inadeguato a soddisfare le richieste di ossigeno e di nutrienti necessarie alle cellule miocardiche per svolgere la propria funzione contrattile.

Tuttavia i meccanismi responsabili dell'ischemia sono numerosi e determinano quindi diverse presentazioni cliniche. In particolare, essi comprendono le stenosi coronariche epicardiche, che limitano il flusso coronarico in presenza di un aumento delle richieste metaboliche del tessuto miocardico, come avviene nell'angina cronica stabile, e la trombosi coronarica e/o la vasocostrizione che si verificano in corrispondenza di placche aterosclerotiche complicate e spesso non emodinamicamente significative, che caratterizzano le sindromi coronariche acute. Esistono inoltre due meccanismi fisiopatologici che determinano altre presentazioni cliniche della cardiopatia ischemica, e sono rappresentati dalla disfunzione del microcircolo coronarico, responsabile dell'angina microvascolare, e il vasospasmo coronarico responsabile dell'angina variante di Prinzmetal. Questi meccanismi fisiopatologici possono presentarsi in pazienti diversi ma possono anche sovrapporsi in uno stesso paziente o caratterizzare momenti diversi della sua malattia, configurando talvolta un quadro clinico di cardiopatia ischemica stabile talvolta di sindrome coronarica acuta.

Parole chiave: ischemia miocardica, angina cronica stabile, sindromi coronariche acute, disfunzione microvascolare, vasospasmo.

Bibliografia

1. Tunstall-Pedoe H, Kuulasmaa K, Amouyel P, et al. Myocardial infarction and coronary deaths in the World Health Organization MONICA Project. Registration procedures, event rates, and case-fatality rates in 38 populations from 21 countries in four continents. *Circulation* 1994; 90: 583-612.
2. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation* 2002; 105: 1135-43
3. Maseri A. Ischemic heart disease. New York. Churchill Livingstone, 1995.
4. Tousoulis D, Crake T, Kasky JC, et al. Enhanced vasomotor responses of complex coronary stenoses to acetylcholine in stable angina pectoris. *Am J Cardiol* 1995; 75: 725-8.
5. Stone GW, Maehara A, Lansky AJ, et al. A prospective natural-history study of coronary atherosclerosis. *N Engl J Med* 2011; 364: 226-35.
6. Falk E, Nakano M, Bentzon JF, et al. Update on acute coronary syndromes: the pathologists' view. *Eur Heart J* 2013; 34: 719-28.
7. Srikanth S, Ambrose JA. Pathophysiology of coronary thrombus formation and adverse consequences of thrombus during PCI. *Curr Cardiol Rev* 2012; 8: 168-76.
8. Crea F, Liuzzo G. Pathogenesis of acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61: 1-11.
9. Lanza GA, Careri G, Crea F. Mechanisms of coronary artery spasm. *Circulation* 2011; 124: 1774-82.
10. Valeriani M, Sestito A, Le Pera D, et al. Abnormal cortical pain processing in patients with cardiac syndrome X. *Eur Heart J* 2005; 26: 975-82.
11. Maseri A, Crea F, Kasky JC, et al. Mechanisms of angina pectoris in syndrome X. *J Am Coll Cardiol* 1991; 17: 499-506.
12. Botcher M, Botker HE, Sonne H, et al. Endothelium-dependent and -independent perfusion reserve and the effect of L-arginine on myocardial perfusion in patients with syndrome X. *Circulation* 1999; 99: 1795-801.
13. Lanza GA, Crea F. Primary coronary microvascular dysfunction: clinical presentation, pathophysiology, and management. *Circulation* 2010; 121: 2317-25.
14. Camici PG, Crea F. Coronary microvascular dysfunction. *N Engl J Med* 2007; 356: 830-40.
15. Infusino F, Lanza GA, Sestito A, et al. Combination of variant and microvascular angina. *Clin Cardiol* 2009; 32: E40-5.
16. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, et al. ESC guidelines on the management

- of stable coronary artery disease: The Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2013; 34: 2949-3003.
17. BARI 2D Study Group, Frye RL, August P, Brooks MM, et al. A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease. *N Engl J Med.* 2009; 360: 2503-15.
 18. Mohr FW, Morice MC, Kappetein AP, et al. Coronary artery bypass graft surgery versus percutaneous coronary intervention in patients with three-vessel disease and left main coronary disease: 5-year follow-up of the randomised, clinical SYNTAX trial. *Lancet* 2013; 381: 629-38.
 19. Nashef SA, Roques F, Sharples LD, et al. EuroSCORE II. *Eur J Cardiothorac Surg* 2012; 41: 734-44.
 20. Nihoyannopoulos P, Kaski JC, Crake T, Maseri A. Absence of Myocardial dysfunction during stress in patients with syndrome X. *J Am Coll Cardiol*: 1991; 18: 1463-70.
 21. Phibbs B, Fleming T, Ewy GA, et al. Frequency of normal coronary arteriograms in three academic medical centers and one community hospital. *Am J Cardiol* 1988; 62: 472-4.
 22. Cannon RO, Epstein SE. "microvascular angina" as a cause of chest pain with angiographically normal coronary arteries. *Am J Cardiol* 1988; 61: 1338-43.
 23. Gulati M, Shaw LJ, Bairey Merz CN. Myocardial ischemia in women: lessons from the NHLBI WISE study. *Clin Cardiol* 2012; 35: 141-8.
 24. Sestito A, Lanza GA, Le Pera D, et al. Spinal cord stimulation normalizes abnormal cortical pain processing in patients with cardiac syndrome X. *Pain* 2008; 139: 82-9.
 25. Prinzmetal M, Kenamer R, Merliss R, et al. Angina pectoris. I. The variant form of angina pectoris. *Am J Med* 1959; 27: 375-88.
 26. Lanza GA, Sestito A, Sgueglia GA, et al. Current clinical features, diagnostic assessment and prognostic determinants of patients with variant angina. *Int J Cardiol* 2007; 118: 41-7.
 27. Lietz K, Long JW, Kfoury AG, et al. Outcomes of left ventricular assist device implantation as destination therapy in the post-REMATCH era: implications for patient selection. *Circulation* 2007; 116: 497-505.
 28. Wilson SR, Givertz MM, Stewart GC, Mudge GH Jr. Ventricular assist devices the challenges of outpatient management. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 1647-59.
 29. Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2011; 32: 2999-3054.
 30. Antman EM, Cohen M, Bernink PJ, et al. The TIMI risk score for unstable angina/non-ST elevation MI: a method for prognostication and therapeutic decision making. *JAMA* 2000; 284:835-42
 31. de Araujo Goncalves P, Ferreira J, et al. TIMI, PURSUIT, and GRACE risk scores: sustained prognostic value and interaction with revascularization in NSTEMI-ACS. *Eur Heart J* 2005; 26: 865-872.
 32. Steg PhG, Goldberg RJ, Gore JM, et al for the GRACE Investigators. Baseline characteristics, management practices, and in-hospital outcomes of patients hospitalized with acute coronary syndromes in the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Am J Cardiol* 2002; 90: 358-63.
 33. Thygesen K, Mair J, Mueller C, et al. Recommendations for the use of natriuretic peptides in acute cardiac care: a position statement from the Study Group on Biomarkers in Cardiology of the ESC Working Group on Acute Cardiac Care. *Eur Heart J* 2012; 33: 2001-6.
 34. James SK, Lindahl B, Siegbahn A, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide and other risk markers for the separate prediction of mortality and subsequent myocardial infarction in patients with unstable coronary artery disease: a Global Utilization of Strategies To Open occluded arteries (GUSTO)-IV substudy. *Circulation* 2003; 108: 275-81.

35. Heeschen C, Hamm CW, Bruemmer J, Simoons ML. Predictive value of C-reactive protein and troponin T in patients with unstable angina: a comparative analysis. CAPTURE Investigators. Chimeric c7E3 Anti-Platelet Therapy in Unstable angina REfractory to standard treatment trial. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 1535-42.
36. Morrow DA, Rifai N, Antman EM, et al. C-reactive protein is a potent predictor of mortality independently of and in combination with troponin T in acute coronary syndromes: a TIMI 11A substudy. *Thrombolysis in Myocardial Infarction. J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 1460-65.
37. Steg PG, James SK, Atar D, et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2012; 33: 2569-619.
38. Roubille F, Barrere-Lemaire S. Apoptosis following myocardial infarction: cardiomyocytes and beyond. *Eur J Clin Invest* 2013 Oct 10.
39. Askari AT, Shishehbor MH, Kaminski MA, et al. The association between early ventricular arrhythmias, renin-angiotensin-aldosterone system antagonism, and mortality in patients with ST-segment-elevation myocardial infarction: insights from Global Use of Strategies to Open coronary arteries (GUSTO) V. *Am Heart J* 2009; 158: 238-43.
40. Kardasz I, De Caterina R. Myocardial infarction with normal coronary arteries: a condition with multiple etiology and variable prognosis. *G Ital Cardiol* 2006; 7: 474-86.
41. Sharma V, Srinivasan M, Sheehan DM, Ionescu A. Stress cardiomyopathy: case series and the review of literature. *J Emerg Med* 2013; 45: e95-8.
42. Galiuto L, De Caterina AR, Porfidia A, et al. Reversible coronary microvascular dysfunction: a common pathogenetic mechanism in Apical Ballooning or Tako-Tsubo Syndrome. *Eur Heart J* 2010; 31: 1319-27.