

In tema di disfunzione del microcircolo coronarico

Priscilla Lamendola, Antonino Di Franco, Pierpaolo Tarzia, Maria Milo, Marianna Laurito, Gaetano A. Lanza

Riassunto. Numerosi studi negli ultimi decenni hanno indicato che una disfunzione del microcircolo arterioso coronarico può essere responsabile di alterazioni del flusso coronarico e di alcuni quadri clinici. Una disfunzione microvascolare coronarica, in assenza di altre anomalie coronariche, può anzitutto determinare la comparsa di sintomi anginosi, una condizione definita angina microvascolare (AMV). Questa può presentarsi in forma cronica, prevalentemente da sforzo (AMV stabile), configurando il quadro più noto come sindrome X cardiaca, oppure presentarsi ad esordio acuto, per lo più a riposo, configurando un quadro di apparente sindrome coronarica acuta (AMV instabile). L'alterazione prevalente nelle due condizioni è rappresentata, rispettivamente, da una ridotta vasodilatazione e da un'accentuata vasocostrizione delle piccole arterie coronarie di resistenza. Le cause dell'AMV sono ancora poco chiarite, ma possono comprendere, insieme ai noti fattori di rischio cardiovascolare, un'alterata attività adrenergica. La prognosi dell'AMV stabile è buona, sebbene alcuni pazienti abbiano, nel tempo, un peggioramento significativo dei sintomi; mentre quella dell'AMV instabile rimane da definire, mancando specifici studi su questa popolazione. La terapia dell'AMV stabile si basa inizialmente sui classici farmaci anti-ischemici; in caso di effetti insoddisfacenti sono stati proposte diverse altre classi di farmaci, come xantine, ACE-inibitori, statine e, nelle donne, estrogeni. Forme gravi di vasocostrizione (o spasmo) microvascolare possono essere responsabili, inoltre, di quadri caratterizzati da segni di ischemia transmurale, quali la rara angina variante microvascolare e la sindrome di tako-tsubo.

Parole chiave. Angina microvascolare, disfunzione microvascolare coronarica, ischemia transmurale, microcircolo arterioso coronarico, syndrome X cardiaca.

Introduzione

L'aterosclerosi coronarica rappresenta la principale causa di ischemia miocardica. Tuttavia, il 10-30% dei pazienti con angina presenta coronarie angiograficamente indenni. Negli ultimi 30 anni numerosi studi hanno dimostrato come in un gruppo di questi pazienti i sintomi possano essere dovuti ad una disfunzione del microcircolo coronarico.

Coronary microvascular dysfunction. An update.

Summary. Several studies in the last years have shown that a dysfunction of coronary microcirculation may be responsible for abnormalities in coronary blood flow and some clinical pictures. Coronary microvascular dysfunction, in absence of other coronary artery abnormalities, can cause anginal symptoms, resulting in a condition named microvascular angina (MVA). MVA can occur in a chronic form, predominantly related to effort (stable MVA), more frequently referred as cardiac syndrome X, or in an acute form, most frequently ensuing at rest, which simulates an acute coronary syndrome (unstable MVA). The main abnormalities characterizing these two forms of MVA consist of an impaired vasodilation and an increased vasoconstriction of small resistive coronary arteries, respectively. The mechanisms responsible for stable MVA are still unclear, but seem to include, together with the known traditional cardiovascular risk factors, an abnormally increased cardiac adrenergic activity. The prognosis of stable MVA is good, but some patients have progressive worsening of symptoms. Clinical outcome of patients with unstable MVA is substantially unknown, as there are no specific studies about this population. Treatment of stable MVA includes traditional anti-ischemic drugs as first step; in case of persisting symptoms several other drugs have been proposed, including xanthine derivatives, ACE-inhibitors, statins and, in women, estrogens. Severe forms of intense constriction (or spasm) of small coronary arteries may cause transmural myocardial ischemia, as the microvascular form of variant angina and the tako-tsubo syndrome.

Key words. Coronary microcirculation, coronary microvascular dysfunction, microvascular angina, transmural myocardial ischemia, syndrome X.

Un'alterazione (anatomica o funzionale) del microcircolo coronarico può determinare anomalie del flusso coronarico e ischemia miocardica in varie condizioni.

Una disfunzione microvascolare coronarica (DMVC) che si verifichi in pazienti con malattie cardiache o sistemiche ben definite può essere secondaria a meccanismi specifici della malattia sottostante.

D'altro canto, in molti pazienti con angina e arterie coronarie angiograficamente indenni non è evidenziabile alcuna patologia specifica, per cui la DMVC è l'unica responsabile del quadro clinico. Questa condizione può essere definita come angina microvascolare (AMV) primaria¹, per distinguerla da forme di angina microvascolare nelle quali la DMVC è legata alla presenza di malattie specifiche.

Attualmente la diagnosi di AMV primaria è sostanzialmente una diagnosi di esclusione, in quanto essa viene posta per l'assenza di una malattia coronarica ostruttiva e anche di uno spasmo dei vasi epicardici, oltre che di specifiche malattie cardiache o sistemiche in grado di causare angina². Questa definizione, tuttavia, ha portato a includere nella diagnosi di AMV gruppi eterogenei di pazienti, non solo con differenti meccanismi fisiopatologici della DMVC, ma anche con cause dei sintomi differenti da quest'ultima.

Abbiamo quindi proposto di recente che la diagnosi di AMV dovrebbe essere posta ottenendo una dimostrazione della presenza di una DMVC³. Abbiamo inoltre proposto che una prima classificazione dell'AMV primaria possa essere basata sull'esordio del quadro clinico, che consente di identificare una forma stabile e cronica ed una forma instabile o acuta dell'AMV primaria (figura 1).

Questa classificazione può aiutare a meglio caratterizzare i meccanismi fisiopatologici responsabili della CMVD e, di conseguenza, a guidare meglio la strategia terapeutica nei singoli pazienti.

Circolazione arteriosa coronarica

Dal punto di vista fisiologico, la circolazione coronarica può essere suddivisa in tre compartimenti organizzati in serie. Il compartimento prossimale è costituito dai grossi vasi epicardici, che hanno una funzione conduttiva e non offrono resistenza al flusso ematico. Il compartimento intermedio è costituito dalle prearteriole, che sono vasi di resistenza e sono responsabili di circa il 30% della resistenza coronarica totale; il loro diametro varia da 100 a 500 μm . La funzione principale delle prearteriole è di mantenere in un range ottimale la pressione di perfusione all'origine

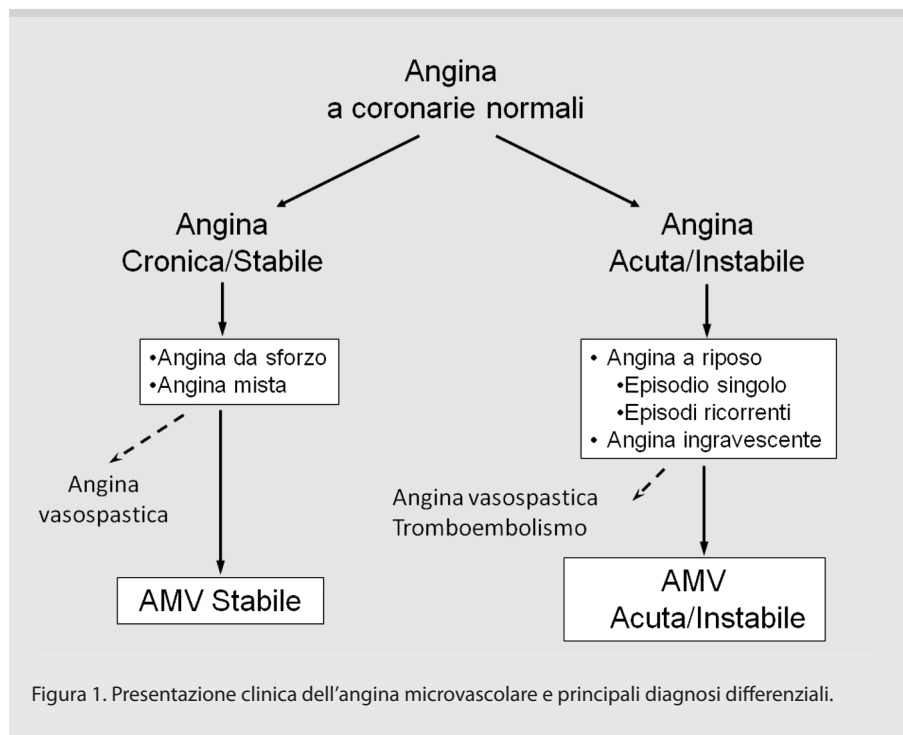


Figura 1. Presentazione clinica dell'angina microvascolare e principali diagnosi differenziali.

delle arteriole. Il tono di questi vasi è influenzato dalla pressione intravasale (autoregolazione miogenica), oltre che da sostanze vasoattive locali o circolanti e da stimoli neurogeni, ma non dall'attività metabolica dei miocardiociti. Il compartimento arterioso distale è rappresentato dalle arteriole, di diametro <100 μm . Le arteriole sono responsabili di circa il 40% della resistenza totale coronarica. Anche questi vasi sono regolati da fattori vasoattivi locali, circolanti o neurogeni. Le arteriole, inoltre, costituiscono la sede della regolazione metabolica del microcircolo coronarico; esse, infatti, sono influenzate dai metaboliti delle cellule miocardiche, che le inducono a modificare il loro tono in modo da adattare il flusso coronarico alle richieste metaboliche del miocardio.

Disfunzione del microcircolo coronarico e ischemia miocardica

Il ruolo della DMVC nell'induzione dell'ischemia miocardica è stato ampiamente dimostrato nel corso degli ultimi decenni da numerosi studi sperimentali. Nella pratica clinica, tuttavia, l'importanza della DMVC nella patogenesi dell'ischemia miocardica resta ancora oggi solo parzialmente compresa e spesso dibattuta, e ciò per vari motivi. Anzitutto, i piccoli vasi coronarici non sono valutabili direttamente in quanto non sono visualizzabili con l'angiografia coronarica o altre tecniche di immagine; inoltre, i metodi in grado di valutare la funzione del microcircolo coronarico sono per lo più complessi, induginosi o semplicemente poco conosciuti.

Nei pazienti con AMV, inoltre, la dimostrazione di ischemia miocardica, valutata sulla base della comparsa delle classiche alterazioni della funzione contrattile del ventricolo sinistro e del rilascio da parte del miocardio ischemico di indicatori metabolici di ischemia, è per lo più difficile da ottenere. È stato tuttavia suggerito che ciò sia dovuto a una differente distribuzione dell'ischemia in questi pazienti rispetto a quelli con malattia coronarica ostruttiva⁴. Infatti, in presenza di una stenosi coronarica epicardica significativa, la regione miocardica perfusa dal vaso malato è sufficientemente ampia e colpita in maniera omogenea dall'ischemia, che determina così alterazioni più o meno gravi della sua contrattilità. Viceversa, la disfunzione del microcircolo coronarico può essere tipicamente distribuita in maniera parcellare nel miocardio, per cui aree ischemiche risultano frammentate ad aree di tessuto normale o ipercontrattile. Ne deriva che difficilmente una regione miocardica mostrerà alterazioni cinetiche grossolane. Allo stesso modo, gli indicatori metabolici di ischemia saranno fortemente diluiti nel circolo ematico e difficilmente documenteranno un'ischemia parcellare.

Angina microvascolare stabile

L'AMV stabile è la forma di AMV più ampiamente studiata. Essa è caratterizzata da angina prevalentemente da sforzo e può essere identificata con la condizione comunemente denominata sindrome X (SX) cardiaca, classicamente caratterizzata dalla triade angina da sforzo, test da sforzo positivo per ischemia miocardica ed arterie coronarie angiograficamente normali² (figura 2).

MECCANISMI PATOGENETICI

I meccanismi responsabili dell'AMV stabile sono verosimilmente molteplici. Alcuni studi han-

no mostrato in questi pazienti anomalie strutturali dei piccoli vasi coronarici⁵, ma altri studi non sono riusciti ad evidenziare tali alterazioni⁶.

Un più largo consenso esiste invece sulla presenza di alterazioni funzionali del microcircolo coronarico, che si esprimono principalmente con una riduzione della risposta vasodilatatrice, ma anche con un aumento della vasocostrizione dei piccoli vasi coronarici.

Numerosi studi hanno mostrato, nei pazienti con AMV, una riduzione della risposta vasodilatatrice endotelio-dipendente⁷⁻⁹. Molti altri studi, d'altro canto, hanno mostrato un'alterazione della risposta vasodilatatrice endotelio-indipendente^{1,5,7-10}, suggerendo un'alterazione del rilasciamento delle cellule muscolari lisce in risposta a stimoli vasodilatatori diretti, come l'adenosina.

Infine, in alcuni studi, stimoli in grado di indurre vasocostrizione (come ergonovina, iperventilazione e stress mentale) hanno causato, almeno in alcuni pazienti, una riduzione del flusso coronarico, suggerendo che un'aumentata risposta vasocostrittiva del microcircolo coronarico possa a volte contribuire in modo significativo alla DMVC^{1,11}. In accordo con questi studi è anche l'osservazione di un aumento significativo dei livelli di endotelina-1, il più potente vasocostrittore endogeno dell'organismo (che è rilasciato dall'endotelio), nel seno coronarico dopo pacing atriale¹². In alcuni pazienti con tipica AMV da sforzo, infine, la presenza di un'aumentata costrizione basale dei piccoli vasi coronarici è suggerita da un rallentato flusso coronarico¹³.

Le cause della DMVC nell'AMV, comunque, rimangono poco conosciute. I tradizionali fattori di rischio cardiovascolare (diabete mellito, ipertensione arteriosa, dislipidemia, tabagismo) possono avere un ruolo, ma diversi dati in letteratura mostrano una scarsa relazione tra questi fattori di rischio e l'entità della DMVC¹⁴.

Diversi dati, d'altro canto, suggeriscono un ruolo significativo di una disfunzione adrenergica nella patogenesi della DMVC nell'AMV. Infatti, in alcuni studi noi abbiamo consistentemente dimostrato la presenza di alterazioni globali e/o regionali dell'innervazione adrenergica cardiaca, potenzialmente in grado di favorire una disfunzione del microcircolo¹⁵. Tra le altre potenziali cause di CMVD proposte, quelle per le quali vi è evidenza sufficiente di un loro contributo comprendono un'aumentata insulino-resistenza¹⁶, un aumentato stato infiammatorio e, nelle donne, un deficit ormonale estrogenico¹⁷.

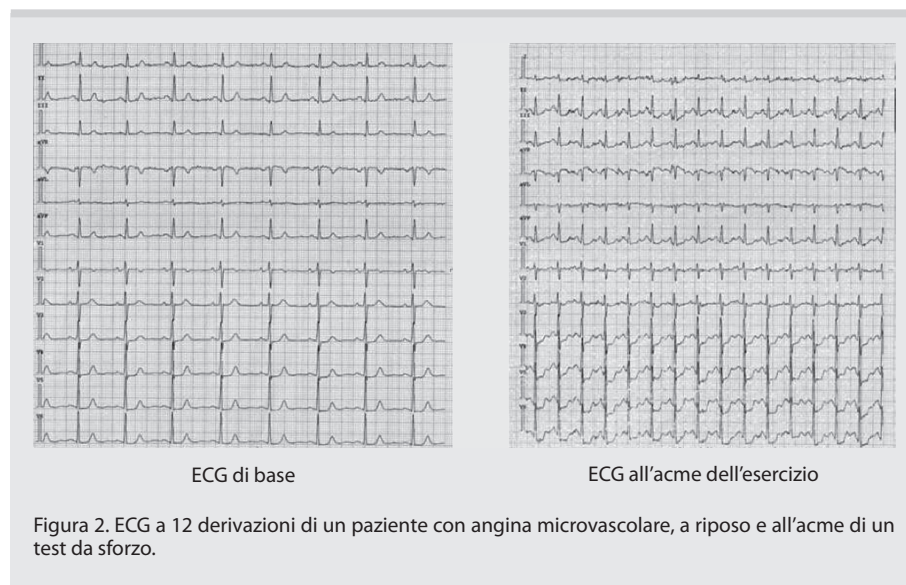


Figura 2. ECG a 12 derivazioni di un paziente con angina microvascolare, a riposo e all'acme di un test da sforzo.

Abbiamo già detto della difficoltà di ottenere una chiara evidenza di ischemia miocardica in pazienti con AMV, cosa che è dovuta verosimilmente, oltre che alla citata prevalente distribuzione parcellare della DMVC, anche ai limiti delle attuali metodiche diagnostiche nel rilevare gradi lievi di ischemia, e alla possibile variabilità dell'entità della DMVC. Tuttavia, marker tipici di ischemia miocardica (quali rilascio di lattati¹⁸, desaturazione di ossigeno nel seno coronarico¹⁹, viraggio del metabolismo miocardico verso l'utilizzo di fosfati ad alta energia²⁰ e un rilascio miocardico di prodotti della perossidazione²¹) possono essere rilevati in circa il 20% dei pazienti.

DIAGNOSI

Come sottolineato, sinora la diagnosi di AMV è stata principalmente una diagnosi di esclusione, basata cioè sull'assenza di lesioni coronariche all'angiografia in pazienti con angina e segni di ischemia durante stress test. Nella pratica clinica abbiamo tuttavia a disposizione strumenti che consentono di identificare una DMVC e di giungere, quindi, ad una diagnosi "attiva" di AMV (v. *infra*).

Dal punto di vista clinico, in pazienti con angina da sforzo, alcune caratteristiche dei sintomi possono far sospettare un'origine microvascolare dei sintomi. Nei pazienti con AMV, infatti, il dolore spesso persiste per diversi minuti dopo la cessazione dello sforzo, e la risposta alla somministrazione di nitrati sublinguali può essere lenta o incompleta^{22,23}.

Molto suggestivo di AMV è, inoltre, un ecocardiogramma da stress con dipiridamolo o dobutamina che mostra una normale cinetica ventricolare globale e regionale a dispetto dell'induzione di angina ed alterazioni ECG tipiche^{24,25}.

Nei pazienti con sospetto di AMV che presentano dolore anginoso anche a riposo diventa importante, infine, escludere un'angina vasospastica, dato che può essere ottenuto con un test all'ergonovina. È peraltro importante sottolineare che alcuni pazienti possono presentare sia angina microvascolare sia angina da spasmo coronarico epicardico²⁶.

VALUTAZIONE DEL MICROCIRCOLO CORONARICO

Lo stato funzionale del microcircolo coronarico può essere esaminato mediante metodiche sia invasive sia non invasive. I test, in genere, sono basati principalmente sulla valutazione della funzione vasodilatatrice, che viene indagata misurando l'incremento del flusso (e/o la riduzione delle resistenze coronariche) in risposta ad uno stimolo vasodilatatore massimale non endotelio-dipendente (riserva coronarica). Si può, inoltre, valutare la funzione microvascolare coronarica endotelio-dipendente misurando l'incremento di flusso coronarico in risposta a stimoli la cui azione è mediata

dal rilascio di sostanze vasodilatatrici (in particolare NO) da parte dell'endotelio. Gli stimoli vasodilatatori più utilizzati, al proposito, sono, rispettivamente, l'adenosina (o il dipiridamolo) e l'acetilcolina.

Una valutazione completa della funzione microvascolare, tuttavia, dovrebbe prevedere anche la valutazione della risposta vasoconstrictrice (indicata da una riduzione del flusso coronarico in assenza di un effetto sui vasi epicardici) a stimoli vasoattivi (per es., ergonovina, iperventilazione).

Il metodo invasivo oggi più utilizzato per la valutazione della funzione microvascolare coronarica è il Doppler intravascolare coronarico. Come tutte le metodiche invasive, tuttavia, esso è indaginoso, costoso e non del tutto esente da rischi procedurali, per cui non appare adatto per un impiego routinario o su vasta scala.

D'altro canto, sono oggi disponibili diverse metodiche non invasive che permettono di valutare in modo sufficientemente affidabile la funzione microvascolare coronarica senza esporre il paziente a rischi procedurali significativi.

L'eco-color Doppler transtoracico è, tra queste, la metodica meno costosa e più facile da ottenere, soprattutto per valutazioni seriate³. Con questa metodica viene misurata la velocità intracoronarica del flusso di base e dopo somministrazione di stimoli vasodilatatori. In particolare, la riserva di flusso coronarico, che dovrebbe esprimere la massima capacità di vasodilatazione del microcircolo coronarico, viene stimata di solito valutando la risposta all'adenosina (o, in alternativa al dipiridamolo). Un rapporto tra la velocità di flusso durante infusione EV del farmaco e quella basale inferiore a 2.0 è considerato diagnostico di una DMVC. Un limite della metodica è che lo studio può essere effettuato principalmente sulla sola arteria discendente anteriore sinistra, in quanto le arterie coronarie destra e circonflessa possono essere meno facilmente visualizzabili; inoltre, in alcuni pazienti la finestra ecografica non è ottimale per una valutazione affidabile del flusso coronarico.

Metodiche non invasive che appaiono molto affidabili per la valutazione del flusso coronarico, e quindi del microcircolo, sono la risonanza magnetica cardiovascolare²⁷ e la tomografia cardiaca ad emissione di positroni (PET)²⁸. Tuttavia, sono anch'esse indaginose e costose, oltre che di limitata diffusione, per cui sono attualmente più adatte ed utilizzate a scopo di ricerca che per una valutazione della funzione microvascolare nella pratica clinica.

PROGNOSI

La prognosi dei pazienti con AMV è in genere eccellente. Tutti gli studi su questi pazienti hanno, infatti, riportato un'incidenza di eventi non superiore a quella riscontrabile nella popolazione generale^{22,23}.

Tuttavia, il 20-30% dei pazienti presenta un peggioramento progressivo della sintomatologia, legato verosimilmente ad un peggioramento della disfunzione del microcircolo e/o a una progressione dell'alterazione nocicettiva, che è spesso presente in questi pazienti ed aumenta la percezione dolorifica di stimoli ischemici anche lievi².

TERAPIA

L'obiettivo primario del trattamento dei pazienti con AMV è il controllo della sintomatologia anginoso. La terapia è tuttora empirica, a causa delle limitate conoscenze sulla patogenesi della sindrome e dell'esiguità degli studi a riguardo. La risposta sintomatologica ai vari farmaci è altamente variabile e imprevedibile. Il trattamento deve perciò essere individualizzato e richiede un'interazione ottimale tra medico e paziente.

I farmaci anti-ischemici tradizionali sono quelli di prima scelta, ma spesso non sono sufficientemente efficaci. Alcuni studi hanno riportato un beneficio maggiore sui sintomi dei beta-bloccanti rispetto ai calcio-antagonisti, per cui essi potrebbero essere testati per primi, soprattutto se vi è evidenza di un aumentato tono adrenergico (p. es., elevata frequenza cardiaca di base e/o durante test da sforzo)^{3,29}.

I calcio-antagonisti non diidropiridinici (verapamil, diltiazem), tuttavia, possono essere utilizzati come prima scelta soprattutto quando l'angina da sforzo presenta una soglia molto variabile. D'altro canto, i calcio-antagonisti diidropiridinici sono preferibilmente somministrati in associazione ai beta-bloccanti, in caso di insuccesso della monoterapia.

La nitroglicerina o l'isosorbide dinitrato per via sublinguale possono essere utilizzati per trattare gli attacchi anginosi, ma in circa la metà dei casi la loro efficacia è relativa^{22,23}. Esistono pochi dati, d'altro canto, sull'uso cronico dei nitrati, ma un certo numero di pazienti riporta un miglioramento dei sintomi con la loro somministrazione.

Per i pazienti che continuano ad essere sintomatici nonostante una terapia anti-ischemica classica ottimale (con associazione di due o di tutte e tre le classi di farmaci), sono state proposte diverse altre classi di farmaci, che possono agire migliorando la funzione microvascolare coronarica e/o modulando l'alterazione nocicettiva di questi pazienti. Tra quelli che hanno mostrato un'utilità in almeno alcuni pazienti ricordiamo: 1) derivati xantinici (aminofillina, bamifillina), i cui benefici possono essere dovuti ad un effetto di redistribuzione del flusso coronarico a vantaggio delle aree ischemiche^{4,30}; 2) ACE-inibitori, che possono migliorare la funzione microvascolare contrastando gli effetti vasoco-

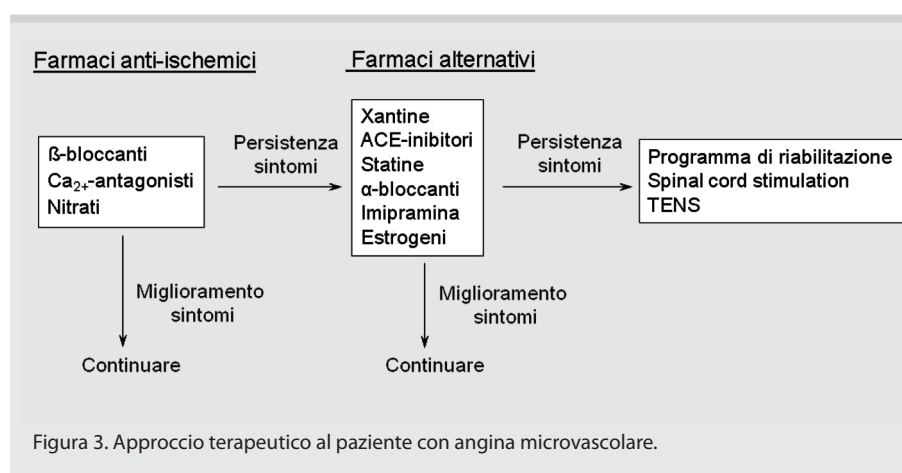


Figura 3. Approccio terapeutico al paziente con angina microvascolare.

strittori e pro-ossidanti mediati dall'angiotensina II³¹; 3) statine, che hanno migliorato gli episodi anginosi in alcuni studi, probabilmente per un loro favorevole effetto sulla funzione endoteliale³²; 4) farmaci alfa-antagonisti, che potrebbero agire riducendo la vasocostrizione alfa-mediata³³; 5) imipramina, che agisce mediando la trasmissione del dolore viscerale³⁴; 6) estrogeni, nelle donne (soprattutto in pre-menopausa o in fase menopausale)¹⁷.

Nei casi di AMV refrattaria alla terapia farmacologica, noi abbiamo dimostrato un miglioramento dei sintomi e della qualità di vita con la stimolazione elettrica spinale, la quale può agire sia attraverso un effetto di modulazione del segnale nocicettivo sia con effetti anti-ischemici mediati dalla regolazione della funzione nervosa autonoma³⁵.

Uno schema dell'approccio terapeutico ai pazienti con AMV stabile è riassunto nella figura 3.

Angina microvascolare primaria instabile

Possiamo definire AMV instabile una sintomatologia anginoso ad esordio acuto, per lo più a riposo, o caratterizzata da un aggravamento significativo di un quadro anginoso preesistente, tale da simulare una sindrome coronarica acuta (SCA) che sia dovuta ad una alterazione del flusso coronarico causata da una DMVC.

L'AMV instabile dovrebbe essere presa in considerazione in tutti i pazienti che, giungendo all'osservazione per una sospetta SCA, presentano arterie coronarie normali all'angiografia³. Questi pazienti formano il 5-10% di quelli arruolati nei pazienti trial clinici di pazienti con SCA senza soprasslivellamento del tratto ST³⁶. In questo gruppo di pazienti le cause della sintomatologia acuta sono verosimilmente eterogenee e spesso rimangono, comunque, non chiarite.

Tuttavia, l'alterazione funzionale, quando responsabile di una SCA, dovrebbe consistere principalmente in una vasocostrizione sufficientemente intensa dei vasi di resistenza coronarici, mentre la funzione vasodilatatrice potrebbe non necessariamente essere compromessa³⁷.

La possibilità di una DMVC come causa di una SCA in pazienti con arterie coronarie normali ha ricevuto sinora poca attenzione, per cui le cause dell'alterazione microvascolare non sono chiare. Il quadro clinico, in ogni caso, può risultare da un aumento significativo transitorio di mediatori neuroormonali ad azione vasocostrittrice e/o dallo sviluppo di una maggiore sensibilità del microcircolo coronarico a stimoli vasocostrittori³.

DIAGNOSI

La presenza di ischemia miocardica in pazienti che si presentano con dolore toracico acuto, sufficientemente tipico da suggerire un'origine cardiaca ischemica, ma che mostrano arterie coronarie angiograficamente indenni, è indicata dal riscontro di alterazioni ECG transitorie compatibili con ischemia e, in un gruppo di pazienti, dal rialzo degli indici di necrosi miocardica (troponine in primo luogo).

È importante escludere cause ischemiche non microvascolari, come il vasospasmo epicardico e la trombosi intracoronarica transitoria, ma anche cause cardiache non ischemiche (miocarditi, pericarditi, in primo luogo).

La diagnosi di angina microvascolare dovrebbe essere poi posta possibilmente mediante documentazione della DMVC. In alcuni pazienti la diagnosi di un'aumentata vasocostrizione microvascolare coronarica è suggerita dal rilievo di slow flow alla coronarografia³.

Come nel caso dell'AMV stabile, la documentazione la si può ottenere con test di valutazione della funzione vasodilatatrice microvascolare coronarica. Tuttavia, la funzione vasodilatatrice microvascolare potrebbe non essere alterata, mentre potrebbe risultare più produttivo saggiare, sulla base di quanto detto, la risposta del flusso coronarico a stimoli vasocostrittori. L'uso di tecniche non invasive in questo caso, tuttavia, non è ottimale, in quanto non consente di escludere una partecipazione significativa dei vasi epicardici alla vasocostrizione, per cui, al fine di una diagnosi di certezza, i test andrebbero eseguiti durante studio angiografico invasivo.

I test utilizzabili a questo scopo comprendono principalmente l'acetilcolina intracoronarica e l'ergonovina (sistemica o intracoronarica).

PROGNOSI

Recenti revisioni dei trial clinici su pazienti con SCA-NSTEMI hanno evidenziato come il sottogruppo di pazienti che mostra arterie coronarie normali all'angiografia ha una prognosi migliore rispetto a quella dei pazienti con documentazione di lesioni coronariche; tuttavia essi presentano, a un anno, un'incidenza di infarto miocardico e/o di morte dell'1,2% e una ricorrenza di angina instabile dell'8,4%³⁶.

Come detto in precedenza, tuttavia, questi pazienti costituiscono un gruppo eterogeneo e rimane quindi da stabilire quale sia la prognosi dei pazienti nei quali la SCA sia effettivamente dovuta a DMVC. Per esempio, in uno piccolo studio prospettico, che ha comparato il decorso clinico di 41 soggetti con quadro di AMV stabile e di 41 con quadro di AMV instabile alla presentazione, non sono emerse differenze significative in termini di eventi cardiaci maggiori ad un follow-up medio di 36 mesi, la prognosi risultando eccellente in entrambi i gruppi, con una minore ricidiva di angina nel gruppo instabile³⁸.

Beltrame et al.³⁹, d'altro canto, hanno dimostrato come la maggior parte dei pazienti con SCA, arterie coronarie normali e slow flow alla coronarografia andava incontro a frequenti riospedalizzazioni per ricorrenza di angina.

TERAPIA

Al momento è possibile solo avanzare alcune ipotesi terapeutiche, basate sui potenziali meccanismi patogenetici, delle forme di AMV acuta/instabile. È possibile, anzitutto, che la sintomatologia non si ripresenti in alcuni pazienti. D'altro canto, in quelli con ricidiva di angina a riposo il trattamento che risulta come più razionale è quello con vasodilatatori, in primo luogo calcio-antagonisti³.

In un piccolo studio su 10 pazienti con AMV instabile e slow flow coronarico, il calcio-antagonista mibefradil migliorava la funzione microvascolare e la sintomatologia anginosa⁴⁰. È interessante notare che l'uso di nitroglicerina intracoronarica in questo studio non influenzava il flusso coronarico, suggerendo una limitata efficacia dei nitrati in questi pazienti.

Un potenziale farmaco utile in questi pazienti è il fasudil, un inibitore dell'enzima intracellulare rho-chinasi. Questo farmaco, infatti, si è dimostrato in grado di abolire la risposta vasocostrittrice in pazienti con AMV con dolore a riposo.

Altre manifestazioni di disfunzione microvascolare coronarica

Come visto, nelle forme più tipiche e frequenti di AMV, la DMVC coinvolge verosimilmente più spesso aree circoscritte del cuore, determinando quindi un'ischemia miocardica di lieve entità, abitualmente non associata ad alterazioni della contrattilità del ventricolo sinistro.

In alcuni casi, tuttavia, un'intensa e diffusa vasocostrizione o spasmo dei piccoli vasi di resistenza può determinare una ischemia miocardica abbastanza grave da determinare anche alterazioni della funzione ventricolare sinistra.

Dal punto di vista della presentazione clinica vi sono due condizioni in cui questa situazione può verificarsi, l'angina variante microvascolare e la miocardiopatia da stress.³

SPASMO MICROVASCOLARE

In uno studio in pazienti giapponesi con angina a riposo, soprasslivellamento del tratto ST all'ECG indicativo di spasmo coronarico ed arterie coronarie normali all'angiografia, l'infusione intracoronarica di acetilcolina riproduceva il sintomo e l'alterazione ECG in assenza di spasmo epicardico, suggerendo la presenza di uno spasmo dei piccoli vasi coronarici⁴¹. In questi pazienti la somministrazione del fasudil preveniva l'effetto dell'acetilcolina, proponendo l'ipotesi che questo farmaco potrebbe essere utile nel trattamento di tale rara condizione⁴².

MIOCARDIOPATIA DA STRESS

La miocardiopatia da stress, più comunemente nota come sindrome di takotsubo o "apical ballooning syndrom", è, come dice il termine, abitualmente scatenata da un intenso stress emotivo o anche fisico.

I pazienti sono generalmente donne e la sindrome si manifesta con i caratteri di una SCA, con alterazioni elettrocardiografiche in genere marcate, che vanno da onde T negative a soprasslivellamento anche marcato del tratto ST e sviluppo di onde Q, che simulano un infarto miocardico acuto. L'ecocardiogramma mostra una caratteristica: grave disfunzione ventricolare sinistra, che coinvolge più tipicamente l'apice e i segmenti medio-ventricolari. Gli indici di miocardioneccrosi, tuttavia, mostrano solo un lieve incremento. La prognosi della miocardiopatia da stress è buona, perché i sintomi in genere migliorano in pochi giorni dall'esordio e la disfunzione ventricolare e le anomalie ECG regrediscono nel giro di qualche settimana.

Dalla presentazione clinica appare chiaro il ruolo di un'intensa attivazione adrenergica nella patogenesi della sindrome, che può determinare un danno miocardico diretto, come suggerito anche da alcuni reperti biotipici. Tuttavia, l'attivazione adrenergica può determinare anche un'intensa vasocostrizione del microcircolo coronarico⁴³, che, se grave e prolungata, può causare ischemia grave e stunning miocardico, contribuendo così al quadro clinico.

Lo studio della funzione microvascolare in questi pazienti ha confermato, infatti, la presenza di una compromissione della funzione vasodilatatrice coronarica⁴⁴, che migliora parallelamente al quadro clinico. È stato anche evidenziato come l'adenosina in acuto può migliorare il flusso, con miglioramento transitorio della cinetica regionale, avvalorando la presenza di un'intensa vasocostrizione alla base della sindrome.

Conclusioni

Negli ultimi 30 anni numerosi studi hanno confermato che la DMVC può causare ischemia miocardica e può manifestarsi con diverse presentazioni cliniche. Più comunemente, la DMVC può dare origine ad un quadro di angina stabile, in prevalenza da sforzo, una condizione nota più genericamente sinora come sindrome X cardiaca. In alcuni pazienti, tuttavia, essa può esordire in modo acuto simulando una SCA.

La diversa presentazione clinica della AMV verosimilmente rispecchia diversi meccanismi patogenetici. Mentre sinora la diagnosi di AMV è stata basata principalmente sull'esclusione di lesioni coronariche epicardiche, riteniamo che essa debba piuttosto essere identificata dalla documentazione e, possibilmente, dalla caratterizzazione della DMVC. Nella pratica clinica, lo studio della riserva coronarica mediante eco-Doppler transtoracico rappresenta la metodica di primo livello per la valutazione della funzione vasodilatatrice del microcircolo coronarico, sebbene in pazienti selezionati possano essere utilizzate metodiche più sofisticate.

È interessante notare come le sindromi cliniche riconducibili ad una DMVC abbiano in genere alcune caratteristiche comuni, quali la maggiore incidenza nel sesso femminile e la prognosi favorevole. Questo suggerisce, in tali pazienti, la presenza di fattori protettivi nei confronti dello sviluppo di malattia coronarica aterosclerotica, come indicato dalla documentazione di una ridotta reattività piastrinica in risposta a stress fisici e mentali in pazienti con AMV, rispetto sia a pazienti con CAD, sia a soggetti sani⁴⁵.

D'altro canto, la terapia di questi pazienti è a volte insufficiente a controllare i sintomi e, quindi, molti sforzi dovranno essere diretti a stabilire le cause della DMVC per individuare trattamenti soddisfacenti a garantire una sufficiente qualità di vita.

Bibliografia

1. Cannon RO, Epstein SE. "Microvascular angina" as a cause of chest pain with angiographically normal coronary arteries. *Am J Cardiol* 1988; 61: 1338-43.
2. Lanza GA. Cardiac syndrome X: a critical overview and future perspectives. *Heart* 2007; 93: 159-166.
3. Lanza GA, Crea F. Primary coronary microvascular dysfunction: clinical presentation, pathophysiology, and management. *Circulation* 2010; 121: 2317-25.
4. Maseri A, Crea F, Kaski JC, Crake T. Mechanism of angina pectoris in syndrome X. *J Am Coll Cardiol* 1991; 17: 499-506.
5. Opherck D, Zebe H, Weihe E, et al. Reduced coronary dilator capacity and ultrastructural changes of the myocardium in patients with angina pectoris but normal coronary arteriograms. *Circulation* 1981; 63: 817-25.

6. Richardson PJ, Livesley B, Oram S, Olsen EG, Armstrong P. Angina pectoris with normal coronary arteries: transvenous myocardial biopsy in diagnosis. *Lancet* 1974; 2: 677-80.
7. Motz W, Vogt M, Rabenau O, Scheler S, Luckhoff A, Strauer BE. Evidence of endothelial dysfunction in coronary resistance vessels in patients with angina pectoris and normal coronary angiograms. *Am J Cardiol* 1991; 68: 996-1003.
8. Chauhan A, Mullins PA, Taylor M, Petch MC, Schofield PM. Both endothelium-dependent and endothelium-independent function is impaired in patients with angina pectoris and normal coronary angiograms. *Eur Heart J* 1997; 18: 60-8.
9. Egashira K, Inou T, Hirroka Y, Yanada A, Urabe Y, Takeshita A. Evidence of impaired endothelium-dependent coronary vasodilation in patients with angina pectoris and normal angiograms. *N Engl J Med* 1993; 328: 1659-64.
10. Panting JR, Gatehouse PD, Yang GZ, et al. Abnormal subendocardial perfusion in cardiac syndrome X detected by cardiovascular magnetic resonance imaging. *N Engl J Med* 2002; 346: 1948-53.
11. Chauhan A, Mullins PA, Taylor G, Petch MC, Schofield PM. Effect of hyperventilation and mental stress on coronary blood flow in syndrome X. *Br Heart J* 1993; 69: 516-24.
12. Lanza GA, Lüscher TF, Pasceri V, et al. Effects of atrial pacing on arterial and coronary sinus endothelin-1 levels in syndrome X. *Am J Cardiol* 1999; 84: 1187-91.
13. Fragasso G, Chierchia SL, Arioli F, et al. Coronary slow-flow causing transient myocardial hypoperfusion in patients with cardiac syndrome X: long-term clinical and functional prognosis. *Int J Cardiol* 2009; 137: 137-44.
14. Wessel TR, Arant CB, McGorray SP, et al.; NHLBI Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE). Coronary microvascular reactivity is only partially predicted by atherosclerosis risk factors or coronary artery disease in women evaluated for suspected ischemia: results from the NHLBI Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE). *Clin Cardiol* 2007; 30: 69-74.
15. Lanza GA, Giordano AG, Pristipino C, et al. Abnormal cardiac adrenergic nerve function in patients with syndrome X detected by [¹²³I]meta-iodobenzylguanidine myocardial scintigraphy. *Circulation* 1997; 96: 821-6.
16. Bøtker HE, Møller N, Ovesen P, et al. Insulin resistance in microvascular angina (syndrome X). *Lancet* 1993; 342: 136-40.
17. Kaski JC. Cardiac syndrome X in women: the role of oestrogen deficiency. *Heart* 2006; 92 (suppl 3): 5-9.
18. Greenberg MVA, Grose RM, Neuburger N, Silverman R, Strain JE, Cohen MV. Impaired coronary vasodilator responsiveness as a cause of lactate production during pacing-induced ischemia in patients with angina pectoris and normal coronary arteries. *J Am Coll Cardiol* 1987; 9: 743-51.
19. Buffon A, Rigattieri S, Santini SA, et al. Myocardial ischemia-reperfusion damage after pacing-induced tachycardia in patients with cardiac syndrome X. *Am J Physiol* 2000; 279: H2627-33.
20. Buchthal SD, den Hollander JA, Merz CNB, et al. Abnormal myocardial phosphorus-31 nuclear magnetic resonance spectroscopy in women with chest pain but normal coronary angiograms. *N Engl J Med* 2000; 342: 829-35.
21. Crake T, Canepa-Anson R, Shapiro L, Poole-Wilson PA. Continuous recording of coronary sinus oxygen saturation during atrial pacing in patients with coronary artery disease or with syndrome X. *Br Heart J* 1988; 59: 31-8.
22. Kaski JC, Rosano GMC, Collins P, Nihoyannopoulos P, Maseri A, Poole-Wilson PA. Cardiac syndrome X: clinical characteristics and left ventricular function: long-term follow-up study. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 807-14.
23. Lamendola P, Lanza GA, Spinelli A, et al. Long-term prognosis of patients with cardiac syndrome X. *Int J Cardiol* 2010; 140: 197-9.
24. 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.
25. Panza JA, Laurienzo JM, Curiel RV, et al. Investigation of the mechanism of chest pain in patients with angiographically normal coronary arteries using transesophageal dobutamine stress echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29: 293-301.
26. Infusino F, Lanza GA, Sestito A, Sgueglia GA, Crea F, Maseri A. Combination of variant and microvascular angina. *Clin Cardiol* 2009; 32: E40-5.
27. Lanza GA, Buffon A, Sestito A, et al. Relation between stress-induced myocardial perfusion defects on cardiovascular magnetic resonance and coronary microvascular dysfunction in patients with cardiac syndrome X. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 466-72.
28. Bøtker M, Bøtker HE, Sonne H, Nielsen TT, Czernin J. 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.
29. Lanza GA, Colonna G, Pasceri V, Maseri A. Atenolol versus amlodipine versus isosorbide-5-mononitrate on anginal symptoms in syndrome X. *Am J Cardiol* 1999; 84: 854-6.
30. Emdin M, Picano E, Lattanzi F, L'Abbate A. Improved exercise capacity with acute aminophylline administration in patients with syndrome X. *J Am Coll Cardiol* 1989; 14: 1450-3.
31. Kaski JC, Rosano G, Gavrielides S, Chen L. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibition on exercise-induced angina and ST segment depression in patients with microvascular angina. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23: 652-7.
32. Fabian E, Varga A, Picano E, Vajo Z, Ronaszeki A, Csanady M. Effect of simvastatin on endothelial function in cardiac syndrome X patients. *Am J Cardiol* 2004; 94: 652-5.
33. Bøtker HE, Sonne HS, Schmitz O, Nielsen TT. Effects of doxazosin on exercise-induced angina pectoris, ST-segment depression, and insulin sensitivity in patients with syndrome X. *Am J Cardiol* 1998; 82: 1352-6.
34. Cannon RO, Quyyumi AA, Mincemoyer R, et al. Imipramine in patients with chest pain despite normal coronary angiograms. *N Engl J Med* 1994; 330: 1411-7.
35. Sgueglia GA, Sestito A, Spinelli A, et al. Long-term follow-up of patients with cardiac syndrome X treated by spinal cord stimulation. *Heart* 2007; 93: 591-7.
36. Bugiardini R, Manfrini O, De Ferrari GM. Unanswered questions for management of acute coronary syndrome: risk stratification of patients with minimal disease or normal findings on coronary angiography. *Arch Intern Med* 2006; 166: 1391-5.
37. Beltrame JF, Limaye SB, Wuttke RD, Horowitz JD.

- Coronary hemodynamic and metabolic studies of the coronary slow flow phenomenon. *Am Heart J* 2003; 146: 84-90.
38. Chauhan A, Mullins PA, Thuraisingham SI, Petch MC, Schofield PM. Clinical presentation and functional prognosis in syndrome X. *Br Heart J* 1993; 70: 346-51.
 39. Beltrame JF, Limaye SB, Horowitz JD. The coronary slow flow phenomenon: a new coronary microvascular disorder. *Cardiology* 2002; 97: 197-202.
 40. Beltrame JF, Turner SP, Leslie SL, Solomon P, Freedman SB, Horowitz JD. The angiographic and clinical benefits of mibefradil in the coronary slow flow phenomenon. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 57-62.
 41. Mohri M, Koyanagi M, Egashira K, et al. Angina pectoris caused by coronary microvascular spasm. *Lancet* 1998; 351: 1165-9.
 42. Mohri M, Shimokawa H, Hirakawa Y, Masumoto A, Takeshita A. Rhokinase inhibition with intracoronary fasudil prevents myocardial ischemia in patients with coronary microvascular spasm. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 15-9.
 43. Baumgart D, Heusch G. Neuronal control of coronary blood flow. *Basic Res Cardiol* 1995; 90: 142-59.
 44. Kume T, Akasaka T, Kawamoto T, et al. Relationship between coronary flow reserve and recovery of regional left ventricular dysfunction in patients with tako-tsubo-like transient left ventricular dysfunction. *J Cardiol* 2004; 43: 123-9.
 45. Lanza GA, Sestito A, Iacovella S, et al. Relation between platelet response to exercise and coronary angiographic findings in patients with effort angina. *Circulation* 2003; 107: 1378-82.