

Studio osservazionale Valutazione del flusso coronarico nei pazienti con infarto miocardico acuto senza sopraslivellamento del tratto ST e rilievo angiografico di coronarie normali

Alessandro Carunchio, Roberto Ricci, Pietro Mazzarotto, Alessandro Danesi,
Giorgia Cafèrri, Alessandro Ferraironi, Elena Faina, Vincenzo Ceci

U.O.C. di Cardiologia, Ospedale S. Spirito, Roma

Key words:

Coronary artery;
Coronary blood flow;
Myocardial infarction.

Background. No assessment has been made up today concerning clinical features, coronary artery flow and mid-term prognosis between acute non-ST-elevation myocardial infarction (NSTEMI) patients without epicardial coronary disease and those with epicardial coronary artery stenosis > 50% of at least one vessel.

Methods. We evaluated consecutive NSTEMI patients who had undergone coronary angiography within the first 48 hours of infarction. We examined their age, sex, smoking habits, the incidence of diabetes, dyslipidemia, hypertension, and left ventricular ejection fraction. The coronary blood flow was assessed according to the conventional TIMI flow grade and with the TIMI frame count (TFC).

Results. From October 1, 2001 to December 31, 2003, 50 patients out of 996 with NSTEMI (20 males, 30 females, mean age 60 ± 13 years), showed normal coronary arteries (5%). This subset of patients was compared with 50 NSTEMI patients with coronary stenosis. Patients of the first group were younger and more frequently female with respect to NSTEMI patients with coronary stenosis. The differences between the two groups with respect to diabetes, hypertension, dyslipidemia incidence and ejection fraction (52 vs 47%) were not statistically significant. With the corrected TFC (cTFC) method we found a slow flow in at least one coronary vessel in a high percentage of NSTEMI patients with normal coronary arteries. When we compared normal vessels between the two groups, we found a higher cTFC in NSTEMI patients with normal coronary arteries than in NSTEMI patients with coronary stenosis. After a 16 ± 8 months of follow-up we observed 8 events in the normal vessel group and 10 in the coronary stenosis group ($p = NS$).

Conclusions. The possible hypothesis of microvessel dysfunction as a pathogenesis of a slow flow in NSTEMI patients with normal coronary arteries is strong. Further studies are warranted to investigate microvessel disease and characteristics and possible causes of abnormalities. A larger perspective study with a longer follow-up is needed as well to evaluate the prognosis in this subset of patients.

(Ital Heart J Suppl 2005; 6 (4): 205-213)

© 2005 CEPI Srl

Ricevuto il 20 dicembre
2004; nuova stesura il 30
marzo 2005; accettato il
31 marzo 2005.

Per la corrispondenza:

Dr. Alessandro Carunchio

Via Conca D'Oro, 146
00141 Roma

E-mail:
dracar@virgilio.it

Introduzione

Sebbene l'infarto miocardico acuto con sopraslivellamento del tratto ST sia generalmente associato con una malattia ostruttiva di almeno un'arteria coronarica, sono stati angiograficamente documentati infarti del miocardio con arterie coronariche epicardiche normali¹⁻⁹. La frequenza di infarto del miocardio con angiografia coronarica normale è bassa, approssimativamente del 3%, ma varia con l'età con una più alta incidenza nei soggetti più giovani^{6,10,11}.

Per spiegare la presenza di infarti con coronarie normali sono stati ipotizzati vari meccanismi¹² come lo spasmo coronarico¹³⁻¹⁵, i disordini coagulativi congeniti o acquisiti come la presenza del fattore V di Leiden¹⁶⁻²¹,

l'embolizzazione da trombosi su placca minima²², la disfunzione diastolica come fattore determinante per una alterazione della capacità di vasodilatazione del microcircolo coronarico²³, ed infine un tono del microcircolo coronarico a riposo cronicamente elevato²⁴. Sono presenti, inoltre, alcune segnalazioni di infarti a coronarie "sane" in pazienti in alcune condizioni tossiche^{25,26}, con elevati livelli di insulina, glucosio e lipidi come nella sindrome X metabolica²⁷ o in pazienti con abuso di cocaina^{28,29}. In quest'ultimo gruppo di pazienti, anche in assenza di infarto acuto o recente o di significativa coronaropatia epicardica o spasmo, è stata rilevata una marcata riduzione della velocità di flusso ematico intracoronarico come segno di incrementata resistenza microvascolare³⁰.

Nell'infarto miocardico acuto senza sopraslivellamento del tratto ST (NSTEMI), non vi sono dati relativi all'incidenza di coronarie epicardiche angiograficamente esenti da lesioni ed alle caratteristiche del flusso coronarico nei pazienti con e senza stenosi coronariche significative. Scopo del presente studio è stato quello di valutare le caratteristiche cliniche e la velocità di flusso coronarico nei pazienti con NSTEMI e coronarie epicardiche esenti da lesioni rispetto a pazienti con NSTEMI e lesioni coronariche angiograficamente significative.

Materiali e metodi

Popolazione. Venivano valutati pazienti consecutivi ammessi in unità coronarica con diagnosi di NSTEMI individuati sulla base della presenza di incremento della troponina I > 1 g/dl associato ad incremento della creatininasemia-MB massa rispetto al valore normale (> 10 g/dl) con dolore toracico e/o alterazioni elettrocardiografiche indicative di ischemia miocardica acuta (sottoslivellamento del tratto ST > 0.5 mm; onde T negative > 4 mV in almeno 3 derivazioni contigue). Questi pazienti, come raccomandato dalle linee guida dell'European Society of Cardiology per il trattamento delle sindromi coronariche acute senza sopraslivellamento del tratto ST³¹, venivano sottoposti, entro 48 ore dall'ingresso in unità di terapia intensiva coronarica (UTIC), ad esame angiografico con esclusione dei pazienti con comorbilità importante (anemia, insufficienza respiratoria acuta, insufficienza renale acuta, neoplasie in stadi avanzati), età > 90 anni e i pazienti che non rilasciavano il consenso informato all'esecuzione della coronarografia. I farmaci inibitori delle glicoproteine IIb/IIIa venivano somministrati, come da nostro protocollo interno, ai pazienti con TIMI risk score³² ≥ 4 o in caso di crisi anginose recidivanti³³⁻³⁵. Venivano arruolati nello studio, previo consenso informato all'uso dei dati ed al successivo follow-up telefonico e/o ambulatoriale, i pazienti di età compresa tra 18 e 80 anni, con NSTEMI e coronarie angiograficamente normali definite come vasi epicardici a contorni lisci senza stenosi (anche non significative) localizzate all'angiografia ed un pari numero di pazienti consecutivi con NSTEMI e stenosi coronarica definita come riduzione del diametro > 50% di almeno un vaso coronarico epicardico maggiore, misurata mediante analisi quantitativa coronarografica. Venivano esclusi dallo studio i pazienti con malattia ectasica o con dilatazione aneurismatica delle coronarie in quanto queste alterazioni possono determinare un rallentamento del flusso coronarico indipendente da altre cause. Nel periodo dal 1 ottobre 2001 al 31 dicembre 2003, su un totale di 996 coronarografie eseguite per NSTEMI sono stati individuati 50 pazienti (5%) (20 uomini e 30 donne, età media 60 ± 13 anni, range 42-81 anni) che presentavano arterie coronariche angiograficamente normali definite

come vasi epicardici a contorni lisci senza stenosi localizzate anche non significative (< 50%) all'angiografia effettuata entro 48 ore dall'ingresso in UTIC (media 31 ± 9 ore). Tale gruppo di pazienti è stato confrontato con quello costituito dai primi 50 pazienti consecutivi ricoverati, a partire dal 1 ottobre 2001, per NSTEMI, ma che presentavano una riduzione del diametro endoluminale > 50% (dall'analisi quantitativa coronarografica) in almeno un vaso coronarico epicardico maggiore all'angiografia eseguita anch'essa entro 48 ore dall'ingresso in UTIC (media 30 ± 8 ore). In questo gruppo la media del numero di coronarie con lesioni > 50% era di 1.4 ± 1.9 stenosi per paziente e nel 24% dei vasi esaminati erano presenti lesioni multiple < 50% in una stessa coronaria.

Dei pazienti arruolati veniva presa in considerazione età, sesso, fumo di sigaretta, presenza di diabete, dislipidemia ed ipertensione arteriosa, il TIMI risk score³², la terapia farmacologica somministrata in UTIC, la frazione di eiezione angiografica, lo spessore delle pareti con metodica ecocardiografica e gli interventi di rivascolarizzazione.

Valutazione del flusso coronarico. Il grado di flusso TIMI era valutato nel nostro laboratorio di angiografia secondo lo schema convenzionale di classificazione del grado di flusso TIMI³⁶⁻³⁸. In particolare era valutata la percentuale di pazienti con flusso TIMI 2. Per ovviare al problema dell'elevata variabilità intraosservatore di questa valutazione qualitativa, abbiamo valutato il flusso coronarico anche con il TIMI frame count (TFC), indice di flusso ematico coronarico maggiormente obiettivo che esprime il numero di frame richiesti per opacizzare uno standardizzato punto di riferimento coronarico distale dell'arteria in esame misurato con una conta di frame elettronico in un visore angiografico. Per la definizione del primo ed ultimo frame usato per il TFC abbiamo utilizzato i criteri proposti da Gibson et al.³⁹ (Fig. 1). Una conta di frame di 100 (99° percentile di un vaso pervio) era considerata come espressione di vaso occluso³⁹. Il valore del TFC è stato corretto (cTFC) sulla base della velocità di 30 frame/s con la formula (TFC/30)/(60 s/frequenza cardiaca). Il calcolo della frazione di cicli cardiaci richiesti per opacizzare l'arteria in esame normalizza il valore per la frequenza cardiaca. Inoltre, considerata la maggiore lunghezza della coronaria discendente anteriore rispetto alle altre, abbiamo usato il fattore di correzione per l'interventricolare anteriore come proposto da Gibson et al.³⁹. Sulla base di questo fattore di correzione il valore assoluto di TFC ottenuto con la conta di frame per la coronaria discendente anteriore è stato diviso per 1.7.

Il grado di flusso TIMI ed il cTFC sono stati calcolati per ognuno dei tre vasi principali sia nel gruppo di pazienti con lesioni coronariche angiografiche che in quello con coronarie angiograficamente normali. Veniva eseguito un confronto tra i due gruppi per ciascun vaso principale ed il cTFC globale, ed un confronto per

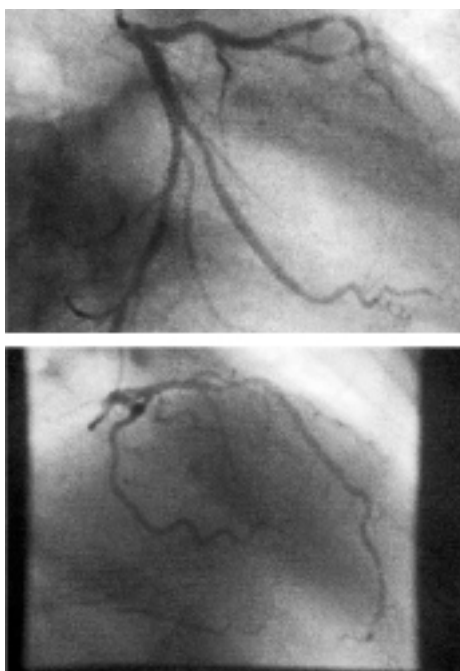


Figura 1. Punti di repere per la conta dei frame: numero di cineframe richiesti perché il contrasto raggiunga un punto di repere. Per l'arteria discendente anteriore di sinistra è il punto di biforcazione all'apice.

il cTFC tra vasi non stenotici. È da segnalare che il grado di flusso TIMI 2 corrisponde ad un cTFC > 23 frame (cTFC < 23 = TIMI 3 = flusso normale) e che tra i due metodi di valutazione vi è dunque una correlazione stretta.

Per ridurre l'effetto della reattività dei vasi coronarici al contrasto e al catetere, in ogni paziente è stata eseguita una sequenza standard di acquisizione delle immagini angiografiche: coronaria sinistra proiezione obliqua anteriore sinistra (OAS) 45° - caudata 30° → OAS 50° - craniata 30° → proiezione obliqua anteriore destra (OAD) 20° - craniata 30-40°, preceduta da iniezione intracoronarica di nitrato (10 mg) OAD 30° → OAD 30° - caudata 30°; coronaria destra OAS 60° preceduta da iniezione intracoronarica di nitrato (10 mg) OAS 30° - craniata 30° → OAD 30°. Il calcolo del cTFC veniva effettuato per la discendente anteriore dalla proiezione OAD 20° - craniata 30-40°, per la circonflessa dalla proiezione OAD 30° - caudata 30° e per la coronaria destra dalla proiezione OAS 30° - craniata 30°. La ventricolografia era eseguita in ogni paziente al termine dell'acquisizione delle immagini angiografiche. Tutti i pazienti arruolati sono stati seguiti nel tempo con un follow-up ambulatoriale a 1 mese, a 6 mesi e ad 1 anno come da protocollo interno per tutti gli infarti dimessi dal nostro reparto e, ove non disponibile, con un follow-up telefonico. Al follow-up sono stati presi in considerazione gli eventi quali mortalità totale, recidiva di infarto non fatale, angina pectoris che ha richiesto ospedalizzazione, procedure di rivascolarizzazione eseguite in seguito all'evento acuto e non programmate alla dimissione.

Analisi statistica. Tutte le variabili continue erano espresse come media ± DS. Il confronto tra variabili dicotomiche e continue è stato effettuato utilizzando, rispettivamente, il test del χ^2 (con correzione di Yates) ed il test t di Student per dati non appaiati. È stato calcolato l'intervallo di confidenza per ciascun dato relativo. Il livello minimo di significatività accettata era $p < 0.05$.

Risultati

Caratteristiche clinico-strumentali. Le caratteristiche clinico-strumentali della popolazione studiata sono riportate nella tabella I. I pazienti con NSTEMI e coronarie normali sono risultati più giovani, con maggiore percentuale di dislipidemicici e di fumatori attivi ed in maggior numero di sesso femminile rispetto al gruppo di pazienti con NSTEMI e coronarie stenotiche. Non si è invece evidenziata differenza significativa tra i due gruppi per incidenza di diabete ed ipertensione arteriosa. Non vi era, inoltre, differenza significativa tra i due gruppi per quanto riguarda lo spessore del setto e della parete posteriore valutato con metodica ecocardiografica M-mode dall'asse lungo parasternale, mentre vi era differenza significativa per quanto riguarda la frazione di eiezione angiografica (52 vs 47%).

Per quanto riguarda le caratteristiche relative all'infarto, questi pazienti presentavano un picco di troponina I medio di 13.9 ng/dl nel NSTEMI e nelle coronarie normali e di 49.5 ng/dl nel NSTEMI con stenosi coronarica, evidenziando una necrosi più estesa in questo secondo gruppo di pazienti. Inoltre, il gruppo con stenosi coronarica presentava un TIMI risk score maggiore con un conseguente maggiore impiego degli inibitori delle glicoproteine IIb/IIIa (36 vs 20%, $p = NS$). Inoltre, in questo gruppo, vi era maggior impiego di nitrati e.v. ed eparina non frazionata rispetto ai pazienti NSTEMI con coronarie normali, nei quali vi era maggior impiego di eparina a basso peso molecolare. Ad eccezione di queste, non vi erano differenze significative nell'impiego degli altri farmaci tra i due gruppi (Tab. II).

I pazienti con stenosi coronarica presentavano da uno a tre vasi stenotici con una media di 1.4 ± 1.9 stenosi per paziente. Il 24% dei vasi esaminati presentava lesioni subcritiche multiple come espressione di vasi diffusamente malati. Per quanto riguarda le procedure di rivascolarizzazione, la maggior parte dei pazienti con stenosi coronarica è stata sottoposta a rivascolarizzazione coronarica con una piccola percentuale di pazienti indirizzata a terapia medica per l'anatomia coronarica non favorevole, e 3 pazienti che hanno rifiutato l'intervento per l'elevato rischio operatorio connesso alle condizioni cliniche generali (Tab. II).

Flusso coronarico. Le caratteristiche del flusso coronarico valutato con il grado di flusso TIMI e con il cTFC sono riportate nella tabella III. I pazienti con

Tabella I. Caratteristiche cliniche dei pazienti arruolati con infarto miocardico acuto senza soprasslivellamento del tratto ST (NSTEMI) e coronarie normali confrontate con quelle di pazienti con NSTEMI e stenosi coronarica.

	NSTEMI coronarie normali (n=50)	NSTEMI stenosi coronarica (n=50)	p
Età (anni)	60 ± 13	67 ± 13	0.008
Sesso femminile	30 (60%)	16 (32%)	0.009
Fumo di sigaretta	23 (46%)	16 (32%)	0.027
Diabete	11 (22%)	14 (28%)	0.64
Ipertensione	33 (66%)	25 (50%)	0.15
Dislipidemia	25 (50%)	36 (72%)	0.04
Spessore del setto interventricolare	10.2 ± 1.66	9.8 ± 1.54	0.215
Spessore della parete posteriore	9.7 ± 1.5	9.4 ± 1.9	0.38
Frazione di eiezione (%)	52.1 ± 9.8	47.1 ± 6.9	0.004
TIMI risk score			
Medio	2.89 ± 1.8	3.6 ± 2.2	0.080
> 4	10 (20%)	18 (36%)	0.119
CK-MB massa (ng/dl)	22.35 ± 27.54	54.6 ± 68.2	0.003
Troponina I (ng/dl)	13.92 ± 17.86	49.5 ± 62.2	0.000
Numero vasi stenotici per paziente	0	1.4 ± 1.96	
Percentuale di vasi con lesioni multiple < 50%	0	24	

CK = creatin chinasi; TIMI = Thrombolysis in Myocardial Infarction.

Tabella II. Trattamento farmacologico ed interventistico dei pazienti arruolati con infarto miocardico acuto senza soprasslivellamento del tratto ST (NSTEMI) e coronarie normali confrontato con quello di pazienti con NSTEMI e stenosi coronarica.

	NSTEMI coronarie normali (n=50)	NSTEMI stenosi coronarica (n=50)	p
UTIC - precoronarografia			
Nitrat e.v. in fase acuta	21 (42%)	32 (64%)	0.045
Betabloccanti	39 (78%)	40 (80%)	1
Aspirina	47 (94%)	46 (92%)	1
Tienopiridine	49 (98%)	48 (96%)	1
Inibitori GP IIb/IIIa	10 (20%)	18 (36%)	0.119
Eparina non frazionata	12 (24%)	30 (60%)	0.000
Eparina basso peso molecolare	35 (70%)	19 (38%)	0.000
ACE-inibitori	43 (86%)	42 (84%)	1
Terapia di rivascularizzazione		42 (84%)	
Angioplastica coronarica		36 (72%)	
CABG		6 (12%)	
Terapia medica	50 (100%)	5 (10%)	
Rifiuto intervento		3 (6%)	

CABG = bypass aortocoronarico; GP = glicoproteina; UTIC = unità di terapia intensiva coronarica.

Tabella III. Caratteristiche angiografiche dei pazienti arruolati con infarto miocardico acuto senza soprasslivellamento del tratto ST (NSTEMI) e coronarie normali confrontate con quelle di pazienti con NSTEMI e stenosi coronarica.

	NSTEMI coronarie normali (n=50)	NSTEMI stenosi coronarica (n=50)	p
TIMI 2 (cTFC > 23) in > 1 vaso	37 (74%)	23 (46%)	0.011
cTFC DA	25.8 ± 9	18.3 ± 6	0.000
cTFC Cx	28.8 ± 13.9	20.6 ± 6	0.000
cTFC CD	23.43 ± 6.6	18.7 ± 6	0.000
cTFC globale	25.3 ± 10	19.2 ± 6	0.000
cTFC vasi non stenotici	25.3 ± 10	17.9 ± 5	0.000

CD = coronaria destra; cTFC = TIMI frame count corretto; Cx = arteria circonflessa; DA = coronaria discendente anteriore; TIMI = Thrombolysis In Myocardial Infarction.

NSTEMI e coronarie normali hanno presentato un'incidenza significativamente maggiore di flusso TIMI 2 ovvero un flusso che richiede tre o più battiti per opacizzare i vasi distali⁴⁰, e che corrisponde ad un cTFC > 23, in almeno un vaso coronarico rispetto ai pazienti con NSTEMI e stenosi coronariche significative ($p = 0.01$). Per ciascuno dei tre vasi principali è stata riscontrata un'incidenza significativamente maggiore di flusso TIMI 2. Un cTFC significativamente maggiore nel gruppo con NSTEMI e coronarie normali, rispetto ai pazienti con NSTEMI e stenosi coronariche significative, è stato riscontrato anche quando il cTFC è stato valutato globalmente, come valore medio tra vasi principali e quando è stato effettuato un confronto solamente tra vasi non stenotici.

Valutazione clinica a distanza. Dopo 16 ± 8 mesi di follow-up si sono rilevati 18 eventi, 8 (16%) nel gruppo con coronarie normali (2 casi di morte e 6 recidive di angina) e 10 (20%) nel gruppo con stenosi coronarica (2 casi di morte, 6 recidive di angina e 2 rivascolizzazioni) (16 vs 20%, $p = NS$).

Discussione

Incidenza di coronarie normali nell'infarto miocardico acuto senza soprasslivellamento del tratto ST. Il primo dato interessante emerso dalla nostra casistica relativa a pazienti con NSTEMI, individuati secondo i criteri classici di dolore e/o alterazioni elettrocardiografiche e sulla base non solo dell'incremento della troponina I, ma anche di creatinichinasi-MB massa, riguarda l'incidenza del 5% di pazienti con coronarie epicardiche angiograficamente normali, definite come vasi lisci in assenza di stenosi anche non significative. Tale percentuale è di poco superiore a quella del 3%, presente in letteratura⁶, per i pazienti affetti da infarto con soprasslivellamento del tratto ST.

Fenomeno del flusso lento coronarico. Il dato più interessante emerso dal nostro studio è stato quello di avere evidenziato che, in pazienti con NSTEMI e coronarie normali, vi è un'incidenza di flusso TIMI 2 in almeno un vaso epicardico, del 74% rispetto al 46% dei NSTEMI con stenosi significative. In accordo con questo dato, con la metodica del cTFC, si è evidenziato che, in pazienti con NSTEMI e coronarie normali, rispetto a NSTEMI e stenosi coronarica, anche confrontando il flusso tra vasi angiograficamente normali si evidenziava un cTFC superiore e, quindi, una velocità di flusso inferiore. Il cTFC nei vasi non stenotici era in media 25.3 ± 10 nei NSTEMI e nelle coronarie normali rispetto al 17.9 ± 5 nei NSTEMI con lesioni coronariche. Questi dati evidenziano, per quanto a nostra conoscenza, per la prima volta come anche nei pazienti affetti da NSTEMI sia presente un gruppo con vasi angiograficamente normali, ma che presentano il fenome-

no del flusso lento coronarico. In precedenti studi clinici la presenza di flusso lento coronarico era stato evidenziato in sindromi coronariche acute maggiormente rappresentate da angina instabile ed, in pochi casi, da infarto non Q del miocardio. Nava Lopez et al.⁴¹, in uno studio, hanno evidenziato la presenza di flusso lento coronarico in una serie di 23 pazienti di cui 21 con angina instabile e 2 con infarto miocardico acuto. In questi pazienti lo spasmo coronarico era escluso con la somministrazione intracoronarica di ergonovina ed erano escluse anche altre cause come ad esempio la presenza di ponti miocardici.

Nello studio TIMI-III⁴² su 391 pazienti con angina instabile o infarto non Q, sottoposti ad angiografia, il 14% non aveva coronaropatia significativa ed un terzo di questi presentava il fenomeno del flusso lento coronarico. Studi più recenti di Beltrame et al.^{43,44} hanno confrontato le caratteristiche cliniche di pazienti con angina instabile e solo nel 6% con infarto del miocardio, che presentavano coronarie epicardiche normali. Di questi, 47 pazienti consecutivi, presentavano un numero maggiore di battiti necessari per opacizzare il vaso in generale ed in particolare una maggiore incidenza di flusso TIMI 2 con un TFC maggiore per ciascun vaso preso in esame e 47 pazienti consecutivi con flusso coronarico normale. Questi pazienti presentavano flusso lento anche a parità di frequenza cardiaca e valori pressori, ed un diametro maggiore dell'arteria discendente anteriore (1.82 ± 0.4 vs $2.0 \pm 0.4\%$, $p = NS$). In questa casistica i pazienti con flusso lento coronarico presentavano età più giovane, erano più frequentemente di sesso femminile, e fumatori di sigaretta, con anomalie elettrocardiografiche a riposo ed angina instabile con maggiore incidenza di indicazione ad angiografia urgente. Il nostro studio ha preso in esame pazienti, tutti con NSTEMI, che differivano però per presenza o meno di coronarie normali. Nella nostra casistica i pazienti con coronarie normali presentavano una maggiore incidenza di flusso lento coronarico. Le caratteristiche cliniche dei due gruppi differivano in modo simile da quelle dei due gruppi presi in considerazione da Beltrame et al. Nei nostri pazienti il gruppo con cTFC maggiore erano più giovani e presentavano maggiore incidenza di sesso femminile e di fumo di sigaretta. Il gruppo con stenosi coronarica presentava maggiore incidenza di dislipidemia rispetto al gruppo con coronarie sane. Non vi era differenza significativa per incidenza di diabete, ed ipertensione che avrebbero potuto fare ipotizzare una sindrome metabolica o l'ipertensione come causa di ischemia miocardica. Non si ritiene probabile che le modeste differenze, statisticamente significative, osservate nell'impiego in acuto della terapia farmacologica (maggior impiego di nitrati e.v. e di eparina non frazionata nei pazienti con stenosi coronarica e maggior impiego di eparina a basso peso molecolare nei pazienti con coronarie normali), possano aver condizionato i risultati osservati. Allo stesso modo non si ritiene che la modesta prevalenza di impiego di

inibitori delle glicoproteine IIb/IIIa, statisticamente non significativa, mediante l'azione sul microcircolo possa aver condizionato i risultati osservati in quanto una percentuale bassa di pazienti in entrambi i gruppi è stata sottoposta a tale terapia.

I lavori citati in precedenza concludono per l'individuazione di una nuova entità nosologica caratterizzata appunto dal fenomeno del flusso lento coronarico che è risultata associata a significativa morbilità, intesa come incidenza di recidive ischemiche con ricovero, e possibile, anche se bassa, mortalità (una segnalazione di morte improvvisa aritmica). Le possibili spiegazioni date per questo fenomeno sono rappresentate dalla disfunzione dei piccoli vasi⁴⁵ suffragate da studi con biopsia ventricolare destra⁴⁶ e sinistra⁴⁷. In particolare Mangieri et al.⁴⁷ hanno evidenziato all'esame istopatologico con microscopio elettronico un ispessimento della parete vasale con riduzione dell'ampiezza del lume, anomalie mitocondriali e riduzione del contenuto di glicogeno. Veniva inoltre evidenziato come zone di tessuto normale spesso coesistono con zone alterate nello stesso campione in esame. Le anomalie istopatologiche presenti sono suggestive per malattia dei piccoli vasi e possono contribuire ad incrementare la resistenza al flusso. Nel gruppo di pazienti di Mangieri et al. non vi era risposta alla nitroglicerina intracoronarica ma all'infusione e.v. di dipiridamolo che riusciva, in una piccola percentuale di casi, a normalizzare il passaggio del mezzo di contrasto. Questo dato fa supporre che in questi pazienti si possa avere associata una ostruzione funzionale dei piccoli vasi. In effetti un'anomalia strutturale da sola non può spiegare la presentazione di ischemia acuta. Un'addizionale componente dinamico-microvascolare può essere ipotizzata nella patogenesi delle sindromi coronariche acute. Altri lavori hanno evidenziato come potenziali mediatori del vasospasmo del microcircolo potrebbero essere l'endotelina⁴⁸ e/o il neuropeptide Y⁴⁹ come evidenziato in modelli animali con infusione intracoronarica di tali sostanze.

La possibile presenza di aterosclerosi, non rilevabile all'angiografia, è stata evidenziata da alcuni studi⁵⁰, di cui uno recente di Pekdemir et al.⁵¹, che hanno utilizzato, in pazienti con coronarie normali e rilievo di flusso lento coronarico al TFC, lo studio di riserva coronarica frazionale e l'ultrasonografia intracoronarica (IVUS). Ridotti livelli di riserva di flusso frazionale sono stati attribuiti ad incremento di resistenza nelle arterie coronariche epicardiche dovuti a malattia aterosclerotica diffusa evidenziata con IVUS.

Un'ulteriore ipotesi patogenetica è relativa all'ipertrofia ventricolare sinistra nei pazienti ipertesi. Galderisi et al.²³, in un lavoro su pazienti ipertesi e coronarie normali, hanno evidenziato una riduzione della riserva di flusso coronarico nel gruppo di pazienti con indice di massa cardiaca inappropriata, in confronto a quello con indice di massa cardiaca appropriata, concludendo che nei pazienti ipertesi, liberi da stenosi coronarica, la disfunzione diastolica miocardica del ventricolo sinistro

può essere determinante nella capacità di vasodilatazione del microcircolo come marker di ischemia silente che coinvolge la circolazione microvascolare.

Il nostro studio mette in evidenza la presenza, in infarti altrimenti detti "a coronarie epicardiche normali", del fenomeno del flusso lento coronarico. Questo dato deve essere preso in considerazione nelle risposte del laboratorio di emodinamica e segnalato, al momento della dimissione di un paziente, per un più corretto inquadramento diagnostico e terapeutico. Il fenomeno del flusso lento coronarico è secondario a numerose cause anatomiche o funzionali che abbiamo preso in esame dai dati della letteratura, ma che non erano oggetto di studio del nostro lavoro. Sono necessari studi mirati per comprendere la relazione esistente tra NSTEMI e coronarie normali con le alterazioni del microcircolo indirettamente evidenziate con il cTFC ed i fattori patogenetici concomitanti.

Limiti dello studio. Un'importante correlazione poteva essere fatta con la disfunzione diastolica, ma questa non è stata programmata anche tenuto conto che in tutti i pazienti dopo l'infarto è presente un certo grado di disfunzione diastolica.

Lo studio è stato mirato sulle caratteristiche del flusso coronarico con il metodo del cTFC e non ha preso in esame in modo sistematico le alterazioni della coagulazione.

La limitata ampiezza del campione non conferisce sufficiente potere statistico allo studio per poter valutare una differenza di prognosi tra i due gruppi di pazienti e pertanto la prognosi non è stata considerata un endpoint dello studio.

Un limite della metodica utilizzata per lo studio del flusso lento coronarico è dato dalla difficoltà di dirimere tra alterazioni dei vasi epicardici (rigidità aterosclerotica evidenziata con IVUS) da alterazioni del microcircolo per cui potrebbe essere necessario associare le metodiche per poter meglio valutare la patogenesi del flusso lento coronarico.

Infine, il cTFC, sebbene più riproducibile della valutazione qualitativa basata sul grado di flusso TIMI, può essere influenzato da alcuni fattori quali, l'impiego dei nitrati durante angiografia, la frequenza cardiaca e la fase del ciclo cardiaco in cui avviene l'iniezione di contrasto⁵² che, se non distribuiti in modo uniforme tra i due gruppi di pazienti studiati, potrebbero aver condizionato i risultati osservati. Il calibro del catetere impiegato e la pressione di iniezione non sembrano invece condizionare i risultati del cTFC. Comunque, per minimizzare l'influenza dei nitrati e standardizzare il metodo di rilevazione, questi farmaci, come precedentemente descritto, sono stati somministrati prima dell'iniezione di contrasto in ognuna delle due coronarie in tutti i pazienti. Utilizzando un'iniezione manuale di contrasto non è stato possibile sincronizzare l'iniezione di contrasto con una stessa fase del ciclo cardiaco in tutti i pazienti. Non essendo disponibili i dati della fre-

quenza cardiaca, al momento della valutazione del cTFC, non è possibile valutare il suo effetto sui risultati osservati, ma è verosimile che non vi fossero differenze significative tra i due gruppi in quanto tutti i pazienti erano in buon compenso emodinamico ed in terapia medica ottimale.

Nella nostra popolazione non è stato valutato il diametro delle coronarie, ma sono stati esclusi dallo studio i pazienti che presentassero dilatazioni dei vasi proprio per escludere questo fattore come causa di flusso lento coronarico.

In conclusione, il cTFC risulta oltre il limite superiore di normalità in almeno un vaso coronarico in una elevata percentuale di casi nel NSTEMI con coronarie angiograficamente indenni. I valori di cTFC sono significativamente più elevati nel NSTEMI con coronarie epicardiche esenti da lesioni rispetto al NSTEMI con lesioni coronariche significative. Poiché un cTFC elevato, indicativo di un flusso coronarico rallentato rispetto alla norma, è in relazione ad una alterazione del microcircolo, i risultati del nostro studio rafforzano l'ipotesi patogenetica di una disfunzione del microcircolo nel NSTEMI a coronarie normali. Sono necessari ulteriori studi centrati sul microcircolo, sulle sue caratteristiche e sulle cause della sua alterazione. Sono inoltre necessari studi prospettici più ampi e con follow-up più lungo per verificare la prognosi a distanza di questo gruppo di pazienti e per la ricerca di approcci terapeutici validi.

Riassunto

Razionale. Valutare le caratteristiche cliniche e la velocità di flusso coronarico nei pazienti con infarto miocardico acuto senza soprasslivellamento del tratto ST (NSTEMI) e coronarie epicardiche esenti da lesioni rispetto a pazienti con NSTEMI e stenosi di almeno un vaso coronarico epicardico > 50%.

Materiali e metodi. Erano valutati pazienti consecutivi con NSTEMI sottoposti, entro 48 ore dal ricovero, ad esame angiografico. Abbiamo considerato età, sesso, fumo di sigaretta, presenza di diabete, dislipidemia ed ipertensione arteriosa e la frazione di eiezione. Il grado di flusso TIMI era valutato secondo lo schema convenzionale e con il metodo del TIMI frame count (TFC).

Risultati. Dal 1 ottobre 2001 al 31 dicembre 2003, 50 pazienti su 996 affetti da NSTEMI (20 uomini e 30 donne, età media 60 ± 13 anni), presentavano arterie coronariche angiograficamente normali (5%). Le caratteristiche di questi pazienti sono state confrontate con quelle di 50 pazienti con NSTEMI e stenosi coronarica. I pazienti con NSTEMI e coronarie normali erano più giovani ed in prevalenza di sesso femminile rispetto al gruppo di pazienti con NSTEMI e stenosi coronarica. Non vi era differenza significativa tra i due gruppi per

incidenza di diabete, ipertensione arteriosa e dislipidemia. Non vi era differenza per quanto riguarda spessore del setto e parete posteriore, mentre vi era differenza per quanto riguarda la frazione di eiezione (52 vs 47%). Con il metodo del TFC corretto (cTFC) si evidenzia un flusso rallentato in almeno un vaso coronarico in una elevata percentuale di casi nel NSTEMI con coronarie normali. I valori di cTFC sono elevati nel NSTEMI con coronarie normali rispetto al NSTEMI con stenosi coronarica anche nel confronto tra vasi normali. Dopo 16 ± 8 mesi di follow-up si sono rilevati 8 eventi nel gruppo dei pazienti con coronarie normali e 10 nel gruppo dei pazienti con stenosi coronarica ($p = NS$).

Conclusioni. La presenza di un flusso ematico rallentato nei pazienti con NSTEMI e coronarie normali avvalorava l'ipotesi patogenetica di una disfunzione del microcircolo. Sono necessari ulteriori studi centrati sul microcircolo, sulle sue caratteristiche e sulle cause della sua alterazione. Sono inoltre necessari studi prospettici più ampi e con follow-up più lungo per verificare la prognosi in questo gruppo di pazienti.

Parole chiave: Arterie coronariche; Flusso coronarico; Infarto miocardico.

Bibliografia

1. Bruschke AV, Bruyneel KJ, Bloch A, van Herpen G. Acute myocardial infarction without obstructive coronary artery disease demonstrated by selective cinearteriography. *Br Heart J* 1971; 33: 585-94.
2. Da Costa A, Isaaz K, Faure E, Mourot S, Cerisier A, Lamaud M. Clinical characteristics, aetiological factors and long-term prognosis of myocardial infarction with an absolutely normal coronary angiogram: a 3-year follow-up study of 91 patients. *Eur Heart J* 2001; 22: 1459-65.
3. Erlebacher JA. Transmural myocardial infarction with "normal" coronary arteries. *Am Heart J* 1979; 98: 421-30.
4. Lindsay J Jr, Pichard AD. Acute myocardial infarction with normal coronary arteries. *Am J Cardiol* 1984; 54: 902-4.
5. Proudfit WL, Bruschke VG, Sones FM Jr. Clinical course of patients with normal and slightly or moderately abnormal coronary arteriograms: 10-years follow-up of 521 patients. *Circulation* 1980; 62: 712-7.
6. Thompson SI, Vieweg WV, Alpert JS, Hagan AD. Incidence and age distribution of patients with myocardial infarction and normal coronary arteriograms. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1977; 3: 1-9.
7. Raymond R, Lynch J, Underwood D, Leatherman J, Razavi M. Myocardial infarction and normal coronary arteriography: 10 year clinical and risk analysis of 74 patients. *J Am Coll Cardiol* 1988; 11: 471-7.
8. Alpert JS. Myocardial infarction with angiographically normal coronary arteries. *Arch Intern Med* 1994; 154: 265-9.
9. Fournier JA, Sanchez-Gonzalez A, Quero J, et al. Normal angiogram after myocardial infarction in young patients: a prospective clinical-angiographic and long-term follow-up study. *Int J Cardiol* 1997; 60: 281-7.
10. Zimmerman FH, Cameron A, Fisher LD, Ng G. Myocardial infarction in young adults: angiographic characterization, risk factors and prognosis (Coronary Artery Surgery Registry). *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 654-61.

11. Fournier JA, Sanchez A, Quero J, Fernandez-Cortacero JA, Gonzales-Barbero A. Myocardial infarction in men aged 40 years or less: a prospective clinical-angiographic study. *Clin Cardiol* 1996; 19: 631-6.
12. Cheitlin MD, McAllister HA, de Castro CM. Myocardial infarction without atherosclerosis. *JAMA* 1975; 231: 951-8.
13. Gersh BJ, Bassendine MF, Forman R, Walls RS, Beck W. Coronary artery spasm and myocardial infarction in the absence of angiographically demonstrable obstructive coronary disease. *Mayo Clin Proc* 1981; 56: 700-8.
14. Vincent GM, Anderson JL, Marshall HW. Coronary spasm producing coronary thrombosis and myocardial infarction. *N Engl J Med* 1983; 309: 220-3.
15. Conti CR. Myocardial infarction: thoughts about pathogenesis and the role of coronary spasm. *Am Heart J* 1985; 110: 187-93.
16. Da Costa A, Guy JM, Rousset H, et al. Antiphospholipids and the heart. *Arch Mal Coeur Vaiss* 1993; 86: 1256-7.
17. Holm J, Zoller B, Svensson PJ, et al. Myocardial infarction associated with homozygous resistance to activated protein C. *Lancet* 1994; 344: 952-3.
18. Kyriakidis M, Androulakis A, Triposkiadis F, et al. Lack of a thrombotic tendency in patients with acute myocardial infarction and angiographically normal coronary arteries. *Cardiology* 1995; 86: 22-4.
19. Ardissino D, Peyvandi F, Merlini PA, Colombi E, Mannucci PM. Factor V (Arg 506 → Gln) mutation in young survivors of myocardial infarction. *Thromb Haemost* 1996; 75: 701-2.
20. Da Costa A, Tardy-Poncet B, Isaaz K, et al. Prevalence of factor V Leiden (APCR) and other inherited thrombophilias in young patients with myocardial infarction and normal coronary arteries. *Heart* 1998; 80: 338-40.
21. Mansourati J, Da Costa A, Munier S, et al. Prevalence of factor V Leiden in patients with myocardial infarction and normal coronary angiography. *Thromb Haemost* 2000; 83: 822-5.
22. Gonzales M, Hernandez I, Aranda JM, Linares E, Cortes F, Contron G. Acute myocardial infarction due to intracoronary occlusion after elective cardioversion of atrial fibrillation in a patient with angiographically nearly normal coronary arteries. *Am Heart J* 1981; 102: 932-4.
23. Galderisi M, Cicala S, De Simone L, et al. Impact of myocardial diastolic dysfunction on coronary flow reserve in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy. *Ital Heart J* 2001; 2: 677-84.
24. Di Clemente D, Borghi A, Morgagni CL, Costa GM, Rusticali G, Bugiardini R. Myocardial infarct with normal coronary vessels: an association with dysfunction of the coronary microcirculation. *Cardiologia* 1994; 39: 827-34.
25. Regan TJ, Wu CF, Weisse AB, Moschos CB, Ahmed SS, Lyons MM. Acute myocardial infarction in toxic cardiomyopathy without coronary obstruction. *Circulation* 1975; 51: 453-61.
26. Zainea M, Duvernoy WF, Chauhan A, David S, Soto E, Small D. Acute myocardial infarction in angiographically normal coronary arteries following induction of general anesthesia. *Arch Intern Med* 1994; 154: 2495-8.
27. Yazici M, Demircan S, Aksakal E, et al. Plasma insulin, glucose and lipid levels, and their relations with corrected TIMI frame count in patients with slow coronary slow flow. *Anadolu Kardiyol Derg* 2003; 3: 222-6.
28. Isner JM, Estes NA III, Thompson PD, et al. Acute cardiac events temporally related to cocaine abuse. *N Engl J Med* 1986; 315: 1438-43.
29. Weber JE, Hollander JE, Murphy SA, Braunwald E, Gibson CM. Quantitative comparison of coronary artery flow and myocardial perfusion in patients with acute myocardial infarction in the presence and absence of recent cocaine use. *J Thromb Thrombolysis* 2002; 14: 239-45.
30. Kelly RF, Sompalli V, Sattar P, Khankari K. Increased TIMI frame counts in cocaine users: a case for increased microvascular resistance in the absence of epicardial coronary disease or spasm. *Clin Cardiol* 2003; 26: 319-22.
31. Bertrand ME, Simoons ML, Fox KA, et al, for the Task Force of the ESC. Management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2002; 23: 1809-40.
32. 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.
33. PURSUIT Trial Investigators. Inhibition of platelet glycoprotein IIb/IIIa with eptifibatid in patients with acute coronary syndromes. The PURSUIT Trial Investigators. Platelet Glycoprotein IIb/IIIa in Unstable Angina: Receptor Suppression Using Integrilin Therapy. *N Engl J Med* 1998; 339: 436-43.
34. Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management in Patients Limited by Unstable Signs and Symptoms (PRISM-Plus) Study Investigators. Inhibition of the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor with tirofiban in unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998; 338: 1488-97.
35. Randomised placebo-controlled trial of abciximab before and during coronary intervention in refractory unstable angina: the CAPTURE Study. *Lancet* 1997; 349: 1429-35.
36. The TIMI Study Group. The Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) trial. Phase I findings. TIMI Study Group. *N Engl J Med* 1985; 31: 932-6.
37. The GUSTO Angiographic Investigators. The effects of tissue plasminogen activator, streptokinase, or both on coronary-artery patency, ventricular function, and survival after acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993; 329: 1615-22.
38. Anderson JL, Karagounis LA, Becker LC, Sorensen SG, Menlove RL, for the TIMI-3 Investigators. TIMI perfusion grade 3 but not grade 2 results in improved outcome after thrombolysis for myocardial infarction: ventriculographic, enzymatic, and electrocardiographic evidence from the TIMI-3 study. *Circulation* 1993; 87: 1829-39.
39. Gibson CM, Cannon CP, Daley WL, et al. The TIMI frame count: a quantitative method of assessing coronary artery flow. *Circulation* 1996; 93: 879-88.
40. Chesebro J, Knatterud G, Roberts R, et al. Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) Trial. Phase I: A comparison between intravenous tissue plasminogen activator and intravenous streptokinase. Clinical findings through hospital discharge. *Circulation* 1987; 76: 142-54.
41. Nava Lopez G, Monteverde C, Jauregui R, et al. X syndrome. Angiographic findings. *Arch Inst Cardiol Mex* 1989; 59: 257-65.
42. Diver D, Bier J, Ferriera P, et al. Clinical and arteriographic characterization of patients with unstable angina without critical coronary arterial narrowing (from the TIMI-IIIa trial). *Am J Cardiol* 1994; 74: 531-7.
43. Beltrame JF, Limaye SB, Horowitz JD. The coronary slow flow phenomenon - a new coronary microvascular disorder. *Cardiology* 2002; 97: 197-202.
44. 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.
45. Tambe AA, Demani MA, Zimmerman HA, Mascarenhas E. Angina pectoris and slow flow velocity of dye in coronary arteries: a new angiographic finding. *Am Heart J* 1972; 84: 66-71.

46. Mosseri M, Yarom R, Gotsman MS, Hasin Y. Histological evidence for small-vessel coronary artery disease in patients with angina and patent large coronary arteries. *Circulation* 1986; 74: 964-72.
47. Mangieri E, Macchiarelli G, Ciavolella M, et al. Slow coronary flow: clinical and histopathological features in patients with otherwise normal epicardial coronary arteries. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1996; 37: 375-81.
48. Larkin SW, Clarke JG, Keogh BE, et al. Intracoronary endothelin induces myocardial ischemia by small vessel constriction in the dog. *Am J Cardiol* 1989; 64: 956-8.
49. Clarke J, Davies G, Kervin R, et al. Coronary artery infusion of neuropeptide Y in patients with angina pectoris. *Lancet* 1987; i: 1057-9.
50. Ge J, Erbel R, Gerber T, et al. Intravascular ultrasound imaging of angiographically normal coronary arteries: a prospective study in vivo. *Br Heart J* 1994; 71: 572-8.
51. Pekdemir H, Cin VG, Cicek D, et al. Slow coronary flow may be a sign of diffuse atherosclerosis. Contribution of FFR and IVUS. *Acta Cardiol* 2004; 59: 127-33.
52. Abaci A, Oguzhan A, Eroyl NK, Ergin A. Effect of potential confounding factors on the thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) trial frame count and its reproducibility. *Circulation* 1999; 100: 2219-23.