

UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI PARMA

Dottorato di ricerca in Diagnostica per Immagini Avanzata Toracica
(Cardiopulmonare)

Ciclo XXIV

**Infarto miocardico in pazienti senza stenosi coronariche significative:
identificazione della placca aterosclerotica colpevole attraverso la
tomografia computerizzata multistrato e la risonanza magnetica
nucleare.**

Coordinatore: Chiar.mo Prof. Sergio Bernasconi

Tutor: Chiar.mo Prof. Diego Ardissino

Dottoranda: dott.ssa Daniela Lina

Introduzione

Le sindromi coronariche acute sono una manifestazione clinica dell'aterosclerosi coronarica.

La causa più frequente di sindrome coronarica acuta è lo sviluppo di un processo trombotico a livello di una placca aterosclerotica complicata, cioè fissurata o erosa, con conseguente riduzione improvvisa e critica del flusso ematico coronarico (1,2). Il ruolo chiave della trombosi nello sviluppo di un evento coronarico acuto è stato ampiamente dimostrato da studi autoptici, da evidenze angiografiche, dal riscontro di elevati livelli sierici di markers di attivazione piastrinica e della cascata coagulativa e dal miglioramento dell'outcome clinico in seguito al trattamento con farmaci antitrombotici (2-7). L'evento trombotico, fenomeno centrale nella fisiopatologia delle sindromi coronariche acute, può essere analizzato da due punti di vista differenti: quello della placca e quello dell'individuo nella sua globalità (8,9). Secondo la prima ipotesi, la sindrome coronarica acuta è espressione di un processo patologico locale determinato da una placca vulnerabile. Questa, per le sue caratteristiche morfologiche e biochimiche, è destinata ad andare incontro alla rottura e alla successiva complicanza trombotica dando luogo ad un evento clinico. Viceversa secondo l'ipotesi della vulnerabilità dell'individuo, la sindrome coronarica acuta è espressione di una patologia sistemica per cui è l'entità dello stimolo pro-infiammatorio e pro-trombotico che caratterizza quel soggetto in quel particolare momento a determinare lo sviluppo di complicanze a livello della placca instabile ed il successivo evento clinico. Né l'ipotesi della vulnerabilità di placca né l'ipotesi della vulnerabilità dell'individuo considerate separatamente risultano esaurienti nel chiarire la fisiopatologia delle sindromi coronariche acute; è dunque probabile che lo sviluppo dell'evento trombotico sia determinato dall' interazione delle due componenti.

Le placche vulnerabili hanno caratteristiche peculiari. Le placche che vanno incontro allo sviluppo di complicanze sono generalmente emodinamicamente non significative: la maggior parte degli eventi coronarici acuti deriva da ateromi che causano stenosi inferiori al 50% del lume arterioso (10). Dal punto di vista istopatologico le lesioni instabili sono caratterizzate da ampio core lipidico, cappuccio fibroso sottile e povero di cellule muscolari lisce e considerevole infiltrato infiammatorio con abbondanti macrofagi e linfociti T (11). In effetti l'aterosclerosi è una patologia infiammatoria e il processo flogistico risulta determinante per il suo sviluppo, la sua progressione e la sua instabilizzazione (12). Le placche con caratteristiche di vulnerabilità possono essere presenti anche in coronarie normali alla coronarografia (13).

Una proporzione non trascurabile di pazienti con sindrome coronarica acuta, pari a circa il 9-31% delle donne e al 4-14% degli uomini (a seconda della casistica considerata), presenta coronarie prive di stenosi significative all'esame coronarografico (14-17). In questi casi, i meccanismi che possono portare alla riduzione critica del flusso ematico coronarico possono essere diversi: uno spasmo coronarico transitorio (innescato dalla disfunzione endoteliale) (18), oppure la presenza di emboli nel circolo coronario (19), come ad esempio in caso di tachiaritmie sopraventricolari come la fibrillazione atriale o il flutter atriale, oppure la presenza di una placca aterosclerotica a livello della parete coronarica con transitoria sovrapposta trombosi e successiva ricanalizzazione. Tra i motivi per cui una placca che si complica con un evento trombotico tale da determinare una sindrome coronarica acuta può non apparire critica e quindi ostruttiva all'esame coronarografico va considerato anche l'effetto della terapia antitrombotica; in effetti nella maggior parte dei pazienti con sindrome coronarica acuta senza sopraslivellamento persistente del tratto ST l'esame coronarografico viene eseguito 24-72 ore (ma talvolta anche oltre) dopo la diagnosi ed anche nei casi di sindrome coronarica acuta con

sopraslivellamento del tratto ST la terapia antitrombotica può essere iniziata prima dell'esame coronarografico.

Nei pazienti con quadro clinico di possibile sindrome coronarica acuta, la dimostrazione di coronarie prive di stenosi significative alla coronarografia può mettere la diagnosi in discussione generando così incertezza in merito alle scelte terapeutiche; tuttavia, una necrosi miocardica più o meno estesa conseguente alla transitoria critica riduzione del flusso ematico coronarico può essere realmente presente.

La prognosi dei pazienti con sindrome coronarica acuta senza stenosi significative alla coronarografia, seppur generalmente migliore di quella dei pazienti con coronaropatia critica, è comunque caratterizzata dal ricorrere di eventi cardiovascolari. In un'analisi posthoc di tre trial randomizzati (TIMI 11B, OPUS-TIMI 16, PROVE IT-TIMI 22), in cui erano disponibili dati relativi a 7656 pazienti con sindrome coronarica acuta senza sopraslivellamento persistente del tratto ST, circa il 9% dei pazienti presentava coronarie prive di stenosi significative e circa il 12% di questi pazienti ha avuto un evento cardiovascolare (morte, infarto miocardico, ictus, angina instabile, rivascolarizzazione coronarica) entro un anno dalla sindrome coronarica acuta. In particolare circa il 2% dei pazienti è stato colpito da morte o re-infarto. In accordo con quanto accade per i pazienti con sindrome coronarica acuta e coronaropatia ostruttiva, il rischio di ricorrenza di eventi cardiovascolari aumentava con l'aumentare del TIMI risk score al momento del primo evento (16).

La coronarografia è la metodica di riferimento per la valutazione della malattia coronarica, ma studi che hanno utilizzato l'ecografia intravascolare e studi di anatomia patologica hanno documentato come essa sottostimi l'estensione dell'aterosclerosi coronarica, in particolare in caso di malattia di lieve entità (20-21). Infatti il "burden" aterosclerotico può essere importante e rilevante nonostante l'assenza di stenosi significative alla coronarografia in quanto l'aterosclerosi si può sviluppare in maniera diffusa e con

rimodellamento della parete arteriosa, cioè con ispessimento ed espansione verso l'esterno della parete arteriosa stessa (rimodellamento positivo) senza protrusione (o con protrusione limitata) all'interno del lume vascolare e di conseguenza in assenza di ostruzione significativa (22).

La Tomografia Computerizzata (TC) del cuore permette lo studio non invasivo delle coronarie e dell'aterosclerosi parietale presente a questo livello, sia che essa sia stenosante che non stenosante. Con la TC è possibile quantificare l'estensione della placca aterosclerotica e valutarne la morfologia e la composizione sulla base dei valori di attenuazione (24-27). In particolare è stato documentato che nei pazienti con infarto miocardico le placche non calcifiche contribuiscono in maggior misura al "burden" aterosclerotico rispetto ai pazienti con coronaropatia clinicamente stabile in cui è maggiore il contributo delle placche calcifiche. Il calcio coronarico è un indicatore surrogato di aterosclerosi coronarica, cioè correla con la sua presenza e la sua estensione e diversi studi di coorte hanno dimostrato che la presenza di calcio coronarico rappresenta un parametro prognostico con elevato valore predittivo sullo sviluppo di eventi cardiaci importanti nei successivi 3-5 anni (28).

La Risonanza Magnetica Cardiaca (RMC) permette di valutare i volumi, la massa e la funzione ventricolare. L'infarto miocardico può essere riconosciuto utilizzando il protocollo conosciuto come "RMC con gadolinio ad enhancement tardivo" (28-32). Si somministra gadolinio per via endovenosa e si effettua una RMC dopo un intervallo di tempo mediante una sequenza di inversion recovery. Una scarsa quantità di gadolinio penetra nelle aree di miocardio indenne, in quanto vi è muscolo uniforme e strettamente strutturato ed il gadolinio è un mezzo di contrasto extracellulare. Tuttavia il compartimento extracellulare è espanso nelle aree di infarto miocardico a causa della rottura delle cellule e pertanto si realizza una distribuzione differenziale. La cinetica di ingresso del gadolinio nel territorio infartuate è ritardata ed il tempo ottimale per l'imaging della distribuzione di gadolinio è

dopo 10-15 minuti. L'area infartuata può quindi essere evidenziata con contrasto estremamente alto (e quindi bianca) rispetto al miocardio normale che appare scuro. La RMC evidenzia sia la necrosi transmurale che non transmurale e la sensibilità della metodica è estremamente elevata per cui anche necrosi di estensione limitata possono essere visualizzate. Questa metodica è pertanto molto utile nella pratica clinica, in particolare quando la diagnosi di infarto miocardico è dubbia. Infatti, la necrosi infartuale si caratterizza perchè focale (transmurale o subendocardica), mentre la necrosi in corso di miocardite ha tipicamente un pattern di distribuzione "a chiazze" per il diffuso coinvolgimento cardiaco o un pattern di distribuzione subepicardica (generalmente a livello della parete libera del ventricolo sinistro) in caso di miopericardite.

Scopo del presente studio è stato quello di valutare attraverso la metodica TC la presenza e le caratteristiche morfologiche dell'aterosclerosi coronarica in pazienti con infarto miocardico acuto (confermato dalla presenza di enhancement tardivo di gadolinio alla RMC) in assenza di stenosi significative alla coronarografia. La TC è stata inoltre utilizzata per identificare la possibile lesione colpevole attraverso la correlazione fra la localizzazione coronarica della placca aterosclerotica e la sede dell'infarto miocardico.

Materiali e metodi

Popolazione e protocollo dello studio

Sono stati sottoposti a screening 80 pazienti consecutivi ricoverati presso la Cardiologia con diagnosi di infarto miocardico acuto (STEMI ed NSTEMI) e con coronarie indenni o esenti da stenosi significative ($\geq 50\%$ all'angiografia quantitativa coronarica) alla coronarografia. L'infarto miocardico è stato definito dalla presenza di dolore stenocardico tipico della durata di almeno 20 minuti associato a modificazioni del tracciato elettrocardiografico di possibile significato ischemico ed a positività dei marcatori cardiaci,

sia CK-MB (almeno il doppio del limite superiore del normale) che troponina I (valore >99° percentile).

Tutti pazienti sono stati sottoposti a RMC con gadolinio e a TC 64-strati entro circa 10 giorni dall'esecuzione dell'esame coronarografico. In 31 pazienti si è riscontrata evidenza di enhancement tardivo di gadolinio diagnostico per infarto miocardico e pertanto solo questi pazienti sono stati considerati per l'analisi oggetto del presente studio.

I criteri di esclusione sono stati i seguenti: storia di pregresso infarto miocardico o cardiomiopatia, insufficienza renale con clearance della creatinina <30 ml/minuto secondo la formula di Cockcroft-Gault ed infine presenza di pacemaker o di altra controindicazione all'esecuzione di RMC.

Il protocollo di studio è stato approvato dal comitato etico e tutti i pazienti hanno fornito il consenso informato scritto.

Tomografia Computerizzata: acquisizione ed analisi delle immagini

Tutti gli esami TC sono stati eseguiti con scanner a 64-strati (Sensation 64 Cardiac Siemens, Forchheim, Germany). E' stata inizialmente eseguita una scansione senza mezzo di contrasto utilizzando parametri standard: 64 (32x2) strati per rotazione, collimazione del detettore 0,6 mm, tempo di rotazione del gantry 330 msecondi, spostamento del tavolo 3.84 mm/rotazione, voltaggio 120 kV, corrente 900 mAs e modulazione prospettica del tubo radiogeno. Questa scansione è stata seguita da una successiva scansione dopo somministrazione di mezzo di contrasto con l'utilizzo dei seguenti parametri: 64 (32x2) strati per rotazione, collimazione del detettore 0,6 mm, tempo di rotazione del gantry 330 msecondi, effettiva risoluzione temporale 165 msec, risoluzione spaziale 0,4 mm³, voltaggio 120 kV e corrente 900 mAs. Lo spessore e la sovrapposizione degli strati sono stati pari a 0.75 mm e 0.50 mm rispettivamente. A tutti i pazienti, prima dell'esame, è stata somministrata nitroglicerina sublinguale (0.3 mg) e, a

coloro con una frequenza cardiaca >65 bpm e senza controindicazioni al farmaco, atenololo (5-10 mg) per via endovenosa. Mezzo di contrasto non iodato (Iomeron 400, Bracco, Milano, Italia) pari a 80-100 ml è stato somministrato nella vena antecubitale ad una velocità di 4-6ml/s seguito da 50 ml di soluzione fisiologica. Per sincronizzare la scansione con l'arrivo del mezzo di contrasto nelle coronarie, essa è stata iniziata quando l'attenuazione del contrasto in un'area predefinita dell'aorta ascendente aveva raggiunto il valore soglia di +100 Unità Hounsfield (HU). Tutte le immagini sono state acquisite in inspirazione durante pausa del respiro di circa 10-12 secondi e con simultanea registrazione dell'elettrocardiogramma.

L'analisi delle scansioni acquisite alla TC è stata eseguita con l'utilizzo di un software dedicato (Leonardo, Siemens Medical Solutions, Forchheim, Germany). Per ottimizzare la qualità dell'immagine, la ricostruzione dei segmenti coronarici è stata effettuata integrando le informazioni ottenute in due differenti momenti del ciclo cardiaco, utilizzando un algoritmo di "gating" elettrocardiografico retrospettivo (durante la diastole a -350 msec dall'onda R ed in tele-sistole a +275 msec dall'onda R). In caso di artefatti, un'ulteriore ricostruzione è stata effettuata in una fase differente del ciclo cardiaco.

L'analisi del Calcium Score è stata effettuata mediante un software dedicato (CaScore, Siemens Medical Solutions, Forchheim, Germany). Le calcificazioni coronariche sono state definite come aree iperdense (densità >130 HU) nell'ambito dell'albero coronarico. Il Calcium Score per ciascun paziente è stato calcolato sulla base dell'algoritmo descritto dall'autore Agatston (33).

L'analisi dei segmenti coronarici è stata fatta sulla base della classificazione dell'American Heart Association (AHA) (34). Per identificare la presenza di placche ateromasiche sono state utilizzate sia le immagini assiali originali, sia la ricostruzione multiplanare che trasversale. I seguenti parametri sono stati considerati per l'analisi: sede e tipologia della placca, massima area della placca, indice di rimodellamento, stenosi del vaso, minima

densità, presenza di calcificazioni. Ogni struttura facente parte della parete coronarica, avente densità minore del mezzo di contrasto ma maggiore del grasso epicardico ed identificata in almeno due piani differenti è stata considerata una placca coronarica non calcifica. Ogni struttura che presentasse invece densità maggiore di 130 HU e che potesse essere individuata come distinta dal mezzo di contrasto occupante il lume coronarico (perché inclusa in una placca non calcifica oppure perché iperdensa rispetto al mezzo di contrasto) è stata identificata come una placca coronarica calcifica (35).

Per ciascun segmento coronarico è stata creata una immagine in sezione trasversale rispetto all'asse del vaso per poter calcolare l'area luminale. In presenza di una placca coronarica sono state manualmente misurate l'area del vaso ed il diametro minimo del lume vasale residuo, l'area della placca, la percentuale di stenosi e l'indice di rimodellamento. L'area del vaso veniva inoltre misurata prossimalmente nel punto più vicino ma privo di placca aterosclerotica per definire l'area vasale di riferimento. L'indice di rimodellamento è stato calcolato come il rapporto tra l'area del vaso nel punto di massima dimensione della placca e l'area vasale di riferimento. Un indice di rimodellamento maggiore di 1.1 è stato considerato marker di rimodellamento positivo.

In base alle caratteristiche di densità le placche sono state classificate in calcifiche (densità > di 130 HU), non calcifiche (densità < 130 HU) o miste (presenza di aree con densità > e < a 130 HU). Sono state definite calcificazioni focali le calcificazioni < di 3 mm (36).

Risonanza magnetica: acquisizione ed analisi delle immagini

Tutti gli studi sono stati effettuati con un'apparecchiatura per risonanza magnetica da 1.5 Tesla (Philips Achieva, Philips Medical System, Best, The Netherlands) utilizzando software di analisi e triggering elettrocardiografico standard e una bobina phase-array a 5 canali. Dopo la determinazione degli assi cardiaci le immagini in movimento sono state

acquisite in inspirazione durante pausa respiratoria in asse corto dalla base all'apice cardiaco (strati di 10 mm) e in asse lungo verticale ed orizzontale. Tali immagini sono state utilizzate per la valutazione dei volumi e della massa ventricolare sinistra, della cinetica segmentale e della frazione di eiezione. I parametri utilizzati per le immagini sono stati i seguenti: TR (tempo di ripetizione) 2.9 msec; TE (tempo di eco) 1.46 msec, angolo di rotazione (flip angle) 60, spessore degli strati 8 mm, matrice 160x256, campo di esplorazione 320x360 mm, dimensioni del voxel 1.6 mm/1.6 mm, numero di fasi: 30. Dopo 10 minuti dall'iniezione endovenosa di Gadolinio-BOPTA 0.2 mmol/kg (Multihance, Bracco, Milano, Italia) è stata acquisita una sequenza di tipo "gradient-echo" con "inversion recovery" T1-pesata durante apnea per identificare la presenza di infarto miocardico. I parametri utilizzati sono stati i seguenti: TR 4.2 msec, TE 1.3 msec, angolo di rotazione 15, dieci strati contigui, spessore degli strati 10 mm, matrice 128x256, campo di esplorazione 350 mm, dimensioni del voxel 1.4 mm/1.4 mm. Le immagini sono state ottenute in asse corto dalla base all'apice del ventricolo sinistro e in asse lungo verticale ed orizzontale. Il tempo di inversione è stato selezionato in modo da annullare il segnale del miocardio normale (da 220 a 300 msec).

Tutti gli esami di RMC sono stati analizzati dopo l'esecuzione su workstation (ViewForum, Philips Medical System). Per la valutazione della funzione globale e della massa miocardica del ventricolo sinistro, i margini endocardico ed epicardico sono stati manualmente tracciati in asse corto in telediastole ed in telesistole su immagini SSFP. Telediastole e telesistole sono stati definiti come i punti di massima e minima dimensione della camera ventricolare sinistra determinata a livello medio ventricolare in asse corto. Le immagini di enhancement tardivo con gadolinio sono state analizzate per la presenza di infarto miocardico. L'infarto miocardico è stato definito come un'area iperintensa con intensità di segnale > di 5 volte la deviazione standard (DS) rispetto alla densità del miocardio di riferimento e con una localizzazione subendocardica e focale (compatibile

con un territorio coronarico) (37,38). In ogni paziente l'arteria responsabile dell'infarto è stata identificata sulla base della sede dell'infarto stesso individuata mediante RMC. La correlazione tra la distribuzione anatomica delle coronarie ed i segmenti miocardici è stata eseguita sulla base delle indicazioni dell'AHA (30).

Analisi statistica

Le variabili continue con distribuzione normale sono state descritte come media \pm DS e sono state confrontate con il t-test per campioni indipendenti. Le variabili continue senza distribuzione normale sono state espresse come mediana. I dati quantitativi sono stati presentati come valore medio \pm DS. I valori categorici sono stati descritti come numeri percentuali e confrontati con il test del χ^2 . E' stato considerato significativo un valore di $p < 0.05$. L'analisi statistica è stata effettuata con SPSS versione 12.0 (SPSS Inc., Chicago, USA).

Risultati

Le caratteristiche demografiche e cliniche dei pazienti sono elencate nella tabella 1. Ventisette pazienti hanno presentato una sindrome coronarica acuta senza sopraslivellamento persistente del tratto ST e 4 pazienti una sindrome coronarica acuta con sopraslivellamento persistente del tratto ST. Il valore di picco medio della CK-MB e della Troponina I è stato pari a 35.9 ± 42.3 ng/ml e a 8.47 ± 10.8 ng/ml rispettivamente; il valore medio di frazione di eiezione del ventricolo sinistro è stato pari a $42.6\% \pm 21.2$.

La RMC ad enhancement tardivo con gadolinio ha evidenziato la presenza di infarto miocardio a livello della parete anteriore in 19 pazienti (61.3%), inferiore in 7 pazienti (22.5%) e postero-laterale in 5 pazienti (16.2%).

I segmenti coronarici che è stato possibile esaminare mediante TC coronarica sono stati 443 su 467 (94.9%); i restanti 24 segmenti (5.1%) sono risultati non valutabili a causa di artefatti da movimento o per le piccole dimensioni.

La TC coronarica ha consentito di identificare 56 placche aterosclerotiche in 26 pazienti (mentre alla coronarografia ne sono state visualizzate 26). La distribuzione e le caratteristiche delle placche coronariche visualizzate mediante TC sono descritte nella tabella 2. In particolare, in 16 pazienti (51.6%) è stata riscontrata aterosclerosi in un singolo vaso, in 7 pazienti (22.6%) aterosclerosi bivalale ed in 3 pazienti (9.7%) malattia di tutti i tre vasi coronarici. Nei restanti 5 (16.1%) pazienti la TC coronarica non ha evidenziato placche aterosclerotiche. La mediana del calcium score è stata di 6 (range 0-1525) con valore pari a zero in 10 pazienti (32.2%) .

Le placche aterosclerotiche localizzate in rami coronarici tributari ai segmenti interessati dall'area infartuale sono state 36: di queste 15 erano non-calcifiche, 11 erano miste e 10 erano calcifiche. Le placche aterosclerotiche localizzate in rami coronarici non correlati all'area infartuale sono state 20: di queste 15 erano calcifiche, 3 erano miste e 2 erano non calcifiche (tabella 3). Calcificazioni focali erano presenti in 7/14 placche (5/11 nel caso di rami coronarici correlati all'area infartuale e 2/3 nel caso di rami coronarici non correlati all'area infartuale).

L'area media della placca era significativamente maggiore per le placche aterosclerotiche situate nei rami coronarici correlati dell'area infartuale rispetto a quelle riscontrate in rami coronarici non correlati all'area infartuale ($6.9 \pm 6.6 \text{ mm}^2$ versus $3.1 \pm 1.7 \text{ mm}^2$, $p=0.015$) ed allo stesso modo anche la percentuale media di stenosi del lume vasale determinata dalla placca aterosclerotica stessa ($36.1\% \pm 15$ versus $25.5\% \pm 12$, $p=0.011$).

Placche aterosclerotiche con rimodellamento positivo erano più frequenti nei rami coronarici correlati all'area infartuale (23/36, 63.8%) rispetto ai rami coronarici non correlati all'area infartuale (11/20, 55%) ma l'indice medio di rimodellamento (area del vaso in

corrispondenza della placca/area di riferimento del vaso) non era significativamente diverso (1.32 ± 0.45 versus 1.17 ± 0.29 , $p=0.20$) nei due casi.

Discussione

I pazienti con infarto miocardico ed assenza di stenosi significative alla coronarografia rappresentano una difficile sfida diagnostica. Infatti, in questi pazienti il meccanismo fisiopatologico dell'infarto miocardico è frequentemente incerto e talora la stessa diagnosi di infarto miocardico può risultare dubbia. Per tale ragione, in questo studio sono stati considerati solo i pazienti in cui la diagnosi di infarto miocardico è stata confermata dalla presenza di enhancement tardivo di gadolinio alla risonanza magnetica, dato che l'elevata risoluzione spaziale della metodica e l'utilizzo del mezzo di contrasto permette di identificare anche aree di necrosi di estensione molto limitata.

L'identificazione del meccanismo fisiopatologico sottostante all'infarto miocardico è di fondamentale importanza per definire la strategia terapeutica in quanto la prognosi di questi pazienti, nonostante l'assenza di lesioni coronariche stenosanti, non è benigna ed è caratterizzata da una significativa ricorrenza di eventi cardiovascolari (16,39). E' di conseguenza importante identificare l'eventuale origine aterotrombotica seppur su placca angiograficamente subcritica in quanto, in questo caso, è necessario un trattamento farmacologico con duplice terapia antiaggregante e statina ad alto dosaggio e in quanto, in caso di recidive, può essere necessario anche il trattamento interventistico con angioplastica ed impianto di stent. Viceversa, nel caso di una probabile genesi tromboembolica, va considerata la possibilità di terapia anticoagulante orale. Infine, nel caso si identifichi come più probabile un meccanismo secondario ad un prolungato spasmo coronarico, si renderà necessaria terapia con farmaci calcio-antagonisti e nitroderivati.

In questo studio, in una popolazione di pazienti con infarto miocardico ed assenza di stenosi significative alla coronarografia, la TC ha evidenziato la presenza di un numero significativamente più elevato di placche aterosclerotiche coronariche rispetto all'esame coronarografico. Quest'ultimo, valutando prevalentemente il lume vasale tende infatti a sottostimare la presenza di ateromasia coronarica non significativamente stenosante. L'angiografia coronarica, pur rappresentando il "gold standard" per la valutazione delle stenosi coronariche, proprio per la sua metodologia intrinseca può visualizzare soltanto il contorno del lume vascolare, ma non può fornire informazioni se non di tipo indiretto in merito alla parete vascolare ed alla placca aterosclerotica.

E' noto che le placche coronariche cosiddette vulnerabili, cioè più prone ad andare incontro a complicanze trombotiche sono prevalentemente placche ricche di lipidi, con un ampio core necrotico e con un cappuccio fibroso sottile; questo tipo di placche sono riscontrabili anche in coronarie angiograficamente normali, come evidenziato da studi autoptici ed anche "in vivo" mediante ecografia intracoronarica (10). Inoltre, in particolare durante la fase iniziale del loro sviluppo, le placche aterosclerotiche possono svilupparsi verso l'esterno, cioè verso la tonaca media del vaso, determinando così un rimodellamento positivo della parete vasale che consente di mantenere un lume coronarico conservato o solo lievemente ridotto anche in presenza di una placca di dimensioni significative (23).

Nella popolazione oggetto dello studio, la TC ha consentito di identificare un elevato numero di placche coronariche. E' interessante notare come queste fossero più frequentemente localizzate a livello della coronaria giudicata responsabile dell'infarto rispetto alle coronarie non correlate al territorio infartuale. Inoltre le placche in questione erano prevalentemente situate in segmenti coronarici prossimali, laddove come è noto tendono a concentrarsi le placche coronariche responsabili di fenomeni trombotici e causa

di sindrome coronarica acuta (40). Le placche coronariche identificate dalla TC nell'arteria colpevole dell'infarto avevano inoltre un'area di placca e di conseguenza un volume significativamente superiore a quelle riscontrate nelle arterie non colpevoli. Infine, la tipologia di placca è risultata differente tra quelle identificate a livello delle arterie colpevoli e quelle localizzate su arterie non colpevoli dato che le placche situate nella coronaria responsabile dell'infarto erano prevalentemente di tipo non calcifico o misto, mentre le placche situate su arterie non colpevoli sono risultate più frequentemente di tipo calcifico. Questi risultati sono in accordo con quelli di altri studi con TC che hanno confrontato la composizione delle placche coronariche nei pazienti con sindrome coronarica acuta e coronaropatia stabile. Questi studi hanno evidenziato il riscontro, in pazienti con sindrome coronarica acuta, di una maggior prevalenza di placche coronariche non calcifiche rispetto ai pazienti con coronaropatia stabile. Inoltre, nei pazienti con sindrome coronarica acuta le placche aterosclerotiche presentano generalmente un'area più ampia e determinano rimodellamento positivo del vaso (27,36,41). In questo studio le placche coronariche con indice di rimodellamento positivo sono state riscontrate in maniera numericamente più frequente sull'arteria correlata all'infarto anche se l'indice di rimodellamento positivo non è risultato differente in modo statisticamente significativo tra le placche situate sull'arteria responsabile dell'infarto e quelle situate sulle altre arterie. Un ulteriore aspetto significativo parrebbe essere la prevalenza delle placche miste. E' stato infatti suggerito che le placche con caratteristiche miste si associno spesso alla presenza di cappuccio fibroso sottile e siano di conseguenza prone a complicanze di tipo trombotico (42). Altre due caratteristiche correlate alle placche vulnerabili descritte in letteratura sono la presenza di bassi valori di attenuazione che riflettono la presenza di un "core necrotico" e la presenza di calcificazioni focali. Infatti è stato descritto che un valore soglia inferiore ai 30 HU consente di identificare le lesioni colpevoli in pazienti con sindrome coronarica acuta con un'accuratezza dell'85% (43). In questo studio sono state riscontrate placche con bassi

valori di attenuazione soltanto in pochi pazienti; tuttavia, sono state osservate calcificazioni focali in circa la metà delle placche miste localizzate nell'arteria correlata all'infarto.

Pertanto, nella popolazione in esame il riscontro di placche coronariche e le relative caratteristiche morfologiche evidenziate dalla TC supporta un meccanismo fisiopatologico su base aterosclerotica, coinvolgente placche coronariche angiograficamente subcritiche, quale causa dell'infarto miocardico. Nei 5 pazienti nei quali non è stata identificata alcuna placca coronarica non si può invece escludere un meccanismo fisiopatologico differente alla base dell'infarto miocardico, ad esempio un'origine embolica o un prolungato spasmo coronarico.

Lo studio presenta alcune limitazioni, in primo luogo le piccole dimensioni della popolazione analizzata, che in parte è dovuta alla complessità del protocollo di studio, in particolare dalla diagnosi inequivocabile di infarto miocardico alla risonanza magnetica. In secondo luogo non è stato eseguito il confronto con l'ecografia intravascolare, che è considerata il "gold standard" per l'analisi morfologica della placca; tuttavia, l'ecografia intracoronarica è una metodica invasiva il cui rischio procedurale è più simile a quello dell'angioplastica coronarica che a quello della coronarografia e pertanto tale metodica è difficilmente applicabile in pazienti con coronarie angiograficamente esenti da stenosi significative. Inoltre l'utilizzo dell'ecografia intracoronarica è generalmente limitato ai segmenti coronarici prossimali e l'esame dell'intero albero coronarico risulterebbe estremamente complesso, oltre che a rischio di complicanze. Inoltre l'analisi delle placche coronariche mediante TC è una metodica promettente, tuttavia la capacità della metodica di differenziare tra placche ricche di lipidi e placche fibrocalcifiche sulla base delle caratteristiche densitometriche è al momento ancora piuttosto limitata (44). Infine è necessario osservare che l'esame coronarico mediante TC implica un'ulteriore esposizione a radiazioni in aggiunta a quella dovuta alla coronarografia. Tale esposizione

corrisponde a circa 15-20 mSV (45) anche se l'introduzione della tecnica del gating prospettico dovrebbe ridurre l'esposizione a radiazioni in modo rilevante (46).

Conclusioni

Nei pazienti con infarto miocardico acuto e coronarie angiograficamente esenti da stenosi significative la TC coronarica può consentire di identificare la presenza di aterosclerosi coronarica e di definire le caratteristiche delle placche aterosclerotiche. Tali informazioni possono rivelarsi utili per la definizione diagnostica e la successiva strategia terapeutica di questi pazienti.

Tabella 1. Caratteristiche dei pazienti

Numero di pazienti	31
Età (anni \pm SD)	62.5 \pm 14.8
Maschi	13 (41.9%)
Fattori di rischio	
Familiarità per cardiopatia ischemica	10 (32.2%)
Ipertensione	18 (58.1%)
Dislipidemia	9 (29.0%)
Fumo	7 (22.7%)
Diabete mellito	2 (6.4%)
Obesità	5 (16.1%)
Presentazione clinica	
NSTEMI	27 (87.1%)
STEMI	4 (12.9%)
Valore medio di picco di CK-MB (ng/ml)	35.9 \pm 42.3
Valore medio di picco di Troponina I (ng/ml)	8.47 \pm 10.8
Sede necrosi alla RMC	
Anteriore	19 (61.3%)
Inferiore	7 (22.6%)
Postero-laterale	5 (16.1%)
Frazione di eiezione media	42.6% \pm 21.2

Abbreviazioni: DS = deviazione standard; NSTEMI = infarto miocardico senza sopraslivellamento del tratto ST; STEMI = infarto miocardico con sopraslivellamento del tratto ST; RM = risonanza magnetica cardiaca.

Tabella 2. Distribuzione delle placche coronariche alla TC.

Seg.	Nome	Caratteristiche placche aterosclerotiche				seg. NA
		Non calcifiche	Miste	Calcifiche	Totale	
1	CDX p	4	0	2	6	0
2	CDX m	0	1	1	2	3
3	CDX d	0	1	1	2	1
4	IVP	0	0	1	1	1
5	TC	0	1	2	3	0
6	DA p	6	7	5	18	0
7	DA m	5	3	4	12	1
8	DA d	0	0	0	0	0
9/10	D1/D2	0	0	1	1	4
11	CFX p	0	1	4	5	0
12	CFX m	1	0	1	2	2
13	CFX d	0	0	0	0	6
14	MO1/2/RI	1	0	3	4	6
Totale		17	14	25	56	24

Abbreviazioni: Seg.=segmento; NA=non analizzabile; CDX=coronaria destra; IVP=ramo interventricolare posteriore; TC=tronco comune; DA=ramo discendente anteriore; D1/D2 = I e II ramo diagonale; CFX=ramo circonflesso; MO1/2=I e II ramo marginale; RI=ramo intermedio; p= tratto prossimale; m=tratto medio; d =tratto distale.

Tabella 3. Caratteristiche delle placche aterosclerotiche in base alla localizzazione in vasi correlati o non correlati all'infarto miocardico.

	Placche in vasi correlati all'infarto (n=36)	Placche in vasi non correlati all'infarto (n=20)	p
Non calcifiche (%)	15 (41.7)	2 (10)	0.002
Miste (%)	11 (30.5)	3(15)	
Calcifiche (%)	10 (27.8)	15 (75)	
Area della placca (mm²)	6.97±6.6	3.15±1.7	0.015
Stenosi media (%)	36.1±15.5	25.5±11.8	0.011
Indice di rimodellamento	1.32±0.45	1.17±0.29	0.2

Bibliografia

- 1.Libby P, Theroux P. Pathophysiology of coronary artery disease. *Circulation*. 2005; 111: 3481-88.
- 2.Davies MJ, Thomas AC. Plaque fissuring-the cause of acute myocardial infarction, sudden ischaemic death, and crescendo angina. *Br Heart J* 1985;53:363-73.
- 3.Freeman MR, Williams AE, Chisholm RJ, et al. Intracoronary thrombus and complex morphology in unstable angina. Relation to timing of angiography and in-hospital cardiac events. *Circulation* 1989 80:17-23.
- 4.Fitzgerald DJ, Roy L, Catella F, et al. Platelet activation in unstable coronary disease. *N Engl J Med* 1986; 315:983-89.
- 5.Merlini PA, Bauer KA, Oltrona L, et al. Persistent activation of coagulation mechanism in unstable angina and myocardial infarction. *Circulation* 1994; 90:61-8.
- 6.Theroux P, Ouimet H, McCans J, et al. Aspirin, heparin or both to treat unstable angina. *N Engl J Med* 1988; 319:1105-11.
- 7.Boersma E, Harrington RA, Moliterno DJ, et al. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in acute coronary syndromes. *Lancet* 2002; 359:189-98.
8. Naghavi M, Libby P, Falk E, et al. From vulnerable plaque to vulnerable patient. A call for new definition and risk assesement strategies: part I. *Circulation* 2003; 108:1664-72.
- 9.Naghavi M, Libby P, Falk E, et al. From vulnerable plaque to vulnerable patient. A call for new definition and risk assesement strategies: part II. *Circulation* 2003; 108:1772-78.
10. Mann LM, Davies MJ. Vulnerable plaque. Relation to degree of stenosis in human coronary arteries. *Circulation* 1996; 94: 928-31.
- 11.Lee RT, Libby P. The unstable atheroma. *Arterioscler Tromb Vasc Biol* 1997; 17:1859-67.
- 12.Ross R. Atherosclerosis-an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340:115-26.

13. Virmani R, Kolodgie FD, Burke AP, et al. Lessons from sudden coronary death: a comprehensive morphological classification scheme for atherosclerotic lesions. *Arterioscler Thromb Vac Biol* 2000; 20: 1262-1275.
14. Zimmerman F, Cameron A, Fisher LD, et al. Myocardial infarction in young adults: angiographic characterization, risk factor and prognosis (CASS Registry). *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 654-61.
15. Bugiardini R, Bairez Merz GM. Angina with normal coronary arteries: a changing philosophy. *JAMA* 2005; 293:477-484.
16. 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 Internal Medicine* 2006; 166: 1391-5.
17. Lansky AJ, Goto K, Cristea E, et al. Clinical and angiographic predictors of hot- and long-term ischemic events in acute coronary syndromes: results from the Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage strategy (ACUITY) trial. *Circ Cardiovasc Interv* 2010; 3:308-16.
18. MacAlpin RN. Cardiac arrest and sudden unexpected death in variant angina: complications of coronary spasm that can occur in the absence of severe organic coronary stenosis. *Am Heart J* 1993;125:1011-1017.
19. Erbel R, Heusch G. Coronary microembolization. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36:22-24.
20. Alfonso F, Macaya C, Goicolea J, et al. Intravascular ultrasound imaging of angiographically normal coronary segments in patients with coronary artery disease. *Am Heart J* 1994; 127: 536-544.

21. Nissen SE, Gurley JC, Grines CL, et al. Intravascular ultrasound assessment of lumen size and wall morphology in normal subjects and patients with coronary artery disease. *Circulation* 1991; 84: 1087-1099.
22. Mintz GS, Painter JA, Pichard AD, et al. Atherosclerosis in angiographically "normal" coronary artery reference segments: an intravascular ultrasound study with clinical correlations. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 1479-85.
23. Glagov S, Weisenberg E, Zarins CK, et al. Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med* 1987; 316:371-75.
24. Achenbach S, Moselewski F, Ropers D, et al. Detection of calcified and noncalcified coronary atherosclerotic plaque by contrast-enhanced, submillimeter multidetector spiral computed tomography: a segment-based comparison with intravascular ultrasound. *Circulation* 2004; 109: 14-7.
25. Achenbach S, Ropers D, Hoffmann U, et al. Assessment of coronary remodeling in stenotic and nonstenotic coronary atherosclerotic lesions by multidetector spiral computed tomography. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 842-7
26. Leber AW, Knez A, White CW, et al. Composition of coronary atherosclerotic plaques in patients with acute myocardial infarction and stable angina pectoris determined by contrast-enhanced multislice computed tomography. *Am J Cardiol* 2003; 91: 714-8.
27. Hoffmann U, Moselewski F, Nieman K, et al. Noninvasive Assessment of Plaque Morphology and Composition in Culprit and Stable Lesions in Acute Coronary Syndrome and Stable Lesions in Stable Angina by Multidetector Computed Tomography. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 1655-62.
28. Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine. Seventh Edition.

- 29.Simonetti O, Kim RJ, Fieno DS, et al. An improved MR imaging technique for the visualization of myocardial infarction. *Radiology* 2001;218:215–23.
- 30.Kim RJ, Fieno DS, Parrish TB, et al. Relationship of MRI delayed contrast enhancement to irreversible injury, infarct age, and contractile function. *Circulation* 1999;100:1992–2002
- 31.Fieno DS, Kim RJ, Chen EL, et al. Contrast-enhanced magnetic resonance imaging of myocardium at risk: distinction between reversible and irreversible injury throughout infarct healing. *J Am Coll Cardiol.* 2000;36:1985–91.
- 32.Wagner A, Mahrholdt H, Holly TA, et al. Contrast-enhanced MRI and routine single photon emission computed tomography (SPECT) perfusion imaging for detection of subendocardial myocardial infarcts: an imaging study. *Lancet* 2003;361:374–379.
- 33.Agatston AS, Janowitz WR, Hildner FJ, et al. Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. *J Am Coll Cardiol* 1990; 15:827– 832.
- 34.Austen WG, Edwards JE, Frye RL, et al. A reporting system on patients evaluated for coronary artery disease. Report of the Ad Hoc Committee for grading of Coronary Artery Disease, Council on Cardiovascular Surgery, American Heart Association. *Circulation* 1975; 51: 5-40.
- 35.Schroeder S, Kuettner A, Leitritz M, et al. Reliability of differentiating human coronary plaque morphology using contrast-enhanced multislice spiral computed tomography: a comparison with histology. *J Comput Assist Tomogr* 2004; 28:449-54.
- 36.Motoyama S, Kondo T, Sarai M, et al. Multislice computed tomography characteristics of coronary lesions in acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol.* 2007; 50: 319-26.
- 37.Bondarenko O, Beek AM, Hofman MB, et al. Standardizing the definition of hyperenhancement in the quantitative assessment of infarct size and myocardial viability

using delayed contrast-enhanced CMR. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance* 2005; 7, 481–485.

38.Cerqueira MD, Weissman NJ, Dilsizian V, et al.; American Heart Association Writing Group on Myocardial Segmentation and Registration for Cardiac Imaging. Standardized myocardial segmentation and nomenclature for tomographic imaging of the heart: a statement for healthcare professionals from the Cardiac Imaging Committee of the Council on Clinical Cardiology of the American Heart Association. *Circulation* 2002; 105:539-542.

39.Larsen AI, Galbraith PD, Ghali WA, et al. Characteristics and outcomes of patients with acute myocardial infarction and angiographically normal coronary arteries. *Am J Cardiol* 2005;95:261-63.

40.Valgimigli M, Rodriguez-Granillo GA, Garcia-Garcia HM, et al. Distance from the ostium as an independent determinant of coronary plaque composition in vivo: an intravascular ultrasound study based radiofrequency data analysis in humans. *Eur Heart J* 2006; 27:655–663.

41.Pfleiderer T, Marwan M, Schepis T, Ropers D, et al. Characterization of culprit lesions in acute coronary syndromes using coronary dual-source CT angiography. *Atherosclerosis* 2010; 211:437-44.

42.Pundziute G, Schuijf J, Jukema JW, et al. Evaluation of plaque characteristics in acute coronary syndromes: non-invasive assessment with multi-slice computed tomography and invasive evaluation with intravascular ultrasound radiofrequency data analysis *Eur Heart J* 2008; 29: 2373–2381.

43.Motoyama S, Sarai M, Harigaya H, et al. Computed tomographic angiography characteristics of atherosclerotic plaques subsequently resulting in acute coronary syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:49-57.

44. Harada K, Amano T, Uetani T, et al. Accuracy of 64-slice multidetector computed tomography for classification and quantitation of coronary plaque: Comparison with integrated backscatter intravascular ultrasound. *Int J Cardiol* 2011; 149:95-101.
45. Mollet NR, Cademartiri F, van Mieghem CA, et al. High resolution spiral computed tomography coronary angiography in patients referred for diagnostic conventional coronary angiography. *Circulation* 2005; 112: 2318–2323.
46. Husmann L, Valenta I, Gaemperli O, et al. Feasibility of low-dose coronary CT angiography: first experience with prospective ECG-gating. *Eur Heart J*. 2008; 29: 153-4.