

IMA a coronarie angiograficamente indenni

Problemi diagnostici

- Meccanismi eziopatogenetici multipli
- Coronarie completamente normali vs. coronarie con lesioni <50%
- Assenza di linee-guida diagnostiche codificate
- Relazione causa-effetto non sempre certa fra possibili fattori predisponenti o causali (es. deficit della coagulazione) e l'evento acuto
- Rapporto costo-beneficio delle indagini diagnostiche
- Limitata disponibilità e costo delle metodiche più sofisticate (IVUS,OCT)
- Implicazioni terapeutiche non sempre ben definite

IMA a coronarie angiograficamente indenni

Test diagnostici

- **Tests invasivi**

IVUS-OCT

Tests provocativi di vasospasmo

- **Tests non invasivi**

Test di valutazione riserva coronarica

Risonanza magnetica cardiaca

Eco transtoracico e transesofageo

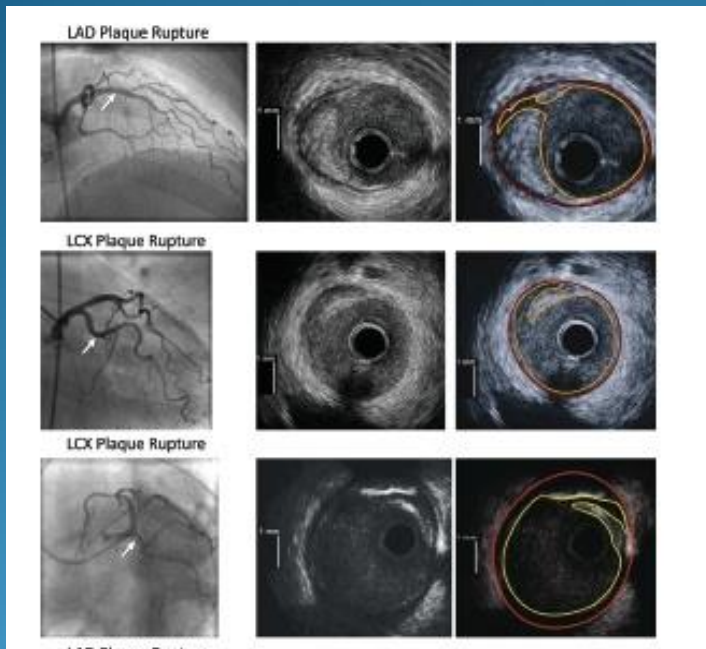
Tests x difetti della coagulazione

Tests x metaboliti cocaina

- Che informazioni dà sull'eziopatogenesi dell'IMA?
- Il valore diagnostico del test è ben documentato?
- Qual è il rapporto costo-beneficio?
- Esiste la possibilità di complicazioni ?
- Quali sono le implicazioni terapeutiche?
- Il test è da eseguire routinariamente , solo in pazienti selezionati o non ha indicazione clinica?

IMA a coronarie angiograficamente indenni

Tests invasivi: IVUS



- 50 pz, tutte donne con SCA
- 30% coro normali, 70% stenosi <50% (media 20%)
- Nel 38% dei pz placca complicata da rottura o ulcerazione.
- Alla RMC delayed enhancement nel 39% dei pz ed edema nel 53% nel territorio dell'arteria con placca complicata
- Placche complicate solo in arterie con irregolarità luminali non critiche, mai in coronarie completamente normali.

IMA a coronarie angiograficamente indenni

Test invasivi: IVUS

- Identifica placche non critiche complicate e puo' fornire informazioni potenzialmente importanti dal punto di vista patogenetico che anatomico .
- Uso routinario dell'IVUS limitato dai costi dell'attrezzatura e dalla disponibilità limitata solo ad una minoranza dei laboratori di emodinamica.
- Necessari studi su popolazione più numerose.
- Nei laboratori che lo hanno a disposizione, l'uso potrebbe essere indicato limitatamente ai pz con stenosi <50%, dato che le placche complicate sono state individuate solo in tali pz. e che l'IVUS consente una valutazione più precisa dell'entità della lesione rispetto alla coronarografia.

IMA a coronarie angiograficamente indenni

Test Funzionali

- **Test provocativi di spasmo coronarico (Acetilcolina - Ergonovina)**

Nel normale l'acetilcolina produce una vasodilatazione coronarica endotelio-dipendente ; l'induzione di spasmo o vasocostrizione diffusa è quindi indicativa di una disfunzione endoteliale a livello dei vasi epicardici.

- **Test di valutazione della riserva coronarica (Adenosina, dipiridamolo)**

In assenza di stenosi significative dei vasi epicardici tali test esplorano la capacità vasodilatatoria del microcircolo coronarico.

Una riduzione della riserva coronarica dopo vasodilatazione massimale con adenosina o dipiridamolo è indicativa di una disfunzione non endotelio-dipendente del microcircolo coronarico.

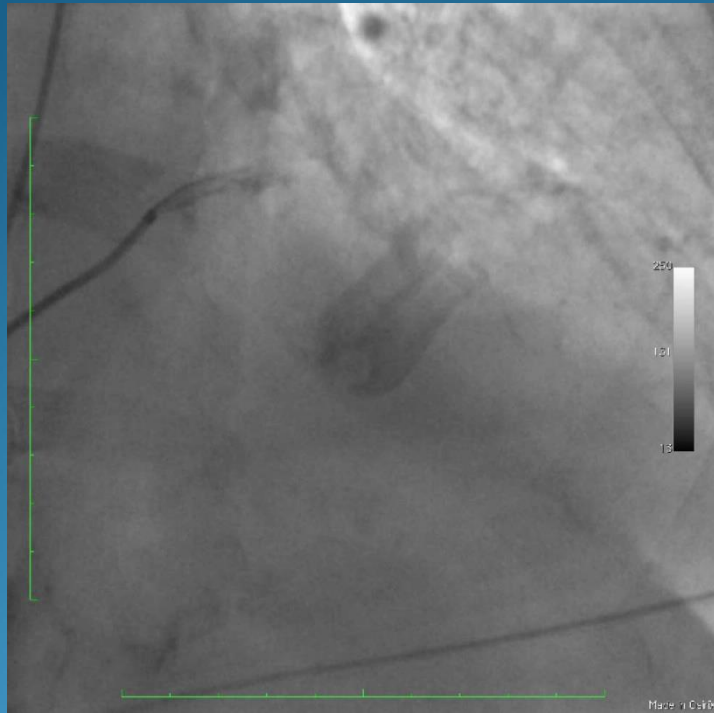
IMA a coronarie angiograficamente indenni

Test provocativi di spasmo coronarico (Acetilcolina - Ergonovina)

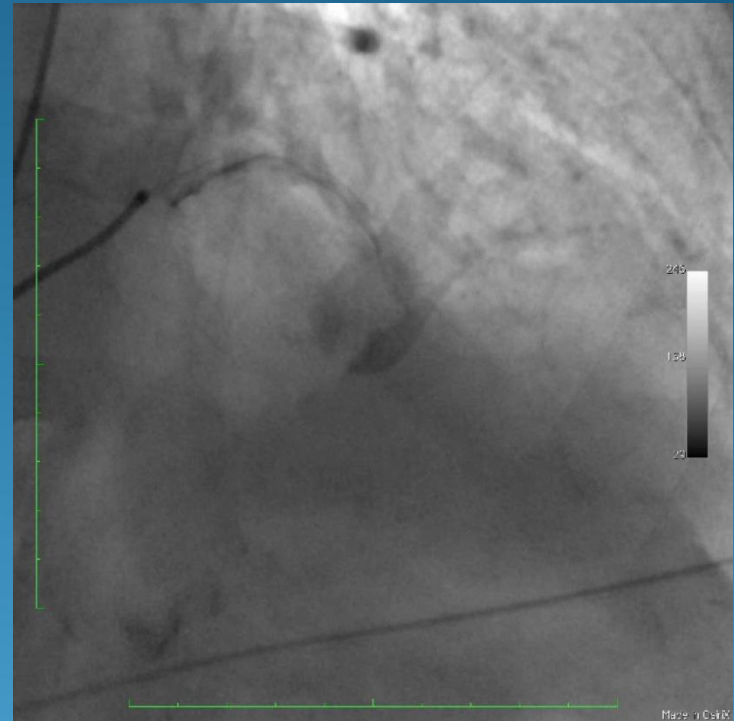
- Prevalenza di vasospasmo :
 - 49% dopo Ach i.c. (Caspar Study, JACC 2008)
 - 74% dopo ergonovina i.c. (Wang, Am Heart J 2002)
 - 16% dopo ergonovina e.v. (Da Costa, E Heart J 2001)
- Dopo Ach frequente induzione di spasmo multiconarico (69% nel CASPAR), suggestivo di una disfunzione endoteliale non solo locale ma diffusa.
- Non vengono riportate complicanze maggiori durante il test.
- La prognosi a distanza dei pz con test positivo x vasospasmo è eccellente e migliore rispetto ai pz con stenosi critiche, anche se è frequente la persistenza di angina.

IMA a coronarie angiograficamente indenni

Risposta all'acetilcolina nei pz con Tako-Tsubo



Basale



Acetilcolina

l'acetilcolina ha indotto un' anormale risposta vasocostrittoria in 5/10 pz:

3 pz : spasmo focale o diffuso della'IVA;

1 pz spasmo diffuso dell' IVA e del Cx

1 pz vasocostrizione su IVA con transitorio slow flow distale

(Crimi G, dati non pubblicati)

IMA a coronarie angiograficamente indenni

Test di valutazione della riserva coronarica (Adenosina, dipiridamolo)

- **Dati molto limitati in popolazioni selezionate di pz con sindrome takotsubo.**
- **Riserva coronarica sull'IVA valutata non invasivamente mediante eco-Doppler**
- **Riduzione transitoria della riserva coronarica sull'IVA in fase acuta, con ritorno a valori normali nel follow-up dopo la risoluzione delle alterazioni della cinesi.**
- **Tale risposta viene interpretata come indicativa di una transitoria disfunzione del microcircolo coronarico che si risolve dopo la fase acuta. La causa di tale disfunzione rimane peraltro non definita e le implicazioni terapeutiche incerte.**

IMA a coronarie angiograficamente indenni

Test funzionali: Indicazioni

- L'elevata % di positività dei test provocativi di vasospasmo suggeriscono che esso giochi un ruolo patogenetico in un numero significativo di pz con IMA+NCA.
- Esperienza clinica sui test provocativi di vasospasmo limitata a pochi centri.
- La positività del test con Ach non sembra individuare una popolazione a > rischio di eventi maggiori né avere implicazioni terapeutiche maggiori.
- Per tali motivi i test provocativi di vasospasmo i.c. non sembrano indicati routinariamente nei pz con IMA+NCA
- Il test con ergonovina ev è controindicato per possibili complicanze maggiori legate all'induzione di spasmi multivasali.

- Non indicazione routinaria all'esecuzione dei tests di valutazione della funzione del microcircolo coronarico.

IMA a coronarie angiograficamente indenni

Risonanza magnetica cardiaca

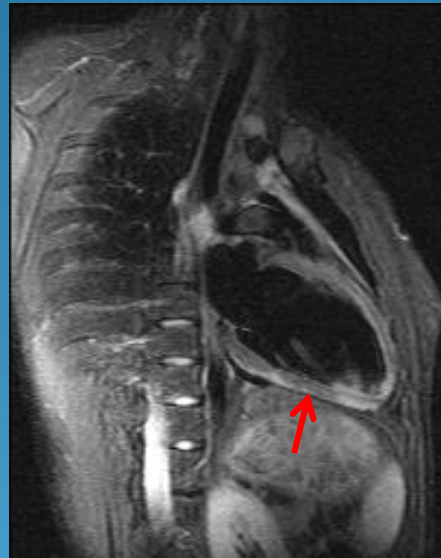
- **Presenza e distribuzione del “delayed enhancement” dopo gadolinio**
distribuzione subendocardica o transmurale nel territorio di 1 cor.: IMA
distribuzione diffusa intramurale e/o epicardica: miocardite
assenza di DE: Sindrome takotsubo
- **Presenza di edema nelle immagini T2-pesate**
distribuzione subendocardica o transmurale corrispondente a DE : IMA
distribuzione diffusa intramurale e/o epicardica: miocardite
distribuzione transmurale con estensione > al territorio di distribuzione
di un singolo vaso coronarico: Sindrome takotsubo
- **Funzione VS e presenza e distribuzione delle alterazioni della cinesi regionale**

IMA a coronarie angiograficamente indenni

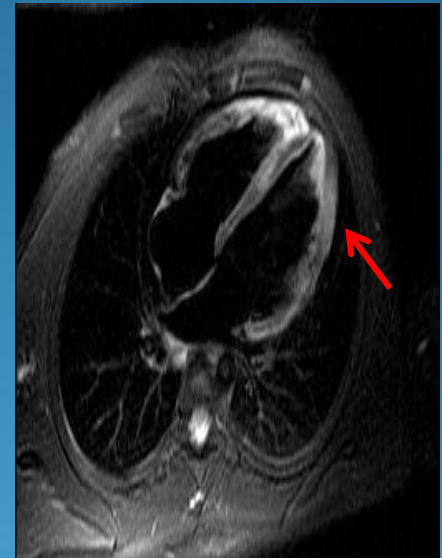
Risonanza magnetica cardiaca: Miocardite



DE subepicardico



Edema parete inferiore

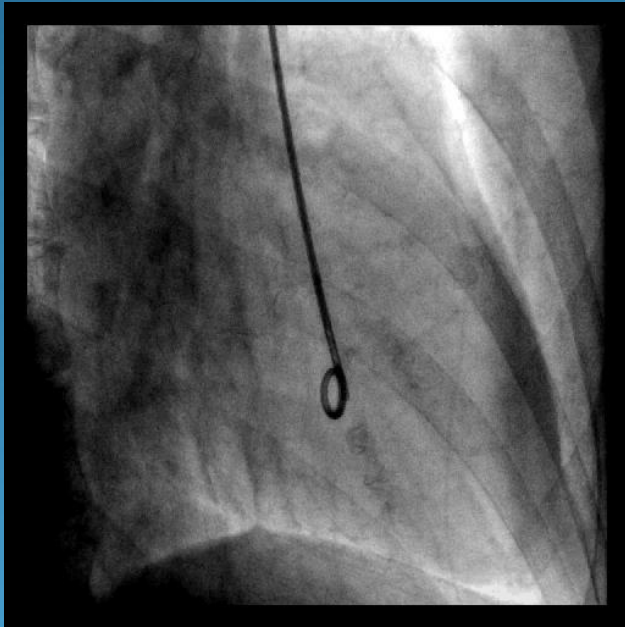


Edema parete laterale

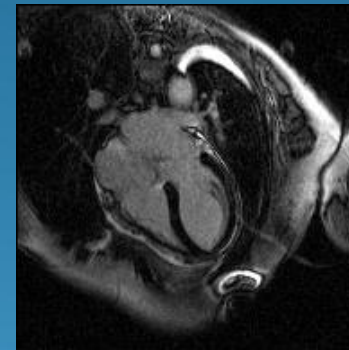
Uomo di 30 a. con dolore prolungato, Troponina +
e coronarie completamente normali

IMA a coronarie angiograficamente indenni

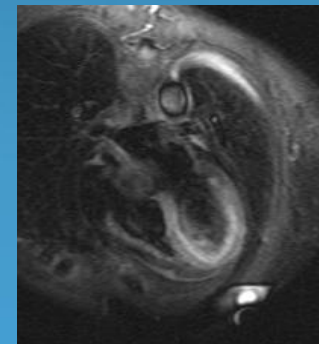
Risonanza magnetica cardiaca: S. Takotsubo



Donna di 63 a, angor a riposo,
Tn +, coro completamente normali,
Quadro ventr. di apical ballooning



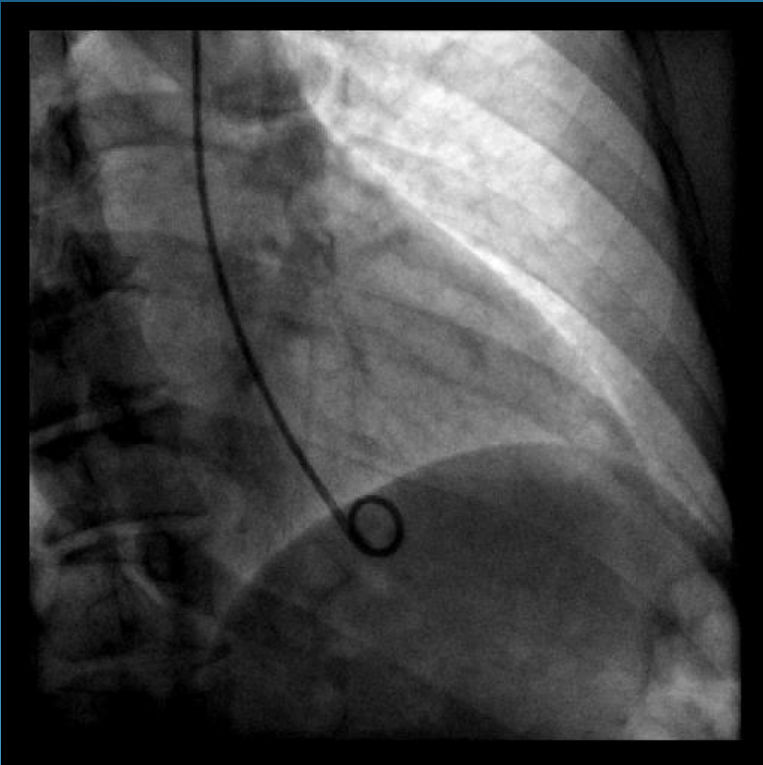
Assenza di DE



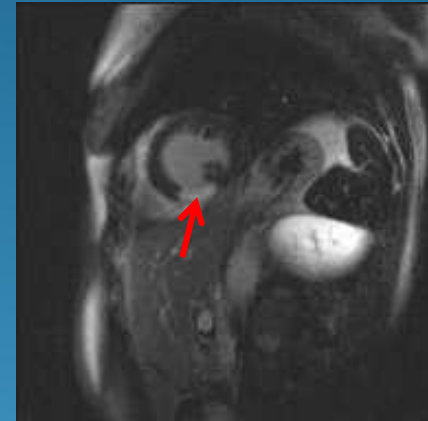
Esteso edema porzioni
medio-apicali VS

IMA a coronarie angiograficamente indenni

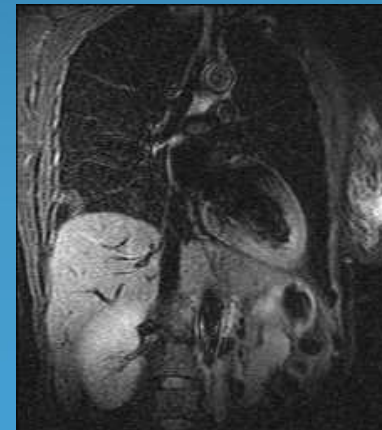
Risonanza magnetica cardiaca: takotsubo vs IMA



Donna di 42 a, angor da stress emotivo,
Stenosi 40% su Dx e IVA, diagnosi iniziale di
S.Takotsubo



DE transmurale inferiore apicale



Edema transmurale esteso a
parete inferiore e apice

IMA a coronarie angiograficamente indenni

Risonanza magnetica cardiaca

- In una popolazione di pz con sospetto ACS con Tn + e coronarie normali la RMC risulta diagnostica nel 65%-90% dei casi.
- Sulla base della RMC la diagnosi finale è:
 - Miocardite acuta nel 26-60% dei casi
 - Infarto miocardico acuto nel 12-25% dei casi
 - Sindrome takotsubo nel 4-14% dei casi
 - Diagnosi non definitiva nel 10-35% dei casi.

IMA a coronarie angiograficamente indenni

Risonanza magnetica cardiaca: Indicazioni

- **Pazienti con sospetto IMA e quadro coronarografico di normalità, in presenza di quadro anamnestico-clinico suggestivo x miocardite o comunque con quadro clinico atipico per IMA , specie se giovane: D.D. fra IMA e miocardite.**
- **Pazienti con diagnosi iniziale di S. Takotsubo: D.D. fra IMA e Takotsubo**
- **Al di fuori di queste indicazioni, la RMC fornisce indicazioni utili (estensione della necrosi, correlazione fra sede del DE e territorio di distribuzione di coronaria con stenosi non critica) , ma non sembra essere necessaria routinariamente per definire l'iter diagnostico-terapeutico.**

IMA a coronarie angiograficamente indenni

Cause emboliche

- Prevalenza circa 2%
- Prevalenza delle diverse fonti emboligene non definita
- Possibili fonti emboligene:
 - 1) Trombi in atrio o auricola sn
 - 2) Trombi VS
 - 3) Trombi su protesi valvolari meccaniche mitraliche o aortiche
 - 3) Vegetazioni endocarditiche
 - 4) Mixoma atriale
 - 5) Calcificazioni mitraliche o aortiche
 - 6) Embolie paradosse attraverso PFO

IMA a coronarie angiograficamente indenni

TTE e TEE per ricerca cause emboliche

- **Indicata nel sottogruppo di pz con patologie a rischio di cardioembolismo:**
 - FA cronica o parossistica (TEE)
 - Cardiomiopatia primitiva (TTE)
 - Endocardite valvolare (TEE)
 - Protesi meccaniche in posizione mitralica od aortica (TEE)
- **La ricerca di cause rare di IMA embolico (PFO) mediante TTE-TEE può essere indicata in casi selezionati (pz giovani con coronarie completamente normali, assenza di altri fattori di rischio e condizioni favorenti tromboembolismo paradosso attraverso PFO come tromboflebiti degli arti inferiori o difetti congeniti della coagulazione)**

IMA a coronarie angiograficamente indenni

Alterazioni congenite od acquisite della coagulazione potenzialmente coinvolte

- **Polimorfismo genetico del fattore V (Fattore V Leiden)**
- **Polimorfismo genetico del fattore II (protrombina)**
- **Polimorfismo genetico del fattore V**
- **Polimorfismo genetico del PAI-1**
- **Polimorfismo genetico dei recettori piastrinici GP-Ia, GP-Ib α , GP-III**
- **Deficit di antitrombina III**
- **Deficit di proteina C e proteina S**
- **Anticorpi antifosfolipidi**
- **Ipermocisteinemia**
- **Deficit di Vitamina B e di folati**

IMA a coronarie angiograficamente indenni

Polimorfismi genetici dei fattori della coagulazione e piastrinici

- Polimorfismo genetico del fattore V (fattore V Leiden) associato ad $>$ del rischio di trombosi venosa >3 volte negli eterozigoti e > 10 volte negli omozigoti.
- L'associazione tra polimorfismi genetici di tali fattori ed $>$ del rischio di trombosi arteriosa ed IMA molto più debole e non sicuramente dimostrata.
- Metanalisi dimostrano moderato $>$ del rischio (RR 1.17 e 1.31) di malattia coronarica e IMA per polimorfismi del fattore V e fattore II, un debole, non significativo $>$ del rischio per il PAI-1 e nessun $>$ del rischio per i polimorfismi del fattore VII e piastrinici.
- **Indicazione a ricerca polimorfismi dei soli fattori V e fattore II in:**
 - Pazienti di età < 45 anni
 - Storia di trombosi venose ricorrenti
 - Trombosi durante la gravidanza
 - Anamnesi familiare positiva per trombosi

IMA a coronarie angiograficamente indenni

Antitrombina III- Proteina C- Proteina S

- Proteine sintetizzate dal fegato inibitrici fisiologiche della coagulazione
- Difetti congeniti od acquisiti (epatopatie, DIC,sepsi, carenza vit K)
- Deficit associato ad > rischio di trombosi venosa e di embolia polmonare
- Rischio di trombosi arteriosa più basso (in pz con stroke di età < 45 a deficienza proteina S presente in % variabili dal 0.3% al 23%)

- Determinazione dei livelli plasmatici di ATIII- Proteina C- S indicata in:
 - Pazienti di età < 45 anni
 - Storia di trombosi venose ricorrenti
 - Trombosi durante la gravidanza
 - Anamnesi familiare positiva per trombosi

- Deficit di AT III- Proteina C ed S è indicazione alla TAO

IMA a coronarie angiograficamente indenni

Anticorpi antifosfolipidi

- **Sindrome sistemica autoimmune** caratterizzata da episodi recidivanti di trombosi vascolare e positività persistente degli anticorpi antifosfolipidi
- **Forma primaria o secondaria** (malattie del connettivo, specie LES)
- **Anticorpi AFL inducono attivazione endoteliale** e hanno azione procoagulante
- **Causa più frequente di eventi trombotici** sia venosi che arteriosi nei giovani
- **Elevata mortalità (5% a 5 a.)** dovuta a IMA, stroke o EP

- **Determinazione dei livelli plasmatici di anticorpi AFL indicata in:**
 - Pazienti di età < 45 anni**
 - Storia di trombosi venose o arteriose ricorrenti**
 - Soggetti con malattie del connettivo su base autoimmune**
- **Soggetti con livelli persistentemente elevati di PCR**

- **La positività per anticorpi antifosfolipidici è indicazione alla TAO**

IMA a coronarie angiograficamente indenni

Omocisteinemia basale- Vit.B12- Folati

- Risultati contrastanti degli studi epidemiologici sull'associazione fra livelli moderatamente elevati di omocisteina e rischio di IMA, angina e stroke, con prevalenza di risultati negativi negli studi su popolazioni più vaste e con follow-up più prolungato.
- La terapia con Vit. B12-B6 e folati riduce significativamente i livelli plasmatici di omocisteina, ma non riduce il rischio di nuovi eventi cardiovascolari dopo un primo infarto miocardico o dopo stroke (Studi NORVIT e VISP).
- La determinazione dei livelli plasmatici di omocisteina, Vit. B6 e B12 non è indicata nei pz con IMA a coronarie normali.

IMA a coronarie angiograficamente indenni

Ricerca cause tossiche (cocaina)

- Negli USA 15% della popolazione generale ha fatto uso di cocaina almeno 1 volta e 2% nell'ultimo anno.
- In recente studio spagnolo svolto in grande area urbana 12% dei pz di età <50 anni ricoverati per SCA riferiva uso di cocaina attuale o pregresso.
- Prevalenza di uso di cocaina aumenta a 25% nel gruppo di età < 30 anni.
- Test urinari x metaboliti cocaina positivi nel 18% dei pz < 30 anni.
- Ricerca metaboliti urinari della cocaina indicata in:
 - pz di età < 50 anni con storia di consumo recente o pregresso di cocaina o altre sostanze tossiche
 - pz di età < 30 anni anche in caso di diniego di consumo se non sono evidenti altre cause dell'IMA.

IMA a coronarie angiograficamente indenni

Conclusioni

- L'uso routinario in tutti i pz dei diversi tests a disposizione per individuare l'eziologia dell'IMA non appare cost-effective.
- La scelta dei tests diagnostici da effettuare nel singolo pz va fatta in base ad un'accurata valutazione clinica, che individui i tests più indicati nel singolo pz.
- Anche una valutazione diagnostica molto accurata non consente di definire con sicurezza il meccanismo eziopatogenetico dell'IMA in una percentuale significativa di pz (fino al 30%)