

FISIOLOGIA DEL MICROCIRCOLO CORONARICO, ALTERAZIONI PATOLOGICHE E MANIFESTAZIONI CLINICHE

M. Volpe, B. Musumeci, G. Proietti, C. Calvieri, E. Conti

**Cattedra di Cardiologia
II Facoltà di Medicina e Chirurgia
Università degli Studi "La Sapienza" di Roma.**

Introduzione

Negli ultimi anni, un grande interesse scientifico si è rivolto allo studio della fisiopatologia dei piccoli vasi coronarici. Alterazioni strutturali e funzionali del microcircolo possono spiegare l'insorgenza di ischemia miocardica in diverse situazioni cliniche, che vanno dalla cardiopatia ischemica a cardiopatie strutturali.

Le manifestazioni di ischemia coronarica sono spesso legate alla concomitante presenza di disfunzione dei vasi di grande calibro e dei piccoli vasi. Questo è il caso delle modificazioni strutturali del microcircolo, per ostruzione embolica, nel fenomeno della microembolizzazione distale in corso di angioplastica, o delle alterazioni funzionali descritte nella sindrome di Takotsubo, o delle alterazioni ischemiche evocabili da test di ischemia inducibile entro 1 mese da una angioplastica, per ridotta capacità di vasodilatazione del letto vascolare distale. In altre condizioni cliniche, come ad esempio in presenza del fenomeno del lento flusso coronarico, distinto da una più frequente presentazione clinica a tipo sindrome coronarica acuta, le alterazioni funzionali del microcircolo sono invece l'unico attore di manifestazioni ischemiche anche "maggiori", poiché classificate e gestite al pari di altre condizioni cardiovascolari acute, come l'angina instabile o l'infarto miocardico.

La varietà del contributo portato dalla fisiopatologia del microcircolo coronarico alla genesi di differenti manifestazioni cliniche di ischemia miocardica, incoraggia la ricerca e la identificazione di metodologie diagnostiche sempre attendibili e "user-friendly", come anche la ricerca di interventi terapeutici mirati e sempre più efficaci.

È noto che tutti i principali fattori di rischio cardiovascolare sono stati associati ad insorgenza di disfunzione endoteliale, per riduzione della biodisponibilità dell'ossido nitrico (NO) e aumento dello stress ossidativo¹. È interes-

sante la dimostrazione che anche il semplice apporto farmacologico cronico di tetraidrobiopterina, agente riducente e cofattore della NO sintetasi, possa ridurre il danno endoteliale e lo stress ossidativo indotto dall'ipercolesterolemia ², permettendo una risposta più idonea dei piccoli vasi ai fenomeni di ischemia.

Anatomia e fisiologia del microcircolo coronarico

Il microcircolo coronarico è costituito dall'insieme dei vasi di diametro inferiore a 300 micron, distinti in arteriole, capillari e venule: questo distretto è responsabile della gran parte delle resistenze coronariche totali a riposo, ed è a questo livello che agiscono i principali meccanismi di regolazione del flusso miocardico (Fig. 1) ³. Le arterie epicardiche, vasi con diametro maggiore di 300 micron, sono responsabili di non più del 15-20% delle resistenze coronariche totali. La quota di resistenza offerta al flusso dalle prearteriole, vasi di diametro dai 300 ai 150 micron, a decorso prevalentemente intramiocardico, è del 20-25%; le arteriole di diametro inferiore ai 150 micron sono invece responsabili del 55-65% delle resistenze. L'estrazione miocardica di ossigeno è massimale già in condizioni di riposo, per cui il cuore, per adeguare l'apporto di ossigeno al fabbisogno energetico, deve affidarsi a meccanismi di regolazione del flusso a livello microvascolare. Il microcircolo coronarico ha pertanto la funzione fondamentale di modulare le resistenze in relazione alle variazioni del consumo di ossigeno o della pressione di perfusione, al fine di assicurare un apporto ematico costantemente adeguato alle necessità metaboliche

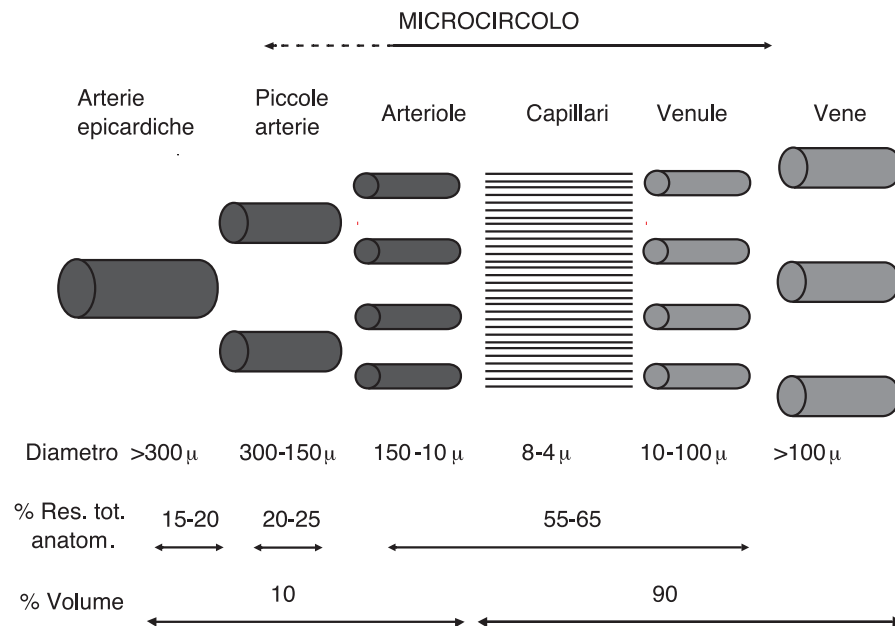


Fig. 1. Rappresentazione schematica del circolo coronarico. (mod. da Brauwald. Heart Disease. A textbook of cardiovascular medicine. 7° Edizione, 2004).

del miocardio. Le resistenze vascolari sono regolate da diversi meccanismi di controllo, tra cui il controllo endoteliale (o umorale più in generale), il controllo metabolico, meccanismi di autoregolazione miogena, la presenza di forze compressive extravascolari ed il controllo neurogeno. Ognuno di questi meccanismi può apparire alterato negli stati di malattia e può pertanto contribuire allo sviluppo di ischemia miocardica.

Controllo endoteliale

L'endotelio mantiene l'omeostasi vascolare sia a livello dei vasi di conduttanza che nel microcircolo mediante la produzione di un'ampia gamma di sostanze con azione opposta tra loro. La disfunzione endoteliale è causata da uno squilibrio tra sostanze vasocostrittrici e vasodilatanti prodotte a livello di quest'organo e può provocare ischemia. La principale sostanza prodotta a livello endoteliale è l'ossido nitrico (NO), il cui rilascio è stimolato da prodotti di derivazione piastrinica, sostanze chimiche (istamina, bradichinina) e aumentato shear stress. L'NO determina vasodilatazione mediante un'azione di inibizione della contrazione delle cellule muscolari lisce, mediata dal GMP ciclico. Inoltre, inibisce la produzione di citochine, di molecole di adesione e di fattori trascrizionali, attuando un meccanismo antinfiammatorio di protezione della parete vascolare ⁴. Una sostanza di derivazione endoteliale che agisce mediando la dilatazione dei vasi di resistenza è l'endothelium derived hyperpolarizing factor (EDHF). Questa molecola induce la dilatazione dei piccoli vasi provocando l'attivazione dei canali del K^+ Ca^{++} -dipendenti a livello delle cellule muscolari lisce ⁵. Tra le sostanze ad azione vasocostrittrice, l'endotelina-1 stimola la proliferazione delle cellule muscolari lisce, il rimodellamento vascolare, e l'infiammazione della parete del vaso ⁶.

Controllo metabolico

Il principale mediatore della regolazione metabolica del flusso coronarico è invece l'adenosina, formata dalla degradazione dell'AMP. In condizioni di aumentato lavoro cardiaco le riserve di ATP vengono consumate e il miocita non è in grado di risintetizzare composti ad elevata energia. L'adenosina prodotta diffonde dai miociti, ed è un potente vasodilatatore. L'aumento della concentrazione interstiziale di adenosina correla con l'aumento del flusso sanguigno coronarico. Nella regolazione metabolica del flusso coronarico intervengono tuttavia altri fattori, come dimostrato dal fatto che la somministrazione di antagonisti del recettore dell'adenosina non riduce di molto l'iperemia da stimolo metabolico nell'animale e nell'uomo ⁷.

Autoregolazione miogena e forze compressive extravascolari

Le cellule muscolari lisce arteriolari reagiscono ad un incremento della pressione intraluminale mediante costrizione. Questo meccanismo costituisce l'autoregolazione miogena ⁸. Inoltre, le arteriole per il loro decorso intramiocardico sono soggette ad importanti variazioni e compressioni esterne durante la sistole. Gli strati maggiormente coinvolti sono quelli subendocardici, soggetti sia all'aumento delle pressioni intraventricolari telediastoliche e sistoliche che allo "schiacciamento" sistolico ⁹.

Controllo neurogeno

A livello delle arteriole sono presenti fibre simpatiche e parasimpatiche. I recettori α adrenergici mediano vasocostrizione, laddove i recettori β_2 mediano vasodilatazione. La stimolazione parasimpatica provoca vasodilatazione. Inoltre, accanto alla norepinefrina e all'acetilcolina, sono stati identificati molti altri neurotrasmettitori, di cui non sempre è chiaro il ruolo, tra i quali il neuropeptide Y, il peptide correlato al gene della calcitonina (CGRP), la sostanza P¹⁰.

Fisiopatologia della funzione del microcircolo coronarico

Quando il flusso cambia, le arterie coronariche epicardiche e le arteriole prossimali hanno l'intrinseca tendenza a mantenere un livello costante di shear stress mediante un meccanismo di vasodilatazione endotelio-dipendente¹¹. All'aumento della pressione aortica, le prearteriole distali vanno incontro a vasocostrizione mediante autoregolazione miogena al fine di mantenere una pressione costante all'origine delle arteriole. Le arteriole hanno un ruolo fondamentale nella regolazione metabolica del flusso coronarico¹². Esse infatti sono caratterizzate da un elevato tono basale e si vasodilatacono in risposta al rilascio di metaboliti miocardici prodotti per l'aumentato consumo di ossigeno. La vasodilatazione arteriolare provoca una diminuzione delle resistenze su tutto il network microvascolare causando inoltre una riduzione della pressione nelle prearteriole distali che, a loro volta, sensibili al controllo miogeno, si vasodilatacono. Inoltre, la dilatazione delle prearteriole distali e delle arteriole determina un aumento dello shear stress, con conseguente induzione della vasodilatazione flusso-dipendente nelle prearteriole di grosso calibro e nei vasi di conduttanza. Pertanto, a livello della circolazione coronarica il flusso sanguigno è regolato dalla richiesta di ossigeno mediante un coordinato controllo delle resistenze vascolari all'interno di differenti domini, ognuno governato da un distinto meccanismo regolatorio (Figura 2)¹³.

Valutazione strumentale della funzione del microcircolo coronarico

Sono disponibili diversi metodi strumentali per la valutazione quantitativa del flusso attraverso il circolo coronarico, come pure la funzione del microcircolo coronarico. Il flusso coronarico è una misura della quantità di sangue che attraversa in un'unità di tempo un determinato vaso coronarico e viene espressa in millilitri/minuto/g. Le metodiche invasive di misurazione della velocità di flusso coronarico possono utilizzare il posizionamento di una guida Doppler nella porzione distale della coronaria¹⁴ o l'impiego di metodiche di termodiluizione¹⁵. Una misurazione non invasiva della velocità di flusso coronarico è fornita dal calcolo della velocità di progressione del mezzo di contrasto fino alla porzione distale delle coronarie, secondo il metodo descritto da Gibson del Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) frame count, che misura il numero di cine frame/unità di tempo impiegati dal mezzo di contrasto per opacizzare tutto il decorso del vaso coronarico¹⁶. Tale metodica è affetta da numerose limitazioni (come ad esempio, variabilità di frequenza cardiaca o

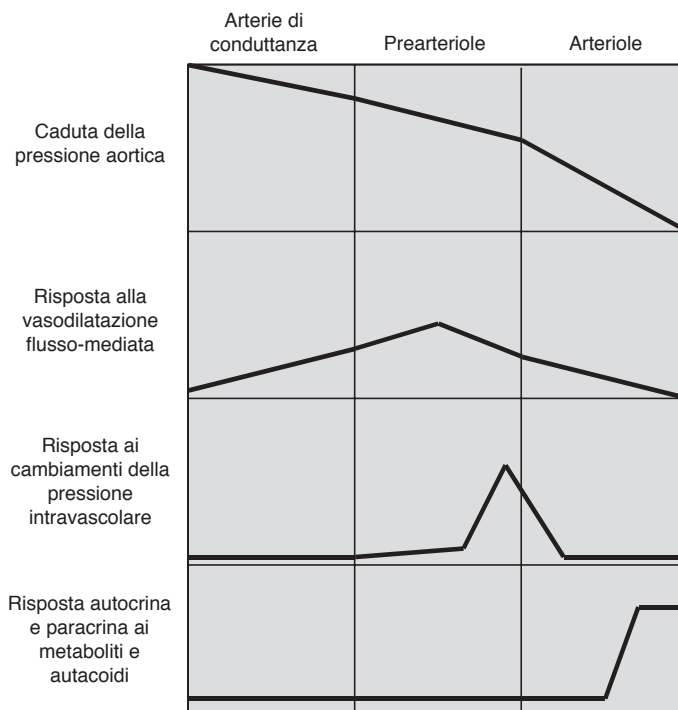


Fig. 2. Fisiopatologia del circolo coronarico. (mod. da Camici P et al, NEJM 2007; 356:830-40).

pressione arteriosa, diametro coronarico, forza di iniezione del mezzo di contrasto, aritmie, presenza di ectasie coronariche, ecc); tuttavia in condizioni controllate, con acquisizione di proiezioni standard, dopo iniezione di nitrati, ha fornito risultati apprezzabili, e di rilievo clinico e prognostico specie nell'ambito di patologie come l'infarto miocardico acuto con sopraslivellamento del tratto ST. Di recente introduzione è anche l'impiego della misurazione non invasiva del flusso coronarico, dopo stimolo vasodilatatore (in genere adenosina), in corso di ecocardiografia Doppler transtoracica¹⁷; tale metodica è di sicuro vantaggio pratico per il paziente (non invasiva), ma richiede una consolidata expertise per il raggiungimento di un soddisfacente segnale Doppler coronarico per via transtoracica, oltre ad essere limitata da diverse possibili comorbidità (pneumopatia) e caratteristiche morfometriche del paziente. Queste metodiche ottengono informazioni riguardanti prevalentemente il flusso attraverso le coronarie epicardiche, e consentono una stima indiretta della reattività del piccolo circolo, dopo prove di stimolazione con vasodilatatori (adenosina, acetilcolina, papaverina), fornendo una valutazione della riserva di flusso coronarico. La riserva di flusso coronarico (CRF) è indice della grandezza di un aumento del flusso coronarico in condizioni di stimolo ed è determinata dall'interazione delle due componenti della perfusione coronarica, ossia i vasi epicardici e il microcircolo coronarico. Pertanto, la misura delle variazioni di flusso, in presenza di vasi epicardici indenni da lesioni angiograficamente evi-

denti, è una misura della capacità di adattamento del microcircolo ad aumento delle richieste metaboliche. La CRF viene determinata con analisi del flusso in condizioni basali e in condizioni di massima iperemia, ottenuta con infusione intracoronarica di adenosina (vasodilatazione endotelio-indipendente) o acetilcolina (vasodilatazione endotelio-dipendente). Una CRF minore di 2 è considerata anormale ¹⁸.

Un metodo di valutazione del flusso, o meglio della “pervietà” microvascolare al flusso (assenza di “microvascular obstruction” o di elevate resistenze intramiocardiche) nei piccoli vasi, relativamente semplice e riproducibile, può essere quello fornito dall’analisi del TIMI myocardial perfusion grade o “blush”, che descrive l’intensità dell’opacizzazione dei piccoli vasi nel microcircolo e la rapidità con cui questa opacizzazione scompare. Tanto più è rapido il lavaggio del mezzo di contrasto, quanto più la funzione del microcircolo coronarico risulta conservata. Il TIMI myocardial perfusion grade viene espresso come punteggio in una scala da 0 a 3, laddove uno score più elevato rappresenta una migliore perfusione ¹⁹. Una valutazione quantitativa affidabile e non invasiva dell’entità di flusso nel microcircolo coronarico può essere fornita dalla tomografia ad emissione di positroni (PET), che misura la quantità di flusso sanguigno per unità di massa (misurata pertanto in millilitri/grammo) ²⁰, ed ha la particolare peculiarità di misurare la quantità di flusso fornito a tessuto metabolicamente attivo (quando venga utilizzato come tracciante il fluorodesossiglucosio - FDG). Infine, anche la risonanza magnetica nucleare (RMN) è in grado di offrire una stima del grado di pervietà microvascolare ²¹.

Patologia del microcircolo coronarico: classificazione nosografica

Come recentemente descritto da Camici et al ²², una disfunzione del microcircolo coronarico si può realizzare in diverse condizioni cliniche. Sostanzialmente, si può identificare una disfunzione del microcircolo coronarico come epifenomeno di malattia coronarica o in associazione a cardiopatia strutturale (Tabella I).

Disfunzione del microcircolo nella malattia coronarica

Ruolo fisiopatologico dei fattori di rischio cardiovascolare

La disfunzione del microcircolo coronarico rappresenta una manifestazione

Tabella I

<i>Malattia coronarica</i>	<i>Cardiopatia strutturale</i>
Sindrome X cardiaca	Cardiomiopatia ipertrofica
Lento flusso coronarico in coronarie indenni da lesioni	Malattia di Fabry-Anderson
Angina cronica stabile	Stenosi aortica
Sindrome di Takotsubo	Cardiopatia ipertensiva
Angina instabile/NSTEMI	
STEMI/ no reflow	
Post-rivascolarizzazione coronarica	

ne patologica frequentemente riscontrata in associazione con la presenza dei tradizionali fattori di rischio cardiovascolare (fumo di sigaretta, ipertensione arteriosa, dislipidemia, diabete e stati di insulino-resistenza, sindrome metabolica)²³. In queste condizioni la disfunzione del microcircolo coronarico è stata dimostrata tramite valutazione della riserva di flusso coronarico o utilizzando tecniche radiometaboliche²². Sia in pazienti fumatori asintomatici, che in pazienti dislipidemicici asintomatici, la valutazione della riserva di flusso coronarico ha mostrato un'alterazione della funzione dei piccoli vasi coronarici²⁴. Come dimostrato da studi su animali, l'incremento dello stress ossidativo che si verifica in queste condizioni può rappresentare il meccanismo fisiopatologico principale nel determinare l'alterazione della funzione endoteliale²⁵. A sua volta la disfunzione endoteliale può manifestarsi poi con una riduzione della riserva coronarica, ridotta capacità di vasodilatazione o vasocostrizione dei piccoli vasi coronarici²⁶. Uno studio condotto in soggetti affetti da diabete mellito non complicato, ha dimostrato una marcata disfunzione del microcircolo coronarico in risposta all'infusione di adenosina (in relazione ad una alterazione della vasodilatazione endotelio-indipendente) e al "cold-pressor test" (in relazione ad una compromissione della vasodilatazione endotelio-dipendente)²⁷. Infine, possibili alterazioni genetiche possono essere alla base della disfunzione endoteliale, e contribuire alla trasmissione del rischio di eventi cardiovascolari²⁸.

Sindrome X

La presenza di angor in associazione con evidenza di ischemia inducibile, in assenza di malattia coronarica ostruttiva e di vasocostrizione spontanea o indotta delle arterie coronarie, caratterizza una condizione patologica comunemente nota e descritta nel tempo come sindrome X cardiaca. Un substrato disfunzionale o di patologia anatomica è stato descritto per questi pazienti. In biopsie endomiocardiche provenienti da soggetti affetti da sindrome X sono state evidenziate anomalie strutturali dei piccoli vasi coronarici, con ipertrofia parietale e restringimento del lume vasale²⁹.

Nel 1981 Opherk et al descrissero un'alterata riserva coronarica in risposta alla somministrazione di dipiridamolo (vasodilatazione endotelio-indipendente)³⁰; successivamente questi dati sono stati confermati anche mediante RMN³¹ e PET³². Negli stessi pazienti, inoltre, è stata osservata un'alterazione della riserva coronarica in risposta alla somministrazione di acetilcolina, responsabile della vasodilatazione endotelio-dipendente³³. Infine, un'aumentata produzione di sostanze vasocostrittrici quali l'endotelina-1 è stata riportata in questo tipo di pazienti³⁴.

Lento flusso coronarico

Il fenomeno del lento flusso coronarico è costituito dal riscontro angiografico di un'opacizzazione ritardata del tratto distale di arterie coronariche generalmente esenti da lesioni significative³⁵. Sebbene la fisiopatologia di questo fenomeno rimanga ancora non del tutto chiarita, vi sono forti evidenze che l'alterazione primitiva sia dovuta ad una disfunzione dei piccoli vasi coronarici. Questa ipotesi è stata confermata da valutazioni funzionali che hanno consentito di riscontrare una significativa disfunzione endoteliale in questo

gruppo di pazienti³⁶ ed un aumento della secrezione endoteliale di sostanze ad azione vasocostrittrice come l'endotelina-1³⁷. Inoltre, in questi pazienti si osserva un incremento delle molecole di adesione e di citochine, a significare un importante ruolo dell'infiammazione nella disfunzione endoteliale³⁸. Infine, in alcuni casi, è stata descritta un'alterazione dell'aggregabilità piastrinica³⁹.

Angina cronica stabile

Nei pazienti con angina stabile, la disfunzione del microcircolo coronarico distale ad una coronaria stenotica può modulare la soglia ischemica, e quindi il tempo e le modalità di comparsa dell'ischemia. Questa alterazione può essere determinata, in presenza di aumento del consumo di ossigeno, da un'inappropriata dilatazione prearteriolare subepicardica con riduzione della perfusione subendocardica⁴⁰ e inappropriata costrizione prearteriolare ed arteriolare con riduzione di reclutamento di circolo collaterale⁴¹.

Sindrome di Takotsubo

In pazienti con questa caratteristica forma di sindrome coronarica acuta, recentemente descritta e denominata sindrome di Takotsubo è stata dimostrata un'alterazione dei vasi del piccolo circolo con riduzione della CFR⁴². Ulteriori studi hanno confermato l'alterazione di funzione del microcircolo coronarico tramite analisi del TIMI frame count ed ecocardiografia con contrasto⁴³. Ad ogni modo, non è chiaro se la disfunzione del microcircolo coronarico rivesta un ruolo primario coinvolto nella patogenesi di questa malattia o se piuttosto rappresenti semplicemente un fenomeno secondario associato. La causa della disfunzione del microcircolo nell'ambito di questa sindrome clinica, potenzialmente relata all'iperincrezione di catecolamine caratteristica di questa sindrome, non è stata tuttavia indagata in studi specifici.

Angina instabile/NSTEMI

In pazienti con sindrome coronarica acuta senza sopraslivellamento del tratto ST, la compresenza di una disfunzione coronarica microvascolare può causare un aumento del "burden ischemico", aggiuntivo rispetto alla riduzione di flusso a riposo o da sforzo presente nel letto distale se la stenosi è, rispettivamente, più severa del 90 e del 75%. Ad esempio infatti, in pazienti affetti da angina instabile è stato dimostrato che episodi transitori di ischemia a riposo erano associati ad un aumento delle resistenze microvascolari, che poteva essere prevenuto dalla somministrazione di farmaci antiaggreganti⁴⁴, o che, in altri lavori, appariva significativamente correlato con i livelli sistemici di proteina C, indipendentemente dai fattori di rischio cardiovascolari, rispetto ai controlli⁴⁵.

STEMI

Nei pazienti con sindrome coronarica acuta e sopraslivellamento del tratto ST, la disfunzione del microcircolo coronarico nel territorio dell'arteria "culprit" sottoposta a rivascolarizzazione è responsabile del fenomeno cosiddetto "no reflow"⁴⁶. In questa condizione clinica si verifica una perdita dell'integrità della struttura del microcircolo, sia per meccanismi cellulari intrinseci reversibili ed irreversibili consequenziali all'ischemia, sia per danno da ri-

perfusione e per microembolizzazione⁴⁷. In una popolazione di pazienti sottoposti a fibrinolisi sistemica per infarto del miocardio con sopraslivellamento del tratto ST l'aumento del TIMI frame count, un metodo che fornisce una stima della velocità di flusso dopo procedura di rivascularizzazione, correlava con un aumento significativo della mortalità intraospedaliera dello 0.7% per ogni aumento di 10 frame⁴⁸.

Post-rivascularizzazione percutanea

Un fenomeno di vasocostrizione del microcircolo coronarico è stato dimostrato dopo procedure efficaci di rivascularizzazione percutanea mediante angioplastica⁴⁹. Il fenomeno di vasocostrizione si può realizzare sia a livello del sito di dilatazione, sia più a valle. Recentemente è stata dimostrata una significativa riduzione della riserva coronarica nel vaso sottoposto a procedura di angioplastica percutanea; tale alterazione diminuisce di intensità dopo pretrattamento con α -antagonisti⁵⁰. In aggiunta alla vasocostrizione, in seguito a procedura di PTCA, si verificano frequentemente fenomeni di microembolizzazione distale, con dislocazione di materiale all'interno del piccolo circolo e rischio di microinfarti del miocardio con riscontro di elevazione dei markers di necrosi⁵¹.

Disfunzione del microcircolo nelle cardiopatie strutturali

Nell'ambito delle cardiopatie strutturali, la disfunzione del microcircolo coronarico è stata osservata in diverse malattie in cui è associata alla presenza di un incremento degli spessori parietali. In questo caso si verifica un aumento delle forze compressive extravascolari e dei fenomeni di rimodellamento vascolare con conseguente aumento delle resistenze. Nella cardiomiopatia ipertrofica è stato evidenziato in studi anatomico-patologici un diffuso rimodellamento delle arteriole intramurali⁵². Inoltre, la severità della disfunzione del microcircolo valutata mediante indagini PET risulta essere un predittore indipendente di mortalità per cause cardiovascolari, e di scompenso⁵³. Nella malattia di Anderson-Fabry, una forma di ipertrofia parietale da accumulo, è stata evidenziata una riduzione significativa della riserva coronarica, ascrivibile prevalentemente all'infiltrazione dei glicosfingolipidi nella parete vascolare che causa disfunzione endoteliale. I pazienti affetti da questa malattia spesso manifestano fenomeni di angina⁵⁴. Alterazioni del microcircolo coronarico sono state riportate anche in pazienti affetti da amiloidosi cardiaca⁵⁵.

Alterazioni simili e riduzione della riserva coronarica sono state descritte in pazienti con cardiomiopatia dilatativa "idiopatica"⁵⁶. Un aumento della fibrosi perivascolare e un rimodellamento delle arteriole intramurali è il meccanismo fisiopatologico più comune per la disfunzione del microcircolo coronarico presente nella cardiopatia ipertensiva⁵⁷ e nella stenosi aortica severa⁵⁸. In quest'ultima condizione, la riduzione della compressione extravascolare e l'aumento della perfusione diastolica che si verificano dopo sostituzione valvolare, sono i meccanismi proposti per il dimostrato miglioramento del flusso coronarico e della riserva coronarica⁵⁹.

Infine, la prognosi del trapianto cardiaco risulta particolarmente correlata allo sviluppo di alterazioni anatomiche e funzionali del microcircolo coronarico⁶⁰.

Conclusioni

Sia nell'ambito del quadro nosologico della malattia coronarica che in quello delle cardiopatie strutturali, il riscontro di una disfunzione del microcircolo coronarico è stato associato ad una prognosi sfavorevole ^{48,53,60}. Nei pazienti sottoposti a qualunque tipo di rivascularizzazione coronarica, il riscontro di un'alterazione del flusso coronarico risulta associato ad un aumento delle complicanze maggiori a breve e lungo termine ⁵⁹. La presenza di una ridotta velocità di flusso coronarico nei vasi trattati con procedure di angioplastica, espressa come aumentato TIMI frame count, e surrogato di una disfunzione del microcircolo, è associata a maggiore incidenza di restenosi ⁶¹. Entrambi questi dati illustrano la necessità di individuare strategie diagnostiche e terapeutiche specifiche per la diagnosi, la terapia e la prevenzione primaria e secondaria della disfunzione del microcircolo coronarico. La terapia convenzionale con beta-bloccanti o calcio-antagonisti, nitrati, statine e bloccanti del sistema renina angiotensina, ha offerto benefici sul miglioramento della funzione endoteliale e migliorato la performance dei vasi di resistenza ¹. Sono state inoltre riportate esperienze favorevoli in corso di angioplastica primaria, con procedure quali l'aspirazione del trombo ⁶² o l'utilizzo di sistemi di protezione distali al sito di PTCA ⁶³. In presenza di miocardiopatia inoltre, viene segnalata l'importanza di registrare e studiare le alterazioni del microcircolo, poiché apportano importanti informazioni aggiuntive per la stadiazione del rischio.

La presenza di un'alterazione dei piccoli vasi coronarici in assenza di stenosi delle coronarie epicardiche è tuttavia anch'essa una condizione a potenziale rilevante impatto prognostico negativo; è stata infatti segnalata da alcuni come possibile fattore predisponente la progressione della malattia aterosclerotica coronarica ⁶⁵, e questa indicazione è stata recentemente confermata dai dati raccolti dal WISE in una popolazione selezionata di sole donne con dolore toracico ⁶⁶. Ci appare pertanto che la popolazione di pazienti che si presentano con disfunzione acuta o cronica del microcircolo coronarico possa divenire un osservatorio privilegiato per la ricerca di fattori favorevoli e meccanismi fisiopatologici "modificabili", rilevanti nel determinare l'"attivazione" di placche instabili, piuttosto che la loro quiescenza. Lo studio di questi pazienti potrebbe fornire rilevanti informazioni sul vero "decisore fisiopatologico" nello snodo tra evoluzione e quiescenza delle manifestazioni delle sindromi coronariche acute.

In conclusione, una miglior comprensione della fisiopatologia della funzione dei piccoli vasi coronarici, dei mediatori secreti, della predisposizione genetica ad una loro disfunzione, può oggi rappresentare una sfida importante per una migliore comprensione della evoluzione clinica della cardiopatia ischemica, una migliore stratificazione prognostica ed un approccio preventivo-terapeutico più razionale e completo. La protezione farmacologica e non farmacologica della funzione del microcircolo coronarico potrà inoltre costituire un importante nuovo "target" della terapia della cardiopatia ischemica e di altre cardiopatie strutturali.

BIBLIOGRAFIA

- 1) *Osto E, Coppolino G, Volpe M, Cosentino F.* Restoring the dysfunctional endothelium. *Curr Pharm Des* 2007; 13(10):1053-68
- 2) *Cosentino F, Hurlimann D, Delli Gatti C.* Chronic treatment with tetrahydrobiopterin reverses endothelial dysfunction and oxidative stress in hypercholesterolemia. *Heart* 2007; Epub ahead to print
- 3) *Grayson J.* Functional morphology of the coronary circulation. In: Kalsner S (ed): *The coronary artery: London/Canberra, Croom Helm, 1974; 343-64*
- 4) *Mombouli JV, Vanhoutte PM.* Endothelial dysfunction: from physiology to therapy. *J Mol Cell Cardiol* 1999; 31:61-74
- 5) *Quilley J, Fulton D, Mc Giff JC.* Hyperpolarizing factors. *Biochem Pharmacol* 1997; 54:1059-70
- 6) *Ortega Mateo A, de Arginano AA.* Highlits on endothelins: a review. *Pharmacol Res* 1997; 36:339-51
- 7) *Yada T, Richmond KN, Van Bibber R et al.* Role of adenosine in local metabolic coronary vasodilation. *Am J Physiol* 1999; 276:H1425-33
- 8) *Rajagopalan S, Dube S et al.* Regulation of coronary diameter by myogenic mechanisms in arterial microvessels greater than 100 microns in diameter. *Am J Physiol* 1995; 268:H788-793
- 9) *Zhang J, Duncker DJ et al.* Effect of left ventricular hypertrophy secondary to chronic pressure overload on transmural myocardial 2-deoxyglucose uptake. A PNMR spectroscopy study. *Circulation* 1995; 92:1274-83
- 10) *Saetrum OO, Gulbenkian S et al.* Innervation and effects of vasoactive substances in the coronary circulation. *Eur Heart J* 1997; 18:1556
- 11) *Lupi A, Buffon A et al.* Mechanism of adenosine-induced epicardial coronary artery dilation. *Eur Heart J* 1997; 18:614-7
- 12) *Kuo L, Chilian WM et al.* Coronary arteriolar myogenic response is independent of endothelium. *Circ Res* 1990; 66:860-6
- 13) *Chilian WM.* Coronary microcirculation in health and disease: summary of an NHLBI workshop. *Circulation* 1997; 95:522-8
- 14) *Kern M.* Curriculum in the interventional cardiology: coronary pressure and flow measurements in the cardiac catheterization laboratory. *Cathet Cardiovasc Intervent* 2002; 54:378-400
- 15) *Pijls NH, De Bruyne B et al.* Coronary thermodilution to assess flow reserve measurements. *Am Heart J* 2000; 140:651-657
- 16) *Gibson CM, Cannon CP et al.* TIMI frame count: a quantitative method for assessing coronary artery flow. *Circulation* 1996; 93:879-88
- 17) *Hozumi T, Yoshida K et al.* Noninvasive assessment of significant left anterior descending coronary artery stenosis by coronary flow velocity reserve with transthoracic color Doppler echocardiography. *Circulation* 1998; 97:1557-62
- 18) *Baumgart D, Haude M et al.* Current concept of coronary flow reserve for clinical decision making during cardiac catheterization. *Am Heart J* 1998; 136:136-49
- 19) *Gibson CM, Cannon CP et al.* Relationship of TIMI myocardial perfusion grade to mortality after administration of thrombolytic drugs. *Circulation* 2000; 101:125-30
- 20) *Kaufman PA, Camici PG.* Myocardial blood flow by PET: technical aspects and clinical applications. *J Nucl Med* 2005; 46:291
- 21) *Jerosh-Herold M, Wile N et al.* Magnetic resonance quantification of the myocardial perfusion reserve with a Fermi function model for constrained deconvolution. *Med Phys* 1998; 25:73-8
- 22) *Camici PG, Crea F.* Coronary microvascular dysfunction. *NEJM* 2007; 356:830-40
- 23) *Kaufmann PA, Gnocchi Ruscone T et al.* LDL and coronary microvascular dysfunction in hypercholesterolemia. *JACC* 2000; 36: 103-9
- 24) *Kaufmann PA, Gnocchi-Ruscone T et al.* Coronary heart disease in smokers: vita-

- min C restores coronary microcirculatory function. *Circulation* 2000; 102:1233-8
- 25) *Camici GG, Schiavoni M, Francia P, Bachschmid M, Martin Padura I, Hersberger M, Tanner FC, Pellicci P, Volpe M, Anversa P, Luscher TF, Casentino F.* Genetic deletion of p66 (Shc) adaptor protein prevents hyperglycemia-induced dysfunction and oxidative stress. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007; 104 (12):5217-22
 - 26) *Prior JO, Quiñones MJ, Hernandez-Pampaloni M, Facta AD, Schindler TH, Sayre JW, Hsueh WA, Schelbert HR.* Coronary circulatory dysfunction in insulin resistance, impaired glucose tolerance, and type 2 diabetes mellitus. *Circulation* 2005; 111(18):2291-8
 - 27) *Di Carli MF, Janisse J et al.* Role of chronic hyperglycemia in the pathogenesis of coronary microvascular dysfunction in diabetes. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41:1387-93
 - 28) *Cosentino F, Francia P, Musumeci B, De Siati L, Rao MA, De Luca N, Balla C, De Sendi F, Volpe M.* Nitric oxide release is impaired in hypertensive individuals with familial history of stroke. *Am J Hypertens* 2006; 19 (12):1213-6
 - 29) *Mosseri M, Yarom R et al.* Histologic evidence for small vessel coronary artery disease in patients with angina pectoris and patent large coronary arteries. *Circulation* 1986; 74:964-72
 - 30) *Opherk D, Zebe H et al.* Reduced coronary dilator capacity and ultrastructural changes of the myocardium in patients with angina pectoris and normal coronary arteriograms. *Circulation* 1999; 99:1795-801
 - 31) *Panting JR, Gatehouse PD et al.* Abnormal subendocardial perfusion in cardiac syndrome X detected by cardiovascular magnetic resonance imaging. *NEJM* 2002; 346:1948-53
 - 32) *Bottcher M, Botker HE et al.* Endothelium dependent and independent perfusion reserve and the effect of L arginine on myocardial perfusion in patients with syndrome X. *Circulation* 1999; 99:1795-801
 - 33) *Egashira K, Inou T et al.* Evidence of impaired endothelium dependent coronary vasodilation in patients with angina pectoris and normal coronary angiograms. *NEJM* 1993; 328:1659-64
 - 34) *Cox ID, Boker HE et al.* Elevated endothelin concentrations are associated with reduced coronary vasomotor responses in patients with chest pain and normal coronary arteriograms. *JACC* 1999; 34:455-60
 - 35) *Beltrame JF, Limaye SB et al.* Coronary hemodynamic and metabolic studies of the coronary slow flow phenomenon. *Am Heart J* 2003; 146:84-90
 - 36) *Sezgin N, Baructu I et al.* Plasma nitric oxide level and its role in slow coronary flow phenomenon. *Int Heart J* 2005; 46:373-82
 - 37) *Pekdemir H, Polat G et al.* Elevated plasma endothelin-1 levels in coronary sinus during rapid right atrial pacing in patients with slow coronary flow. *Int J Cardiol* 2004; 97:35-41
 - 38) *Turhan H, Saydam GS et al.* Increased plasma soluble adhesion molecules, ICAM-1, VCAM-1 and E selectin levels in patients with slow coronary flow. *Int J Cardiol* 2005; 98:450-6
 - 39) *Di Donato M, Fantini F et al.* Blood velocity in the coronary artery circulation: relation to thromboxane A2 levels in coronary sinus in patients with angiographically normal coronary arteries. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1991; 23:117-120
 - 40) *Feigl EO.* The paradox of adrenergic coronary vasoconstriction. *Circulation* 1987; 76:737-45
 - 41) *Sambuceti G, Marzilli M et al.* Coronary microcirculatory vasoconstriction is heterogeneously distributed in acutely ischemic myocardium. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2005; 288:H2298-H2305
 - 42) *Sadamatsu, Tashiro H, Maehira N et al.* Coronary microvascular abnormality in the reversible systolic dysfunction observed after noncardiac disease. *Jpn Circ J* 2000; 64:789-92
 - 43) *Ako J, Takenaa K, Uno K et al.* Reversible left ventricular systolic dysfunction –

- reversibility of coronary microvascular abnormality. *Jpn Heart J* 201; 42:355-63
- 44) *Marzilli M, Sambuceti G et al.* Platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade and coronary resistance in unstable angina. *JACC* 2002; 40:2102-9
 - 45) *Tomai F, Ribichini F et al.* Elevated C reactive protein levels and coronary microvascular dysfunction in patients with coronary artery disease. *Eur Heart J* 2005; 26:2099-105
 - 46) *Krug A, Du Mesnil de Rochemont R et al.* Blood supply of the myocardium after temporary coronary occlusion. *Circa Res* 1996; 19: 57-62
 - 47) *Galiuto L.* Optimal therapeutic strategy in the setting of post-infarct no reflow: the need for a pathogenetic classification. *Heart* 2004; 90: 123-5
 - 48) *Gibson CM, Murphy SA et al.* The relationship between TIMI Frame Count and clinical outcomes after thrombolytic administration. *Circulation* 1999; 99:1945-50
 - 49) *Uren NG, Crake T et al.* Delayed recovery of coronary resistive vessel function after coronary angioplasty. *JACC* 1993; 21:612-21
 - 50) *Gregoriani L, Marco J et al.* Postischemic left ventricular dysfunction is abolished by alpha adrenergic blocking agents. *JACC* 1998; 31:992-1001
 - 51) *Prati F, Pawlowski T et al.* Stenting of a culprit lesions in unstable angina leads to a marked reduction in plaque burden: a major role of plaque embolization? A serial intravascular ultrasound study. *Circulation* 2003; 107:2320-5
 - 52) *Maron BJ, Wolfson J et al.* Intramural («small vessel») coronary artery disease in hypertrophic cardiomyopathy. *JACC* 1986; 8:545-57
 - 53) *Cecchi F, Olivotto I et al.* Coronary microvascular dysfunction and prognosis in hypertrophic cardiomyopathy. *JACC* 2006; 47:1043-8
 - 54) *Elliot PM, Kindler H et al.* Coronary microvascular dysfunction in male patients with Anderson Fabry disease and the effect of treatment with alpha galactosidase A. *Heart* 2005; 92:357-60
 - 55) *Whitaker DC, Tungekar MF, Dussek JE.* Angina with a normal coronary angiogram caused by amyloidosis. *Heart.* 2004; 90:e54
 - 56) *Stolen KQ, Kempainen J et al.* Myocardial perfusion reserve and peripheral endothelial function in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2004; 93:64-8
 - 57) *Vogt M, Motz W et al.* Coronary hemodynamics in hypertensive heart disease. *Eur Heart J* 1992; 13: suppl D 44-9
 - 58) *Rajappan K, Rimoldi OE et al.* Mechanism of coronary microcirculatory dysfunction in patients with aortic stenosis and angiographically normal coronary arteries. *Circulation* 2002; 105:470-6
 - 59) *Rajappan K, Rimoldi OE et al.* Functional changes in coronary microcirculation after valve replacement in patients with aortic stenosis. *Circulation* 2003; 107:3170-5
 - 60) *Hirohata A, Nakamura M, Waseda K, Honda Y, Lee DP, Vagelos RH, Hunt SA, Valantine HA, Yock PG, Fitzgerald PJ, Yeung AC, Fearon WF.* Changes in coronary anatomy and physiology after heart transplantation. *Am J Cardiol* 2007; 99:1603-7
 - 61) *Cavallin C, Savonitto S et al.* Impact of the elevation of biochemical markers of myocardial damage on long term mortality after percutaneous coronary intervention: results of the CKMB and PCI study. *Eur Heart J* 2005; 26:1494-8
 - 62) *Gibson CM, Dotani MI et al.* Correlates of coronary blood flow before and after percutaneous coronary intervention and their relationship to angiographic and clinical outcomes in the RESTORE trial. *Am Heart J* 2002; 144:130-5
 - 63) *Burzotta F, Trani C et al.* Manual thrombus aspiration improves myocardial reperfusion: the randomized evaluation of the effect of mechanical reduction of distal embolization by thrombus aspiration in primary and rescue angioplasty (REMEDIAL) trial. *JACC* 2005; 46:371-6
 - 64) *Baim DS, Wahr D et al.* Randomized trial of a distal embolic protection device

during percutaneous intervention of saphenous vein aorto-coronary bypass grafts.
Circulation 2002; 105:1285-90

- 65) *Lerman A, Holmes DR, Herrmann J, Gersh BJ.* Microcirculatory dysfunction in ST-elevation myocardial infarction: cause, consequence, or both? *Eur Heart J* 2007 Apr; 28(7):788-97
- 66) *Wessel TR, Arant CB, Gorray SP et al.* Coronary microvascular reactivity is only partially predicted by atherosclerosis risk factors or coronary artery disease in women evaluated for suspected ischemia: results from the NHLBI Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE). *Clin Cardiol* 2007; 30(2): 69-74