

IL CIRCOLO COLLATERALE NELLA CARDIOPATIA ISCHEMICA MIGLIORA LA PROGNOSI?

F. Ottani

Unità Operativa di Cardiologia, Ospedale G.B. Morgagni di Forlì.

Il concetto che le coronarie siano una circolazione arteriosa di tipo terminale è stato escluso da molto tempo¹. Esse, infatti, sono in grado di sviluppare condotti arteriosi alternativi, i circoli collaterali appunto, in grado di interconnettere i rami epicardici della coronaria destra e sinistra, fornendo così una via alternativa per il flusso sanguigno al miocardio, che è il prodotto del flusso della circolazione coronarica epicardica e dei circoli collaterali. Dal punto di vista anatomico, i vasi della circolazione collaterale possono essere sia epicardici che intra-miocardici e possono essere presenti in pazienti con coronaropatia ostruttiva e non.

In tutti i tipi di pazienti affetti da cardiopatia ischemica il circolo collaterale fornisce una via alternativa di rifornimento di sangue per il miocardio a rischio; tuttavia, il ruolo del circolo collaterale coronarico nel migliorare la prognosi dei pazienti affetti da cardiopatia ischemica rimane controverso².

Valutazione del circolo coronarico

La formazione del circolo coronarico è determinata da fenomeni di arteriogenesi che agiscono tramite lo sviluppo di vasi che interconnettono le arterie "parallele" senza "l'intermezzo" di un letto capillare². La valutazione del circolo collaterale coronarico può essere fatta con metodi invasivi e non-invasivi.

Valutazione invasiva mediante angiografia

L'angiografia coronarica è il metodo standard per identificare la presenza di circoli collaterali, anche se il riconoscimento visuale ha un chiaro limite di risoluzione, poiché le arteriole <100 µm sono invisibili ad occhio nudo³ e i circoli collaterali visibili hanno tipicamente un diametro di 0.5 mm⁴.

I circoli collaterali possono essere spontaneamente visibili, cioè già presenti, oppure essere reclutabili⁵ in presenza di stenosi coronarica severa di un ramo epicardico e il loro sviluppo può essere valutato utilizzando la classificazione di Rentrop⁶: 0, assenza di collaterali visibili; 1, tenue presenza di collaterali con modesta opacizzazione dei rami distali, ma non riempimento distale del vaso colpevole fino alla lesione stenotica o all'occlusione; 2, più evidente opacizzazione dei rami dell'arteria colpevole; 3, completo riempimento dell'arteria stenotica/occlusione.

La valutazione completa del circolo coronarico richiede l'induzione di un'iperemia massimale che può essere ottenuta mediante la somministrazione di un vasodilatatore sistemico e intra-coronarico (nitroglicerina 100-200 µg o adenosina 15-40 µg per la coronaria sinistra e 10-30 µg per la coronaria destra). La registrazione dell'immagine deve essere continuata fino al raggiungimento dell'opacificazione del seno coronarico. Si può eseguire un "panning" con l'intensificatore di brillantezza in modo che la presenza del circolo coronarico sia completamente dimostrata.

Valutazioni invasive mediante "coronary pressure" e "coronary flow"

Il flusso coronarico collaterale può essere valutato in modo oggettivo utilizzando una guida coronarica da 0.014" (0.36 mm) con la capacità di misurare la velocità di flusso (Doppler)⁷ o la pressione⁸. La tabella I riassume le principali misure invasive che si possono ottenere.

La valutazione della frazione di flusso coronarico derivata dalla pressione o dal Doppler non è mutualmente sovrapponibile, poiché ogni misura è soggetta a differenti leggi fisiche che la possono influenzare in modo diverso. Per esempio, la misurazione Doppler è influenzata tanto dal diametro che dalle curve e tortuosità del vaso ed è inoltre sensibile alle variazioni fasiche di flusso, mentre la misurazione con la guida di pressione non ne risente. All'opposto, quest'ultima non risente delle variazioni della frequenza cardiaca e della pressione aortica, mentre la misurazione basata sul sistema Doppler è dipendente dalle modifiche delle due variabili sopra elencate. La misurazione del flusso collaterale mediante sistema Doppler o con guida di pressione è altamente riproducibile nell'animale da esperimento, ma non altrettanto nell'uomo e quindi il loro utilizzo intercambiabile, come suggerito da alcuni autori, è oggetto di dibattito tra gli esperti. Da un punto di vista pratico, la valutazione, sia con il metodo Doppler che con la guida di pressione, dell'adeguatezza del circolo collaterale, rappresenta un significativo avanzamento rispetto alla semplice valutazione angiografica. Un indice CFIp o CFIv >0.3 ha un valore predittivo positivo di presenza di adeguato flusso collaterale, pari rispettivamente al 75% e al 79% rispetto alla valutazione angiografica, con una score ≥ 2 (valore predittivo positivo 69%)⁹.

Valutazione non invasiva

Nonostante la valutazione invasiva del circolo collaterale rimanga il "gold-standard", diversi metodi non invasivi possono fornire una sua adeguata valutazione. L'ecocardiografia con mezzo di contrasto (MCE) è stata utilizzata per la dimostrazione dell'importanza del circolo collaterale nel recupero della funzione ventricolare sinistra dopo infarto miocardico^{10,11}. Di recente, la fatti-

Tabella I - Equazioni per il calcolo dei dati emodinamici.

Dato Emodinamico	Abbreviazione	Unità	Definizione
Indice di flusso collaterale Doppler-derivato	CFIv	nessuna	CFV_{occl}/CFV_{Pat}
Indice di flusso collaterale Pressione-derivato	CFIp	nessuna	$(P_{O_{occl}}-P_v)/(P_{A_o}-P_v)$
Indice di resistenza del circolo collaterale	R_{Coll}	mmHg $cm^{-1}s^{-1}$	$(P_{A_o}-P_{occl})/APV_{occl}$
Indice di resistenza microvascolare collaterale	R_c	mmHg $cm^{-1}s^{-1}$	$(P_D-P_{occl})/APV_{occl}$
Indice di resistenza collaterale dell'arteria donatrice	R_D	mmHg $cm^{-1}s^{-1}$	$R_{Coll}-R_c$
Indice di resistenza miocardica periferica (distale)	R_p	mmHg $cm^{-1}s^{-1}$	P_{occl}/APV_{occl}

Legenda: APC_{occl} : APV Doppler derivato distale all'occlusione mediante pallone; CFV_{occl} : CFV distale occlusiva; CFV Pat: velocità di flusso distale durante occlusione del vaso; P_{occl} : pressione media distale all'occlusione mediante pallone.

bilità della MCE nella valutazione dell'adeguatezza del circolo collaterale è stata dimostrata anche con somministrazione sistemica del mezzo di contrasto. La scintigrafia con radionuclide ^{99m}Tc -sestamibi è stata utilizzata con successo per quantificare l'apporto di sangue da parte del circolo collaterale nella valutazione dell'estensione dell'ischemia ¹².

La risonanza magnetica e la tomografia assiale computerizzata multistrato sono in corso di valutazione come metodiche non invasive per la valutazione del circolo collaterale coronarico, anche se esistono ancora limitazioni tecniche per entrambe le metodiche.

Il circolo collaterale nei vari tipi di cardiopatia ischemica

Angina stabile

Nell'uomo, i circoli collaterali sono normalmente assai più abbondanti nel ventricolo sinistro che nel destro e sono poco sviluppati nel territorio sub-epicardico.

Come anticipato, il maggior stimolo per lo sviluppo di vasi collaterali tra le diverse arterie coronariche epicardiche è rappresentato dal gradiente di pressione dovuto all'occlusione coronarica o alla stenosi severa. I fattori predittivi di sviluppo di circolo collaterale adeguato sono risultati essere il grado di stenosi del vaso colpevole, la durata del sintomo angina e la collocazione prossimale della lesione stenotica ¹³. La presenza di circolo collaterale adeguato predispone a un risultato (falsamente) negativo alla scintigrafia miocardica da sforzo. Inoltre, è stato dimostrato che il miglioramento del sintomo angina è correlato ad uno sviluppo più che quadruplicato del circolo collaterale rispetto alla valutazione angiografica di base, rispetto ai soggetti senza miglioramento del sintomo angina al follow-up ⁴. In altre parole, lo sviluppo progressivo nel tempo del circolo collaterale riduce significativamente la sintomatologia anginoso. Tuttavia, la presenza di circolo collaterale ben sviluppato prima di un in-

tervento di angioplastica si associa ad un aumentato rischio di sviluppare angina successivamente, anche se la ragione di ciò rimane controversa.

Infine, nei pazienti con cardiopatia ischemica stabile e coronaropatia ostruttiva, il circolo collaterale influenza positivamente la funzione ventricolare sinistra, ovvero, l'assenza o insufficienza di circolo collaterale produce lo sviluppo di disfunzione ventricolare sinistra, anche severa¹⁴. La presenza di circolo collaterale può influenzare positivamente l'incidenza di futuri episodi di infarto miocardico; infatti, i pazienti con angina stabile e circolo collaterale ben sviluppato mostrano un minor tasso di ricorrenza d'infarto rispetto ai pazienti con circolo collaterale poco o per nulla sviluppato. Infine, nei pazienti con coronaropatia ostruttiva, la presenza di uno sviluppato circolo collaterale sembra essere correlata a un tasso di sopravvivenza migliore rispetto ai pazienti che non presentano circolo collaterale. Infatti, una recente meta-analisi¹⁵ (fig. 1), che ha cumulato tutti i dati degli studi disponibili sui pazienti con angina stabile, ha documentato un chiaro effetto protettivo in termini di prognosi nei pazienti che presentano un adeguato sviluppo del circolo collaterale. Il tasso di eventi (a un follow-up variabile dal momento della dimissione dall'ospedale fino a 10 anni) è risultato dell'8.8% negli 800 pazienti con circolo collaterale e del 14.2% nei pazienti senza collateralari (RR 0.59, IC95%: 0.39-0.89; p=0.012).

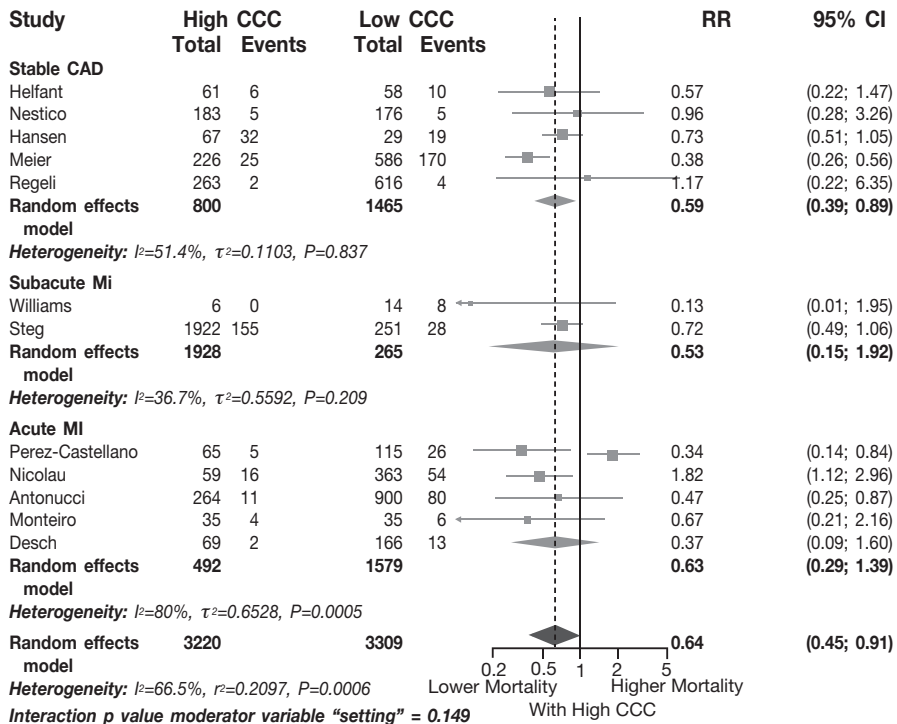


Fig. 1. Forest plot del rischio relativo di mortalità, stratificata per il tipo di "setting" clinico (angina stabile, STEMI subacuto e STEMI acuto). Legenda: CAD: coronaropatia; CCC: Circolo coronarico collaterale (High: CCC ben sviluppato vs Low: CCC poco sviluppato o assente); CI: intervalli di confidenza; RR: rischio relativo.

Infarto miocardico acuto

La maggior parte degli studi condotti in questo “setting” di pazienti ha suggerito che la presenza di circoli collaterali ben sviluppati mantiene la perfusione miocardica e concorre a preservare la funzione sistolica. Sabia e coll., con l’uso di MCE e iniezione intra-coronarica di mezzo di contrasto, hanno documentato un maggiore recupero di contrattilità dell’area infartuale nei pazienti con sviluppo di circolo collaterale rispetto ai pazienti senza tale sviluppo e, dopo 2 settimane di media da un primo episodio di infarto miocardico^{10,11}. In modo del tutto concorde, i pazienti senza circolo collaterale hanno sviluppato maggior dismissione di CKMB e un maggior tasso di sviluppo di onde Q all’ECG a 12 derivazioni.

Dopo trombolisi, la presenza di circolo collaterale sembra essere negativamente correlata con la prognosi di questi pazienti. La mortalità a 8 anni in un gruppo di 803 sopravvissuti ad un infarto anteriore è risultata pari al 21% nei pazienti con circolo collaterale, rispetto all’8% di quelli senza sviluppo di circolo collaterale. La collateralizzazione era positivamente correlata alla presenza di una stenosi severa dell’arteria discendente anteriore e negativamente correlata alla funzione ventricolare. In altri termini, la presenza di collaterali sarebbe stata solo il riflesso di una maggiore severità residua della stenosi del vaso responsabile dell’infarto e di un peggior flusso anterogrado, tutti indicatori che influenzano negativamente la prognosi a distanza¹⁶.

Nell’ambito del “setting” di angioplastica primaria (il metodo oggi predominante di riperfusione in corso di STEMI) la presenza di uno sviluppato circolo collaterale prima della PTCA riguarda circa 1 paziente su 4 (~25%).

I predittori di presenza di collaterali in questa popolazione sono, dal punto di vista clinico: la coronaria destra come vaso colpevole (fatto che conferma un potenziale di collateralizzazione maggiore dalla coronaria sinistra), la presenza di angina pre-infartuale, l’assenza di diabete mellito, mentre dal punto di vista angiografico, sono una maggiore incidenza di coronaropatia multi-vasale e un maggior tasso di occlusione cronica ed un minor tasso di flusso anterogrado adeguato (TIMI flow grade >1).

Inoltre, la presenza di collaterali correla, nei diversi studi, con un minor tasso d’incidenza di sviluppo di insufficienza ventricolare sinistra (classe Killip ≥ 2), minor uso del contro-pulsatore, miglior perfusione del microcircolo (blush grade ≥ 2) e “infarct size” più piccolo. Infine i pazienti con arteria colpevole chiusa (TIMI flow-grade ≤ 1) e collaterali ben sviluppati hanno maggiore probabilità di presentare flusso TIMI 3 dopo adeguata riperfusione mediante angioplastica.

L’assenza di collaterali nello STEMI trattato con angioplastica primaria rappresenta un buon indicatore di sviluppo di complicanze meccaniche e di sviluppo di disfunzione ventricolare grave e shock cardiogeno¹⁷.

L’impatto sulla mortalità, invece, è meno chiaro. Infatti, alcuni autori riportano una mortalità a 6 mesi minore (4%) nei pazienti con STEMI trattati con angioplastica primaria e presenza di sviluppati collaterali rispetto alla controparte senza collaterali (9%)¹⁸, mentre altri autori, in una coorte del tutto simile di pazienti, non hanno notato differenze significative di mortalità (sopravvivenza ad 1 anno nei pazienti con score di Rentrop 0 pari al 95%, con score di Rentrop 1 pari al 96.2% e on score di Rentrop 2/3 pari al 97.2%, rispettivamente $p=0.66$)¹⁹. Le ragioni per questa mancanza di effetto sulla mor-

talità potrebbero risiedere nell'efficacia di una precoce rivascolarizzazione (<6 ore dall'inizio dei sintomi) e dal ridotto tasso di mortalità durante il follow-up.

La meta-analisi già citata¹⁵ (fig. 1) ha documentato nei pazienti con STEMI acuto un tasso di eventi pari al 7.7% (38/492) nei pazienti con circolo collaterale rispetto all'11.3% di quelli senza (179/1.579) con un RR di 0.63 (IC95%: 0.29-1.39; p=NS). Un ruolo protettivo dei collaterali appare quindi assai probabile anche nei pazienti con STEMI sottoposti ad angioplastica primaria, anche se una parola definitiva sul miglioramento della mortalità non può ancora esser affermata alla luce dei dati disponibili.

Nei pazienti con STEMI sub acuto (>12 ore dall'inizio dei sintomi) la stessa meta-analisi (fig. 1) documenta, come per lo STEMI acuto, una chiara tendenza a una prognosi più favorevole per i pazienti con presenza di collaterali rispetto a coloro che non hanno sviluppato collaterali, ma, anche in questo scenario, la parola definitiva deve attendere ulteriori dati per poter essere spesa.

Conclusioni

La presenza di circolo collaterale adeguatamente sviluppato in presenza di coronaropatia ostruttiva, indipendentemente dal quadro clinico ad essa associato, rappresenta un indicatore di minor presenza di sintomi e di miglior funzione ventricolare sinistra. In generale, la presenza di collaterali adeguatamente sviluppati indica un minor rischio di mortalità durante il successivo follow-up. La valutazione del circolo collaterale nei pazienti con coronaropatia ostruttiva che sono sottoposti a valutazione angiografica invasiva fornisce utili informazioni per una precisa valutazione del profilo di rischio del paziente. L'induzione terapeutica dello sviluppo di circolo collaterale può avere importanti effetti sulla prognosi dei pazienti con cardiopatia ischemica.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Pitt V. Interarterial coronary anastomoses. Occurrence in normal hearts and in certain pathologic conditions. *Circulation* 1959; 20:816-822
- 2) Seiler C. The human coronary collateral circulation. *Eur J Clin Invest* 2010; 40: 465
- 3) Gensini GG, DaCosta BCB. The coronary collateral circulation in living man. *J Am Coll Cardiol* 1969; 24:393
- 4) Rockstroh J, Broen BG. Coronary collateral size, flow capacity and growth. Estimates from the angiogram in patients with obstructive coronary disease. *Circulation* 2002; 105:168
- 5) Seiler C. The human collateral circulation. *Heart* 2003; 89:1352
- 6) Rentrop KP, Cohen M, Blanke H, Phillips RA. Changes in collateral channel filling immediately after controlled coronary artery occlusion by angioplasty balloon in human subjects. *J Am Coll Cardiol* 1985; 5:587
- 7) Doucette JW, Corl PD, Payne HM et al. Validation of a Doppler guide wire for intravascular measurement of coronary-artery flow velocity. *Circulation* 1992; 85:1899
- 8) Pijls NHJ, VanSon JAM, Kirkeeide RL et al. Experimental basis of determining maximum coronary, myocardial, and collateral blood flow by pressure measurements for assessing functional stenosis severity before and after percutaneous tran-

- sluminal coronary angioplasty, *Circulation* 1993; 86:1354
- 9) *Seiler C, Fleisch M, Garachemani A, Meier B.* Coronary collateral quantification in patients with coronary artery disease using intravascular flow velocity or pressure measurements. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32:1272
 - 10) *Sabia PJ, Powers ER, Ragosta M et al.* An association between collateral blood flow and myocardial viability in patients with recent myocardial infarction. *New Engl J Med* 1992; 327:1825
 - 11) *Sabia PJ, Powers ER, Jayaweera AR et al.* Functional significance of collateral blood flow in patients with recent acute myocardial infarction: a study using myocardial contrast echocardiography. *Circulation* 1992; 85:2080
 - 12) *Matsuo H, Watanabe S, Kadosaki T et al.* Validation of collateral fractional flow reserve by myocardial perfusion imaging. *Circulation* 2002; 105:1060
 - 13) *Piek JJ, Van Loiebergen RAM, Koch KT et al.* Clinical, angiographic and hemodynamic predictors of recruitable collateral flow assessed during balloon angioplasty coronary occlusion. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29:275
 - 14) *Vanoverschelde JJJ, Wijns W, Depre C et al.* Mechanisms of chronic regional postischemic dysfunction in humans: new insights from the study of non-infarcted collateral-dependent myocardium. *Circulation* 1993; 87:1513
 - 15) *Meier P, Hemingway H, Lansky AJ et al.* The impact of the coronary collateral circulation on mortality: a meta-analysis. *Eur Heart J* 2012; 33:614
 - 16) *Gohlke H, Heim E, Roskamm H.* Prognostic importance of collateral flow and residual coronary stenosis of the myocardial infarct artery after anterior Q-wave acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1991; 67:1165
 - 17) *Nakatani D, Sato H, Kinjo K et al.* Effect of successful late reperfusion by primary coronary angioplasty on mechanical complications of acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2003; 92:785
 - 18) *Antoniucci D, Valente R, Moschi G et al.* Relation between preintervention angiographic evidence of coronary collateral circulation and clinical and angiographic outcomes after primary angioplasty or stenting for acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2002; 89:121
 - 19) *Elsman P, van't Hof AWJ, De Boer MJ et al.* Role of collateral circulation in the acute phase of ST-segment elevation myocardial infarction treated with primary coronary intervention. *Eur Heart J* 2004; 25:854