

## IL REVIVAL DEL VASOSPASMO

*M. Marzilli, A. Huqi*

**Dipartimento Cardio-Toracico e Vascolare,  
U.O.C. Malattie Cardiovascolari I Universitaria,  
Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana.**

Fino a quando ad una sintomatologia anginosa o simil-anginosa corrisponde il riscontro angiografico di “aterosclerosi coronarica significativa”, la gestione dei pazienti con sospetta cardiopatia ischemica “non fa una piega”. Tuttavia, quando davanti alla stessa presentazione clinica non troviamo delle lesioni coronariche cui attribuire il quadro, allora inizia il calvario.

In verità, fino a qualche tempo fa la questione era ancora più semplificata e ai pazienti con angina e “quadro coronarico angiograficamente indenne” veniva immediatamente comunicata la felice notizia “lei non ha nulla”. Tuttavia, una lunga serie di lavori scientifici pubblicati recentemente ha radicalmente demolito questa concezione, evidenziando che i pazienti con angina e/o ischemia miocardica, oltre ad avere una qualità di vita compromessa, presentano anche un elevato rischio di eventi cardiovascolari, anche in assenza di coronaropatia ostruttiva<sup>1-3</sup>.

Davanti a queste evidenze, peraltro sempre più frequenti<sup>4</sup>, anche i più fedeli sostenitori del paradigma “aterosclerosi ostruttiva = ischemia miocardica” hanno dovuto ammettere l’esistenza di meccanismi alternativi, capaci di provocare un quadro di cardiopatia ischemica. Per esempio, è stato documentato che la trombosi coronarica può avvenire indipendentemente dal tipo e dall’estensione della placca coronarica<sup>5</sup>; a questa possono contribuire, solo per citarne alcuni, la disfunzione endoteliale, lo spasmo coronarico, l’infiammazione, la disfunzione del microcircolo, l’angiogenesi alterata, etc<sup>6,7</sup>.

Tra i vari meccanismi capaci di precipitare un attacco ischemico, il vasospasmo coronarico rappresenta sicuramente uno dei più “gettonati”<sup>8-10</sup>. Nei primi studi angiografici, il paziente con vasospasmo coronarico, e quindi angina a riposo, presentava tipicamente un quadro coronarografico normale o “quasi” normale, con una risposta vasocostrittiva marcata agli stimoli vasospastici (i.e. Angina di Prinzmetal)<sup>11,12</sup>.

Tuttavia, nel corso degli anni, il concetto di vasospasmo coronarico si è

ampiamente evoluto. Lo spasmo coronarico è stato collegato sia a forme acute che croniche di cardiopatia ischemica<sup>13-18</sup>, e la “purezza” del paziente con vasospasmo coronarico è andata affievolendosi. In effetti, una vasomotricità anomala è stata documentata in molte condizioni cliniche, inclusa l'angina cronica stabile<sup>19,20</sup>, talvolta con estensione ai vasi più distali del microcircolo coronarico<sup>21</sup>.

Oltre alla localizzazione nei vari distretti del circolo coronarico, il concetto di vasospasmo si è evoluto anche nell'intensità della vasocostrizione. La vasomotricità coronarica è tipicamente studiata mediante l'infusione intracoronarica di acetilcolina (ACH). L'ACH è un neurotrasmettitore endogeno che, in presenza di disfunzione endoteliale, è capace di indurre vasocostrizione coronarica<sup>22,23</sup> per stimolazione diretta dei recettori presenti sulle cellule muscolari lisce dei vasi coronarici<sup>24</sup>. Nei pazienti con coronarie normali o quasi normali, un'alterata vasomotricità coronarica è un forte predittore di cardiopatia ischemica<sup>25</sup>. Tuttavia, diversamente da come osservato nel paziente con angina di Prinzmetal, l'entità della vasocostrizione può essere di grado variabile, potendo oscillare da forme lievi a quelle severe, fino alla totale occlusione del vaso coronarico<sup>23</sup>.

Nel corso degli anni, molti studi hanno documentato che lo spasmo coronarico è una causa frequente di ischemia miocardica in pazienti con “quadro coronarografico normale o quasi normale”.

Tuttavia, ritornando al punto di partenza della relazione, il limite principale di questi studi sta proprio nel fatto che la ricerca dello spasmo coronarico è stata eseguita solo quando non veniva visualizzata angiograficamente una lesione aterosclerotica “emodinamicamente significativa”. Questo criterio di inclusione determina un bias pesante ed ingiustificato che rende poco significative le conclusioni degli studi in termini di prevalenza ed incidenza. Il punto è che non c'è alcuna ragione scientifica per escludere dagli studi sullo spasmo i pazienti con stenosi aterosclerotiche, perché non c'è nessun motivo per pensare che la placca possa in qualche modo “proteggere” da una vasomotricità alterata. Anzi, semmai ci sono molti motivi per pensare il contrario.

Per esempio, dopo la rimozione della stenosi coronarica mediante angioplastica e stenting, una significativa percentuale di pazienti continua a lamentare angina e/o equivalenti anginosi<sup>26-34</sup> e continua a presentare evidenza di ischemia inducibile, indicando che i fattori “funzionali” possono precipitare l'ischemia anche in presenza di stenosi epicardiche. Inoltre, a livello della lesione aterosclerotica focale è stato documentato un certo grado di dinamicità della stenosi, talora con una correlazione diretta tra estensione della placca aterosclerotica e risposta vasomotoria coronarica<sup>35,36</sup>. In un lavoro pubblicato recentemente, Sato et al. hanno studiato la prognosi a lungo termine di 1.637 pazienti con angina, sottoposti al test provocativo con ACH. Fra le altre caratteristiche clinico-demografiche, gli 873 pazienti in cui lo spasmo è stato indotto presentavano un'incidenza maggiore di aterosclerosi ostruttiva rispetto ai pazienti con test negativo. Fra tutti i gruppi, i pazienti con risposta positiva all'ACH e stenosi epicardica significativa hanno frequentemente presentato un pattern di spasmo focale, che è stato associato ad una prognosi peggiore a 5 anni di follow-up<sup>4</sup>.

Facciamo un altro passo indietro. Come ben sappiamo, la vasomotricità è strettamente correlata alla disfunzione endoteliale che, a sua volta, ha un alto

potere predittivo di eventi cardiovascolari avversi<sup>37-41</sup>. Per definizione, l'aterosclerosi coronarica viene considerata come un continuum di malattia, dove la disfunzione endoteliale è presente sin dai primissimi stadi. Viene quindi naturale pensare che la disfunzione endoteliale è presente nei vasi non stenotici dei pazienti con coronaropatia ostruttiva e, come tale, può partecipare nella precipitazione dell'ischemia miocardica<sup>42,43</sup>. In un altro lavoro pubblicato recentemente, van de Hoef et al. hanno studiato la Riserva Coronarica (RC) nel territorio dei vasi non stenotici di 178 pazienti con documentata aterosclerosi ostruttiva, sottoposti a rivascolarizzazione percutanea. A prescindere dalla coronaropatia ostruttiva, a 12 anni di follow-up, i pazienti con  $RC \leq 2.7$  hanno mostrato una mortalità totale del 39.6%, verso il 16.7% dei pazienti con  $RC > 2.7$  ( $P < 0.001$ ). In particolare, la mortalità per cause cardiache era del 7.7% per i pazienti con  $RC > 2.7$  e del 31.6% per i pazienti con  $RC \leq 2.7$  ( $P < 0.001$ ), con la  $RC \leq 2.7$  associata ad un rischio di mortalità cardiaca di 3.32 volte maggiore (HR, 3.32; 95% CI, 1.27-8.67;  $P = 0.014$ )<sup>44</sup>.

Da qui la consapevolezza che il vasospasmo coronarico può essere associato a condizioni cliniche e/o angiografiche non chiaramente scindibili tra loro<sup>45</sup>. D'altronde, anche la coronaropatia ostruttiva non è sempre scontata, con studi su larga scala che documentano come la prevalenza delle stenosi coronariche "emodinamicamente significative" è assolutamente uguale tra i pazienti con e senza cardiopatia ischemica<sup>46,47</sup>. Ma tuttora la ricerca della coronaropatia ostruttiva è considerata un momento centrale nel percorso diagnostico-terapeutico dei pazienti con sospetta cardiopatia ischemica.

Solo recentemente, grazie anche alle crescenti evidenze scientifiche sulla inadeguatezza dell'approccio "stenosi-centrico" è cresciuta l'attenzione verso i meccanismi alternativi tra cui il vasospasmo. Ma ancora, nella pratica clinica, questi meccanismi alternativi vengono ricercati solo di fronte a quadri di cardiopatia ischemica clamorosa e solo nella più totale assenza di lesioni aterosclerotiche visibili all'angiografia.

In conclusione, le evidenze scientifiche indicano chiaramente che la Cardiopatia Ischemica è una sindrome multifattoriale, con una molteplicità di possibili cause scatenanti. Alcuni di questi meccanismi alternativi alla stenosi aterosclerotica sono oramai ben definiti e sono stati inseriti nelle più recenti linee guida<sup>48,49</sup>. Tuttavia, rimane ancora da vincere "l'inerzia" della ricerca dei meccanismi scatenanti in ciascun paziente, perché la maggior parte dei Cardiologi non si è ancora convinta che la coronaropatia aterosclerotica ostruttiva non è di per sé, né sufficiente né necessaria all'eziopatogenesi della Cardiopatia Ischemica.

## BIBLIOGRAFIA

- 1) Johnson BD, Shaw LJ, Buchthal SD, Bairey Merz CN, Kim HW, Scott KN, Doyle M, Olson MB, Pepine CJ, den Hollander J, Sharaf B, Rogers WJ, Mankad S, Forder JR, Kelsey SF, Pohost GM. Prognosis in women with myocardial ischemia in the absence of obstructive coronary disease: Results from the national institutes of health-national heart, lung, and blood institute-sponsored women's ischemia syndrome evaluation (wise). *Circulation* 2004; 109:2993-99
- 2) Johnson BD, Shaw LJ, Pepine CJ, Reis SE, Kelsey SF, Sopko G, Rogers WJ,

- Mankad S, Sharaf BL, Bittner V, Bairey Merz CN.* Persistent chest pain predicts cardiovascular events in women without obstructive coronary artery disease: Results from the nih-nhlbi-sponsored women's ischaemia syndrome evaluation (wise) study. *Eur Heart J* 2006; 27:1408-15
- 3) *Pepine CJ, Anderson RD, Sharaf BL, Reis SE, Smith KM, Handberg EM, Johnson BD, Sopko G, Bairey Merz CN.* Coronary microvascular reactivity to adenosine predicts adverse outcome in women evaluated for suspected ischemia results from the national heart, lung and blood institute wise (women's ischemia syndrome evaluation) study. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55:2825-32
  - 4) *Sato K, Kaikita K, Nakayama N, Horio E, Yoshimura H, Ono T, Ohba K, Tsujita K, Kojima S, Tayama S, Hokimoto S, Matsui K, Sugiyama S, Yamabe H, Ogawa H.* Coronary vasomotor response to intracoronary acetylcholine injection, clinical features, and long-term prognosis in 873 consecutive patients with coronary spasm: Analysis of a single-center study over 20 years. *J Am Heart Assoc* 2013; 2:e000227
  - 5) *Arbustini E, Grasso M, Diegoli M, Morbini P, Aguzzi A, Fasani R, Specchia G.* Coronary thrombosis in non-cardiac death. *Coron Artery Dis* 1993; 4:751-759
  - 6) *Vaccarino V, Badimon L, Corti R, de Wit C, Dorobantu M, Hall A, Koller A, Marzilli M, Pries A, Bugiardini R.* Ischaemic heart disease in women: Are there sex differences in pathophysiology and risk factors? Position paper from the working group on coronary pathophysiology and microcirculation of the european society of cardiology. *Cardiovasc Res* 2011; 90:9-17
  - 7) *Lanza GA, Crea F.* Primary coronary microvascular dysfunction: Clinical presentation, pathophysiology, and management. *Circulation* 2010; 121:2317-25
  - 8) *Pepine CJ, Douglas PS.* Rethinking stable ischemic heart disease: Is this the beginning of a new era? *J Am Coll Cardiol* 2012; 60:957-959
  - 9) *Marzilli M, Merz CN, Boden WE, Bonow RO, Capozza PG, Chilian WM, DeMaria AN, Guarini G, Huqi A, Morrone D, Patel MR, Weintraub WS.* Obstructive coronary atherosclerosis and ischemic heart disease: An elusive link! *J Am Coll Cardiol* 2012; 60:951-956
  - 10) *Ong P, Athanasiadis A, Borgulya G, Mahrholdt H, Kaski JC, Sechtem U.* High prevalence of a pathological response to acetylcholine testing in patients with stable angina pectoris and unobstructed coronary arteries. The acova study (abnormal coronary vasomotion in patients with stable angina and unobstructed coronary arteries). *J Am Coll Cardiol* 2012; 59:655-662
  - 11) *Oliva PB, Potts DE, Pluss RG.* Coronary arterial spasm in Prinzmetal angina. Documentation by coronary arteriography. *N Engl J Med* 1973; 288:745-751
  - 12) *Yasue H, Touyama M, Kato H, Tanaka S, Akiyama F.* Prinzmetal's variant form of angina as a manifestation of alpha-adrenergic receptor-mediated coronary artery spasm: Documentation by coronary arteriography. *Am Heart J* 1976; 91:148-155
  - 13) *Hanratty CG, Koyama Y, Rasmussen HH, Nelson GI, Hansen PS, Ward MR.* Exaggeration of nonculprit stenosis severity during acute myocardial infarction: Implications for immediate multivessel revascularization. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40:911-916
  - 14) *Kimball BP, LiPrete V, Aldridge HE.* Quantitative arteriographic responses to ergonovine provocation in subjects with atypical chest pain. *Am J Cardiol* 1989; 64:778-782
  - 15) *Sugiishi M, Takatsu F.* Cigarette smoking is a major risk factor for coronary spasm. *Circulation* 1993; 87:76-79
  - 16) *Marzilli M, Goldstein S, Trivella MG, Palumbo C, Maseri A.* Some clinical considerations regarding the relation of coronary vasospasm to coronary atherosclerosis: A hypothetical pathogenesis. *Am J Cardiol* 1980; 45:882-886
  - 17) *Ashby DT, Conditt G, Hirose M, Dangas G.* Coronary artery spasm associated with a moderately severe atherosclerotic stenosis in the proximal lad. *J Invasive Cardiol* 2002; 14:770-772

- 18) *Oliva PB*. Unstable rest angina with st-segment depression. Pathophysiologic considerations and therapeutic implications. *Ann Intern Med* 1984; 100:424-440
- 19) *Maseri A*. Abnormal coronary vasomotion in ischemic heart disease. *J Cardiovasc Pharmacol* 1992; 20 Suppl 7:S30-31
- 20) *Yasue H, Nakagawa H, Itoh T, Harada E, Mizuno Y*. Coronary artery spasm-clinical features, diagnosis, pathogenesis, and treatment. *J Cardiol* 2008; 51:2-17
- 21) *Sun H, Mohri M, Shimokawa H, Usui M, Urakami L, Takeshita A*. Coronary microvascular spasm causes myocardial ischemia in patients with vasospastic angina. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39:847-851
- 22) *Furchgott RF, Zawadzki JV*. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 1980; 288:373-376
- 23) *Zeicher AM, Drexler H, Wollschlaeger H, Just H*. Modulation of coronary vasomotor tone in humans. Progressive endothelial dysfunction with different early stages of coronary atherosclerosis. *Circulation* 1991; 83:391-401
- 24) *Hodgson JM, Marshall JJ*. Direct vasoconstriction and endothelium-dependent vasodilation. Mechanisms of acetylcholine effects on coronary flow and arterial diameter in patients with nonstenotic coronary arteries. *Circulation* 1989; 79:1043-51
- 25) *Gosai J, Malkin CJ, Grech ED*. The vanishing stenosis: ST elevation myocardial infarction and rhythm disturbance due to coronary artery spasm-case report and review of the literature. *Case Report Med* 2010; 2010:132902
- 26) *Shaw LJ, Bugiardini R, Merz CN*. Women and ischemic heart disease: Evolving knowledge. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54:1561-75
- 27) *Casper ML, Barnett E, Halverson JA*. Geographic, racial and ethnic disparities in heart disease mortality among women. *Ethn Dis* 2000; 10:136-137
- 28) *Henderson RA, Pocock SJ, Clayton TC, Knight R, Fox KA, Julian DG, Chamberlain DA*. Seven-year outcome in the rita-2 trial: Coronary angioplasty versus medical therapy. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42:1161-70
- 29) *Stone GW, Maehara A, Lansky AJ, de Bruyne B, Cristea E, Mintz GS, Mehran R, McPherson J, Farhat N, Marso SP, Parise H, Templin B, White R, Zhang Z, Serruys PW*. A prospective natural-history study of coronary atherosclerosis. *N Engl J Med* 2011; 364:226-235
- 30) *Hueb W, Soares PR, Gersh BJ, Cesar LA, Luz PL, Puig LB, Martinez EM, Oliveira SA, Ramires JA*. The medicine, angioplasty, or surgery study (mass-ii): A randomized, controlled clinical trial of three therapeutic strategies for multivessel coronary artery disease: One-year results. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43:1743-51
- 31) *Deligonul U, Vandormael MG, Shah Y, Galan K, Kern MJ, Chaitman BR*. Prognostic value of early exercise stress testing after successful coronary angioplasty: Importance of the degree of revascularization. *Am Heart J* 1989; 117:509-514
- 32) *Adamu U, Knollmann D, Alrawashdeh W, Almutairi B, Deserno V, Kleinhans E, Schafer W, Hoffmann R*. Results of interventional treatment of stress positive coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2010; 105:1535-39
- 33) Five-year clinical and functional outcome comparing by-pass surgery and angioplasty in patients with multivessel coronary disease. A multicenter randomized trial. Writing group for the by-pass angioplasty revascularization investigation (bari) investigators. *JAMA* 1997; 277:715-721
- 34) *Pijls NH, Fearon WF, Tonino PA, Siebert U, Ikeno F, Bornschein B, Van't Veer M, Klauss V, Manoharan G, Engstrom T, Oldroyd KG, Ver Lee PN, Maccarthy PA, De Bruyne B*. Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention in patients with multivessel coronary artery disease 2-year follow-up of the fame (fractional flow reserve versus angiography for multivessel evaluation) study. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56:177-184
- 35) *Sunagawa O, Shinzato Y, Touma T, Tomori M, Fukiyama K*. Differences between coronary hyperresponsiveness to ergonovine and vasospastic angina. *Jpn Heart J* 2000; 41:257-268

- 36) *Zeiher AM, Schachlinger V, Hohnloser SH, Saubier B, Just H.* Coronary atherosclerotic wall thickening and vascular reactivity in humans. Elevated high-density lipoprotein levels ameliorate abnormal vasoconstriction in early atherosclerosis. *Circulation* 1994; 89:2525-32
- 37) *Ramadan R, Sheps D, Esteves F, Zafari AM, Bremner JD, Vaccarino V, Quyyumi AA.* Myocardial ischemia during mental stress: Role of coronary artery disease burden and vasomotion. *J Am Heart Assoc* 2013; 2:e000321
- 38) *Matsuzawa Y, Sugiyama S, Sugamura K, Nozaki T, Ohba K, Konishi M, Matsubara J, Sumida H, Kaikita K, Kojima S, Nagayoshi Y, Yamamuro M, Izumiya Y, Iwashita S, Matsui K, Jinnouchi H, Kimura K, Umemura S, Ogawa H.* Digital assessment of endothelial function and ischemic heart disease in women. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55:1688-96
- 39) *Lyzohub VH, Savchenko OV, Bondarchuk OM, Dykukha IS, Voloshyna OO, Bohdan TV, Koval'chuk SM, Moshkovs'ka Iu O.* Connection of endothelial dysfunction and level of blood leukocytes with clinical course of stable angina pectoris in patients with ischemic heart disease. *Lik Sprava* 2008; 67-71
- 40) *Dimitrijevic I, Edvinsson ML, Chen Q, Malmsjo M, Kimblad PO, Edvinsson L.* Increased expression of vascular endothelin type b and angiotensin type 1 receptors in patients with ischemic heart disease. *BMC Cardiovasc Disord* 2009; 9:40
- 41) *Suwaidi JA, Hamasaki S, Higano ST, Nishimura RA, Holmes DR, Jr., Lerman A.* Long-term follow-up of patients with mild coronary artery disease and endothelial dysfunction. *Circulation* 2000; 101:948-954
- 42) *Yang NI, Hung MJ, Cherng WJ.* Coronary artery spasm-related acute coronary syndrome in patients with coexisting spasm of angiographically normal coronary artery and fixed narrowing of the remaining vessels. *Angiology* 2007; 58:156-160
- 43) *Leu HB, Lin WT, Lin CP, Wu TC, Lin SJ, Chen JW.* Predictors of inexplicable coronary artery spasm during coronary angiography in patients with stable angina—the role of intravascular oxidative stress. *Clin Biochem* 2009; 42:570-577
- 44) *van de Hoef TP, Bax M, Damman P, Delewi R, Hassell ME, Piek MA, Chamuleau SA, Voskuil M, van Eck-Smit BL, Verberne HJ, Henriques JP, Koch KT, de Winter RJ, Tijssen JG, Piek JJ, Meuwissen M.* Impaired coronary autoregulation is associated with long-term fatal events in patients with stable coronary artery disease. *Circ Cardiovasc Interv* 2013; 6:329-335
- 45) *Ludmer PL, Selwyn AP, Shook TL, Wayne RR, Mudge GH, Alexander RW, Ganz P.* Paradoxical vasoconstriction induced by acetylcholine in atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med* 1986; 315:1046-51
- 46) *Patel MR, Peterson ED, Dai D, Brennan JM, Redberg RF, Anderson HV, Brindis RG, Douglas PS.* Low diagnostic yield of elective coronary angiography. *N Engl J Med* 2010; 362:886-895
- 47) *Douglas PS, Patel MR, Bailey SR, Dai D, Kaltenbach L, Brindis RG, Messenger J, Peterson ED.* Hospital variability in the rate of finding obstructive coronary artery disease at elective, diagnostic coronary angiography. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58:801-809
- 48) *Thygesen K, Alpert JS, White HD.* Universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J* 2007; 28:2525-38
- 49) *Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, Bax J, Boersma E, Bueno H, Caso P, Dudek D, Gielen S, Huber K, Ohman M, Petrie MC, Sonntag F, Uva MS, Storey RF, Wijns W, Zahger D, Bax JJ, Auricchio A, Baumgartner H, Ceconi C, Dean V, Deaton C, Fagard R, Funck-Brentano C, Hasdai D, Hoes A, Knuuti J, Kolh P, McDonagh T, Moulin C, Poldermans D, Popescu BA, Reiner Z, Sechtem U, Sirnes PA, Torbicki A, Vahanian A, Windecker S, Achenbach S, Badimon L, Bertrand M, Botker HE, Collet JP, Crea F, Danchin N, Falk E, Goudevenos J, Gulba D, Hambrecht R, Herrmann J, Kastrati A, Kjeldsen K, Kristensen SD, Lancellotti P, Mehilli J, Merkely B, Montalescot G, Neumann FJ, Neyses L, Perk J, Roffi M, Ro-*



*meo F, Ruda M, Swahn E, Valgimigli M, Vrints CJ, Widimsky P.* Esc guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent st-segment elevation: The task force for the management of Acute Coronary Syndromes (ACS) in patients presenting without persistent st-segment elevation of the European Society of Cardiology (esc). *Eur Heart J* 2011; 2999-3054