

# ANGINA MICROVASCOLARE: PREVALENZA, FISIOPATOLOGIA E TERAPIA

A. Villano, G. A. Lanza, F. Crea

Istituto di Cardiologia, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma.

## **Abstract**

*L'Angina MicroVascolare (AMV), così detta perché causata da una disfunzione dei vasi arteriosi coronarici di resistenza, può essere considerata la diagnosi più probabile nei pazienti con angor tipico, modificazioni significative dell'elettrocardiogramma durante dolore toracico a riposo o indotto da stress test e arterie coronarie normali all'angiografia coronarica. La disfunzione microvascolare coronarica può consistere sia in una ridotta funzione vasodilatatrice, endotelio-indipendente e/o endotelio-dipendente, sia, in taluni casi, in un'accentuata attività vasoconstrictrice. La conferma della disfunzione microvascolare può essere ottenuta tramite valutazione della risposta del flusso coronarico a stimoli vasoattivi, quali l'adenosina e l'acetilcolina. Il 20% circa dei pazienti con AMV mostra un peggioramento della sintomatologia nel tempo, con significativa compromissione della qualità della vita. La terapia anti-ischemica classica, rappresentata principalmente da beta-bloccanti e calcio-antagonisti, è spesso insoddisfacente per un controllo adeguato dei sintomi; per tale motivo, sono stati proposti diversi altri farmaci e il trattamento deve essere individualizzato.*

Più del 40% dei pazienti con sintomi anginosi, che suggeriscono la presenza di una malattia coronarica ostruttiva, presenta coronarie esenti da stenosi significative all'angiografia coronarica. Numerosi studi hanno dimostrato come, in molti di questi pazienti, i sintomi siano dovuti ad una disfunzione del microcircolo coronarico, da cui il termine di Angina MicroVascolare (AMV)<sup>1</sup>.

Un'AMV causata da alterazioni strutturali e/o funzionali del microcircolo coronarico si può manifestare nel contesto di specifiche malattie cardiache (per es. miocardiopatie) o sistemiche (per es. collagenopatie), e può quindi es-

sere definita AMV secondaria. In molti altri casi, d'altro canto, essa è espressione di una specifica ed isolata disfunzione microvascolare coronarica, una condizione definita AMV primaria<sup>2</sup>.

La presentazione clinica dell'AMV primaria è caratterizzata prevalentemente dalla triade: 1) dolore toracico (angina) prevalentemente da sforzo (sebbene possa talora verificarsi a riposo); 2) alterazioni ischemiche (sottoslivellamento del tratto ST) all'ECG durante test ergometrico o altra evidenza di ischemia miocardica durante stress test non invasivi; 3) arterie coronarie indenni all'angiografia coronarica<sup>3</sup>.

Va precisato che non tutte le forme di AMV si presentano con un quadro anginoso stabile, cioè un'angina da sforzo; alcuni pazienti, in particolare, si presentano con un quadro clinico di sindrome coronarica acuta, caratterizzata dall'insorgenza di dolore toracico a riposo, associato in genere ad alterazioni della ripolarizzazione all'ECG e, talora, a lieve incremento degli indici di miocardionecrosi, una forma che è stata definita AMV instabile (o acuta)<sup>2</sup>.

### Meccanismi fisiopatologici

Come visto in precedenza, l'AMV è dovuta ad un'ischemia miocardica transitoria causata da una disfunzione dei piccoli vasi coronarici di resistenza (inferiori a 500  $\mu\text{m}$ ) che, per le loro esigue dimensioni, non sono visibili all'angiografia coronarica<sup>4</sup>. L'origine ischemica dei sintomi in questi pazienti è suggerita, come detto, dal verificarsi di alterazioni tipiche del tratto ST all'ECG durante il test da sforzo, ma anche da episodi di sottoslivellamento del tratto ST durante le attività quotidiane al monitoraggio ECG dinamico o da alterazioni reversibili della perfusione miocardica alla scintigrafia da stress (ergometrico o farmacologico)<sup>5</sup>.

Alcuni Autori hanno avanzato dubbi sull'origine ischemica dei sintomi nei pazienti con angina da sforzo ed arterie coronarie normali in quanto studi con ecocardiografia da stress (da sforzo o farmacologico) non evidenziano, in genere, anomalie della cinetica ventricolare sinistra regionale o globale, alterazioni ritenute più tipiche e specifiche dell'ischemia miocardica rispetto alle alterazioni ECG e ai difetti di perfusione scintigrafica<sup>6</sup>. Tuttavia, la disfunzione microvascolare coronarica in questi pazienti è verosimilmente distribuita in modo parcellare nel miocardio, per cui le aree ischemiche risultano intervallate ad aree di tessuto con contrattilità normale o anche aumentata, che rendono non visibili le piccole aree con ridotta funzione contrattile.

Mentre la documentazione di ischemia miocardica è spesso problematica, quello che è invece emerso consistentemente dalla maggior parte degli studi è la presenza, in questi pazienti, di alterazioni della funzione del microcircolo coronarico<sup>7</sup>. Queste sono state documentate, in primo luogo, da un ridotto incremento del flusso coronarico in risposta a stimoli vasodilatatori, che indica una ridotta capacità di vasodilatazione delle piccole arterie coronariche di resistenza<sup>8</sup>.

Tale disfunzione può riguardare sia la vasodilatazione endotelio-indipendente (a stimoli quali adenosina, dipiridamolo, papaverina, che agiscono rilasciando direttamente le cellule muscolari lisce della media delle piccole arterie di resistenza), sia la vasodilatazione endotelio-dipendente (a stimoli quali acetilcolina e cold pressor test, che agiscono determinando il rilascio di sostanze vasodilatatri-

ci, principalmente l'ossido nitrico) da parte dell'endotelio vascolare.

La compromissione della funzione vasodilatatrice microvascolare coronarica è stata dimostrata con l'uso di svariate metodiche, sia invasive (quali la termodiluizione e il Doppler intracoronarico), sia non invasive (tomografia ad emissione di positroni, risonanza magnetica, eco-Doppler transtoracico o con mezzo di contrasto).

Alcuni studi, inoltre, hanno evidenziato come, almeno in una certa quota di pazienti, sia presente anche un'accentuata risposta vasocostrittiva del microcircolo, testimoniata da una significativa riduzione del flusso coronarico a riposo in risposta a stimoli vasocostrittori, quali l'acetilcolina e l'ergonovina.

Le cause della disfunzione microvascolare sono, tuttavia, ancora poco note. La prevalenza dei comuni fattori di rischio cardiovascolare è sovrapponibile rispetto a quella dei pazienti con malattia coronarica ostruttiva.

In alcuni studi, un'aumentata attività catecolaminergica adrenergica è stata proposta come ruolo patogenetico data la documentazione di un'accentuata risposta cronotropa e pressoria allo sforzo e di una ridotta variabilità della frequenza cardiaca, oltre alla dimostrazione, in questi pazienti, di un'alterazione della captazione di Meta-Iodo-BenzilGuanidina (MIBG, un analogo della noradrenalina), marcata con Iodio 123, da parte delle fibre nervose adrenergiche miocardiche, suggerendo che una disfunzione a livello di queste terminazioni possa essere coinvolta a livello del microcircolo coronarico.

Un altro probabile fattore patogenetico sembrerebbe la presenza di un aumentato stato infiammatorio subclinico indicato, in particolare, dal rilievo di aumentati livelli di Proteina C Reattiva (PCR) e di un'aumentata prevalenza di insulino-resistenza in questi pazienti<sup>9</sup>.

Infine, anche la presenza di un deficit estrogenico sembra svolgere un ruolo patogenetico di rilievo nelle donne, sulla base del rilievo epidemiologico che i pazienti con AMV sono principalmente donne in stato pre-menopausale o menopausale.

Infine, è da sottolineare che alcuni studi hanno dimostrato come un significativo numero dei pazienti con AMV presenti un'alterazione della nocicezione cardiaca, caratterizzata da un'aumentata percezione dolorifica di stimoli cardiaci abitualmente innocui e una ridotta "abitudine" centrale a stimoli dolorosi ripetuti. Queste anomalie facilitano la percezione di dolore anche per minimi gradi di ischemia, contribuendo a spiegare la discrepanza tra una sintomatologia dolorosa spesso importante e la limitata obiettività di alterazioni ischemiche.

## Diagnosi

Uno schema dell'approccio diagnostico ai pazienti con sospetta AMV è mostrato nella figura 1.

Sarebbe molto utile poter discriminare sulla base di soli dati clinici o test non invasivi, tra i pazienti con sintomatologia di angina da sforzo, quelli con AMV da quelli con stenosi coronariche ostruttive perché eviterebbe di sottoporre il paziente all'angiografia coronarica (e al rischio ad essa connesso) e porterebbe anche ad una riduzione dei costi.

Tuttavia, in genere non è possibile distinguere in modo certo questi due

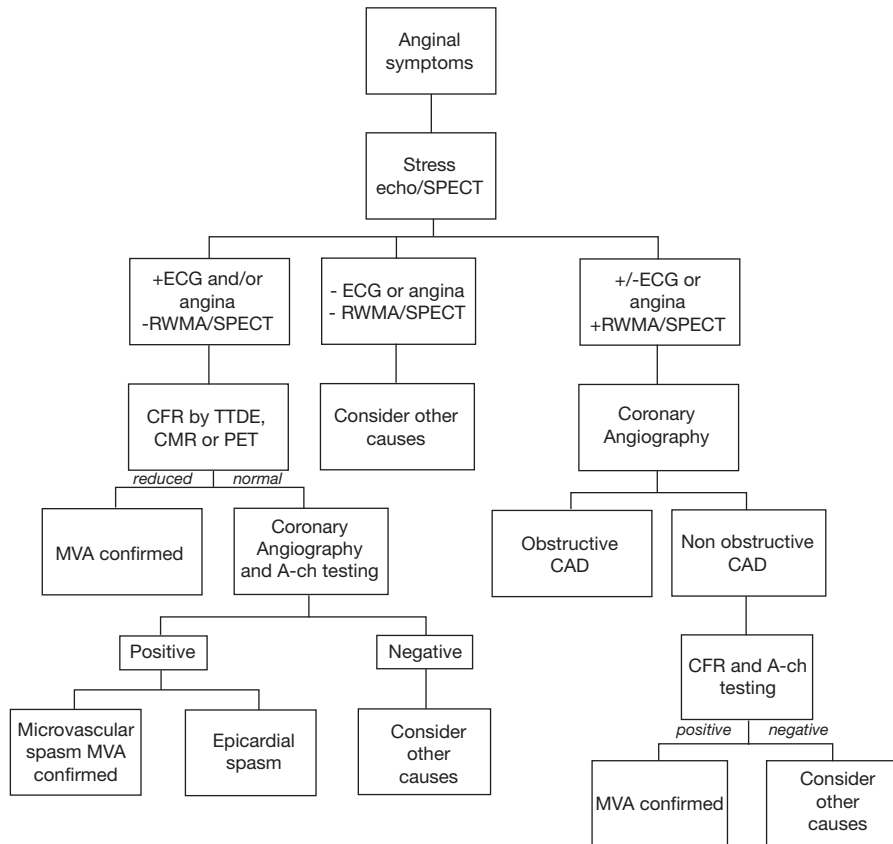


Fig. 1. Flow-chart dell'approccio diagnostico ai pazienti con sospetta angina microvascolare.

gruppi di pazienti sulla base della sola presentazione clinica. In alcuni casi, tuttavia, alcune caratteristiche dell'angina possono orientare la diagnosi verso l'AMV. In particolare, tipica dell'AMV è la presenza di una prolungata durata del dolore dopo l'interruzione dello sforzo e di una lenta e incostante risposta ai nitrati sublinguali. Quando queste caratteristiche sono presenti, soprattutto in soggetti di sesso femminile, esse sono fortemente indicative di un'origine microvascolare dei sintomi.

Anche i test diagnostici, di solito, non aiutano la diagnosi differenziale. Il test da sforzo, infatti, non mostra sostanziali differenze di risultati tra pazienti con coronaropatia ostruttiva e quelli con AMV e anche la scintigrafia miocardica da stress mostra deficit di perfusione miocardica in circa il 50% dei pazienti con AMV, con caratteristiche indistinguibili da quelli della cardiopatia ischemica ostruttiva. D'altro canto, il rilievo di un'ecocardiografia da stress (farmacologico o da sforzo) negativa per evidenza di alterazioni cinetiche, globali o regionali, in presenza di angina e modificazioni del tratto ST all'ECG, è fortemente suggestivo di un'origine microvascolare di tali disturbi, sebbene non sia comunque possibile escludere con certezza una lieve forma di malattia coronarica ostruttiva.

Infine, la ripetizione del test ergometrico dopo somministrazione di nitrati sublinguali in pazienti con angina da sforzo può aiutare ad individuare i pazienti con AMV<sup>10</sup>. Infatti, le variabili ischemiche del test migliorano nei pazienti con malattia coronarica ostruttiva ai quali vengano somministrati nitrati sublinguali, mentre si verifica una variabile e incostante risposta nei pazienti con AMV, alcuni dei quali, dopo la somministrazione di nitrati sublinguali, possono, in effetti, mostrare una più precoce comparsa delle alterazioni ischemiche rappresentate dal sottoslivellamento del tratto ST all'ECG durante lo sforzo.

Nei pazienti con forte sospetto di AMV, la documentazione di arterie coronarie normali potrebbe oggi essere ottenuta mediante angio-TC coronarica piuttosto che direttamente con l'angiografia coronarica invasiva.

## Prognosi

I primi studi epidemiologici su pazienti con AMV hanno riportato una prognosi eccellente<sup>11</sup>, e diversi studi hanno confermato che l'incidenza di eventi cardiaci maggiori (morte, infarto del miocardico, insufficienza cardiaca) in questi pazienti è molto bassa, risultando simile a quella della popolazione generale con caratteristiche cliniche (a parte i sintomi) analoghe<sup>12</sup>.

Alcuni studi recenti hanno messo in dubbio questi dati, riportando un aumento del rischio di eventi cardiovascolari rispetto a popolazioni di riferimento senza angina<sup>13</sup>. Tuttavia, questi studi hanno incluso gruppi di pazienti più eterogenei di quelli con tipica AMV, con una variabile proporzione di pazienti con stenosi coronariche subcritiche (<50%), anomalie della cinetica ventricolare e aritmie di vario grado.

Un chiarimento definitivo dell'importanza della disfunzione microvascolare nel condizionare la prognosi dei pazienti potrà risultare solo da uno studio disegnato ad hoc, di dimensioni adeguate e con un appropriato follow-up.

In ogni caso, il 20% circa dei pazienti con AMV va incontro ad un peggioramento del quadro clinico nel tempo, con episodi anginosi sempre più frequenti, prolungati e talora insorgenti anche a riposo, che diventano di difficile gestione medica. La frequenza e l'intensità di questi episodi obbligano spesso i pazienti a frequenti visite mediche, a test diagnostici non invasivi ed invasivi e, in alcuni casi, a numerosi ricoveri ospedalieri.

Quindi la qualità della vita di questi pazienti può essere notevolmente compromessa e da ciò deriva che l'AMV può costituire una malattia di rilievo dal punto di vista individuale, sociale ed economico.

## Terapia

L'approccio terapeutico ai pazienti con AMV dovrebbe basarsi sull'accertamento dei meccanismi fisiopatologici coinvolti nella genesi del quadro clinico (fig. 2).

Esso, in generale, è comunque basato, anzitutto, sulla terapia anti-anginosa classica. I  $\beta$ -bloccanti andrebbero testati per primi, soprattutto quando vi è un'evidenza di aumentato tono adrenergico (ad esempio, frequenza cardiaca elevata di base o all'ECG dinamico o aumento rapido della frequenza cardia-

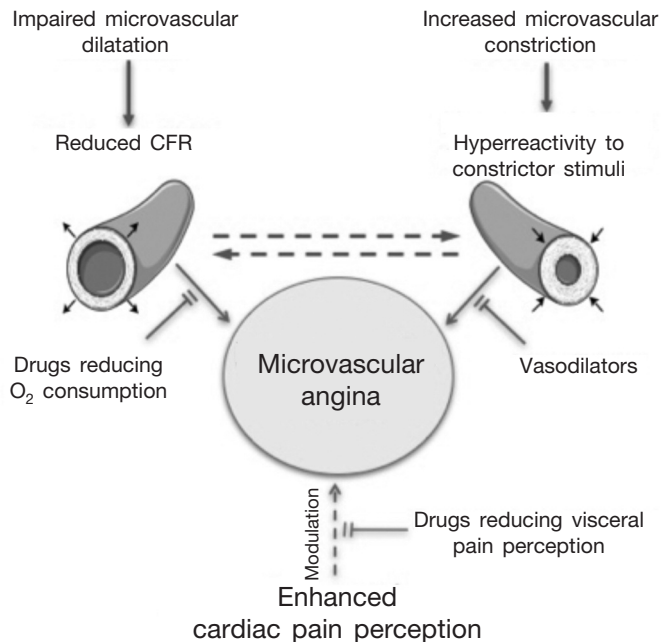


Fig. 2. Approccio terapeutico ai pazienti con angina microvascolare, sulla base dei meccanismi fisiopatologici coinvolti.

ca e/o della pressione arteriosa al test da sforzo). I calcio-antagonisti, soprattutto verapamil o diltiazem, possono in ogni caso costituire una valida alternativa al  $\beta$ -bloccante come terapia iniziale, soprattutto in pazienti con soglia anginosa molto variabile e/o episodi a riposo o in pazienti nei quali è controindicato il  $\beta$ -bloccante (per es., asmatici importanti e BPCO severa)<sup>14</sup>.

Ranolazina e ivabradina<sup>15</sup>, invece, sono farmaci anti-ischemici relativamente recenti che possono essere di aiuto come seconda linea nell'AMV. In alcuni pazienti, inoltre, benefici possono derivare dall'uso di xantine (teofillinici), che possono migliorare l'ischemia con un meccanismo di "furto coronarico inverso", ma possono anche ridurre la percezione dolorifica antagonizzando l'effetto dell'adenosina che, come è noto, è un importante mediatore del dolore cardiaco ischemico.

Effetti benefici, per il loro intervento su fattori di regolazione del microcircolo, quali l'endotelio e il sistema renina-angiotensina, sono stati riportati con l'uso di statine e ACE-inibitori. D'altro canto, nei pazienti con dolore refrattario, può essere utile l'uso di farmaci che agiscono direttamente sulla trasmissione del dolore cardiaco, quale l'imipramina<sup>14</sup>.

In caso di persistenza della sintomatologia anginosa nonostante terapia medica ottimizzata potrebbe, infine, essere indicata la stimolazione elettrica spinale (SCS), che sembra agire sia modulando la trasmissione del dolore ischemico dal cuore alla corteccia cerebrale, sia migliorando l'ischemia miocardica mediante l'effetto di modulazione sull'attività adrenergica<sup>14</sup>.

## BIBLIOGRAFIA

- 1) Cannon RO 3rd, Epstein SE. "Microvascular angina" as a cause of chest pain with angiographically normal coronary arteries. *Am J Cardiol* 1988; 61:1338-43
- 2) Lanza GA, Crea F. Primary coronary microvascular dysfunction: clinical presentation, pathophysiology, and management. *Circulation* 2010; 121:317-25
- 3) Lanza GA. Cardiac syndrome X: a critical overview and future perspectives. *Heart* 2007; 93:159-66
- 4) Kemp HG Jr. Left ventricular function in patients with the anginal syndrome and normal coronary arteriograms. *Am J Cardiol* 1973; 32:375-6
- 5) Kaul S, Newell JB, Chesler DA, et al. Quantitative thallium imaging findings in patients with normal coronary angiographic findings and in clinically normal subjects. *Am J Cardiol* 1986; 57:509-12
- 6) Nihoyannopoulos P, Kaski JC, Crake T, Maseri A. Absence of myocardial dysfunction during stress in patients with syndrome X. *J Am Coll Cardiol* 1991; 18:1463-70
- 7) Chauhan A, Mullins PA, Taylor G, et al. Both endothelium-dependent and endothelium-independent function is impaired in patients with angina pectoris and normal coronary angiograms. *Eur Heart J* 1997; 18:60-8
- 8) Egashira K, Inou T, Hirooka Y, et al. Evidence of impaired endothelium-dependent coronary vasodilation in patients with angina pectoris and normal coronary angiograms. *N Engl J Med* 1993; 328:1659-64
- 9) Dean JD, Jones CJ, Hutchison SJ, et al. Hyperinsulinaemia and microvascular angina ("syndrome X"). *Lancet* 1991; 337:456-7
- 10) Lanza GA, Manzoli A, Bia E, et al. Acute effects of nitrates on exercise testing in patients with syndrome X. Clinical and pathophysiological implications. *Circulation* 1994; 90: 2695-7009
- 11) Kaski JC, Rosano GMC, Collins P, et al. Cardiac syndrome X: clinical characteristics and left ventricular function. Long-term follow-up study. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 807-14
- 12) Lamendola P, Lanza GA, Spinelli A, et al. Long-term prognosis of patients with cardiac syndrome X. *Int J Cardiol* 2010; 140:197-9
- 13) Jespersen L, Hvelplund A, Abildstrøm SZ, et al. Stable angina pectoris with no obstructive coronary artery disease is associated with increased risks of major adverse cardiovascular events. *Eur Heart J* 2012; 33:734-44
- 14) Lanza GA, Parrinello R, Figliozzi S. Management of microvascular angina pectoris. *Am J Cardiovasc Drugs* 2014; 14:31-40
- 15) Villano A, Di Franco A, Nerla R, et al. Effects of ivabradine and ranolazine in patients with microvascular angina pectoris. *Am J Cardiol* 2013; 112:8-13