

UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI PARMA

Dottorato di ricerca in Diagnostica per Immagini Avanzata Toracica
(Cardiopolmonare)

Ciclo XXII

UTILIZZO DELLA TOMOGRAFIA COMPUTERIZZATA MULTISTRATO E
DELLA RISONANZA MAGNETICA NUCLEARE NELLA VALUTAZIONE DEI
PAZIENTI CON INFARTO MIOCARDICO IN ASSENZA DI STENOSI
CORONARICHE SIGNIFICATIVE.

Coordinatore: Chiar.mo Prof. Umberto Squarcia

Dottorando: Dott. Stefano Righini

UTILIZZO DELLA TOMOGRAFIA COMPUTERIZZATA MULTISTRATO E DELLA RISONANZA MAGNETICA NUCLEARE NELLA VALUTAZIONE DEI PAZIENTI CON INFARTO MIOCARDICO IN ASSENZA DI STENOSI CORONARICHE SIGNIFICATIVE.

INTRODUZIONE

L'infarto miocardico acuto è per lo più causato da fenomeni trombotici che complicano una placca aterosclerotica coronarica, generalmente nel contesto di una coronaropatia ostruttiva.

Questo "paradigma" fisiopatologico non va considerato come un assioma: sebbene la gran parte dei casi di sindrome coronarica acuta sia attribuibile sul piano fisiopatologico alla concomitanza di trombosi acuta e di significativa o severa malattia aterosclerotica ostruttiva riscontrabile allo studio coronarografico, una rilevante minoranza di casi (il 10% circa, con una certa variabilità secondo le casistiche) non obbedisce rigidamente a questi criteri. ^{i,ii}

Infatti l'eziopatologia dell'evento ischemico acuto può riconoscersi anche in fenomeni infiammatori o lesivi di placche "vulnerabili" ma che determinano un grado di stenosi molto modesto dal punto di vista angiografico in termini di entità dell'ostruzione, e che possono anche essere valutate insignificanti, o non affatto riconosciute, alla convenzionale valutazione angiografica semiquantitativa o alla QCA (quantitative coronary angiography). Pur non impegnando in maniera significativa il ⁱⁱⁱlume vascolare (generalmente si associano infatti a rimodellamento positivo della parete del vaso), tali placche hanno un elevato potenziale di sviluppare fenomeni di natura infiammatoria con alterazioni biochimiche, microscopiche e morfologiche, fino allo sviluppo di lesioni di continuo della superficie endoteliale (erosione, ulcerazione, dissezione) con o senza emorragia all'interno della placca. Tali perdite di continuità dell'endotelio sono potenzialmente trombogeniche, con conseguenti alterazioni del flusso ematico coronarico. Sovente alcuni di questi fenomeni, soprattutto nel contesto delle sindromi coronariche acute senza sopraslivellamento persistente del tratto ST, sono altamente dinamici ed instabili: sono responsabili di sofferenza ischemica

acuta, ma al controllo angiografico, eseguito per lo più a 12-72 ore dall'insorgenza dei sintomi acuti, non si mostrano come lesioni severamente ostruttive. La discrepanza fra l'aver determinato una SCA (e quindi aver provocato una severa compromissione del flusso) e una stenosi non critica è attribuibile alla natura instabile e intermittente della componente trombotica, che si sovrappone solo nella fase acuta alla componente fissa della malattia, e cioè la placca vera e propria. (1,2) .

Secondo le casistiche, quadri angiografici non critici sono presenti nel 9-31% delle pazienti e nel 4-14% dei pazienti con sindromi coronariche acute.^{iv v vi vii}

L'analisi della prognosi a medio-lungo termine dei pazienti con SCA e coronarie non interessate da ateromasia critica è migliore di quella dei pazienti con coronaropatia critica, ma non è benigna. In particolare, i pazienti con irregolarità parietali aterosclerotiche hanno un decorso nettamente meno favorevole di quelli con vasi effettivamente normali. (iv)

Tra i motivi per cui una placca che si complica con una componente trombotica non si evidenzia come severamente ostruttiva al controllo coronarografico va presa in considerazione, oltre alla spontanea labilità e dinamicità della componente trombotica, anche l'azione specifica dei farmaci antitrombotici, che può in molti casi ridurre di molto il carico trombotico ("thrombus burden") delle lesioni e quindi renderne angiograficamente visibile solo la loro componente fissa. Poiché nell'attività clinica la gran parte degli studi angiografici nello NSTEMI viene eseguito a oltre 12 ore dall'ingresso del paziente in ospedale (e ancor più lontano dall'insorgenza dei sintomi), vi è tempo perché l'azione farmacologica espliciti i suoi effetti anche in maniera angiograficamente dimostrabile. Studi randomizzati hanno dimostrato la riduzione al successivo controllo angiografico dopo somministrazione di 2b-3a, anche se nella pratica clinica corrente non vi è di solito indicazione a ripetere l'indagine angiografica . Quanto tale "riduzione" della severità angiografica delle placche incida sia sulla severità angiografica della singola lesione, sia sulle casistiche, non è direttamente dimostrabile, proprio perché non vi è un'indicazione clinica alla coronarografia al tempo 0 e dopo i tempi consueti di 12-72 ore.

Fra i fenomeni dinamici legati all'instabilizzazione delle placche vi è anche la vasocostrizione, accertata in molti studi in vitro ma difficile da dimostrare nell'attività clinica quotidiana a causa della sua natura dinamica e intermittente.

TC CORONARICA MULTISTRATO NELLE CORONAROPATIE NON CRITICHE A CONFRONTO CON ALTRE METODICHE.

L'angiografia coronarica tradizionale è la metodica di più diffuso utilizzo per stabilire il grado di coronaropatia, ma studi anatomopatologici e di ecografia intravascolare hanno dimostrato che sottostima l'estensione e la severità dell'aterosclerosi, specialmente per lesioni di entità lieve. Inoltre, è noto che può non rilevare le placche aterosclerotiche nella fase precoce della loro storia naturale, per il rimodellamento positivo. ^{viii, ix, x}

L'ecografia intravascolare (IVUS), che è al momento lo standard di riferimento per la quantificazione del volume, delle caratteristiche e della morfologia delle placche, si può utilizzare soltanto per lo studio delle lesioni coronariche nel tratto prossimale dei rami epicardici maggiori; inoltre l'IVUS è di applicabilità limitata nella pratica clinica quotidiana, perché comporta costi, tempi, rischi e invasività maggiori rispetto al semplice studio angiografico. Infine, in un gran numero di casi le informazioni che fornisce, finì ma strettamente anatomiche, non sono sufficienti al clinico per stabilire con attendibilità le problematiche reologiche e la significatività funzionale da attribuire alle lesioni.

La tomografia computerizzata multistrato (MSCT) è una metodica emergente che consente il riconoscimento non invasivo delle placche e delle stenosi coronariche. Numerosi studi hanno dimostrato che la TC coronarica può quantificare in modo attendibile e riproducibile il volume delle placche in vivo e identificare le principali caratteristiche morfologiche delle lesioni aterosclerotiche. ^{xi, xii}. In particolare, attraverso la precisa definizione della composizione in calcio, dell'anatomia della parete vasale, dell'eventuale presenza di trombosi, ulcerazioni o emorragia intrapacca, la TC è in grado di arricchire il mero dato di quantità di placca con caratteristiche specifiche di ciascuna placca. Come noto, le placche non calcificate, spesso dette anche "soft", presentano spesso una maggiore propensione a sviluppare fenomeni infiammatori, ulcerazioni o erosioni di placca, e in ultima analisi si associano ad instabilizzazioni acute e a sindromi coronariche acute.

Fra le informazioni che la TC può fornire vi sono:

- Calcificazione delle placche, a seconda che la densità sia maggiore o minore di 130 Unità Hounsfield.
- Calcium score

- Presenza di rimodellamento positivo e indice di rimodellamento
- Dimensioni, spessori e cinetica globale delle camere cardiache
- Concomitanti patologie del torace e dei grandi vasi.

Fra i vantaggi della TC vanno segnalati la non invasività e l'utilizzo di quantità inferiori di mezzo di contrasto iodato; la possibilità di ottenere nella stessa scansione la completa visualizzazione dell'albero coronarico; la visualizzazione della placca, non del contorno del lume vascolare. A confronto, l'angiografia coronarica non riesce a quantificare il burden aterosclerotico totale, mentre vede solo i punti di stenosi, e non consente di distinguere bene le placche "soft". Rispetto alla IVUS, la TC coronarica multistrato consente la valutazione non invasiva dell'albero coronarico quasi completo.

Fra i limiti della TC vi sono la radioesposizione (da 15 a 21 mSV, anche se con la tecnica del prospective gating si potrà ridurre a 1.1- 3.0 mSV) (25) e un limite nel quantificare le stenosi, con la tendenza a sovrastimare le lesioni non critiche, e la perdita di accuratezza in presenza di calcificazioni rilevanti. Inoltre l'esame è solo diagnostico, e in caso di indicazione alla rivascolarizzazione si deve comunque eseguire un'angiografia, con la conseguente nuova somministrazione di contrasto e la successiva radio esposizione. La diagnostica TC presuppone inoltre la presenza di ritmo sinusale normofrequente, e non fornisce chiare informazioni reologiche (come la presenza di flusso TIMI 0-3, o cali di densità del contrasto in corrispondenza delle placche). La TC e l'angiografia coronarica presentano buone correlazioni nelle misure dei diametri dei vasi, mentre fra le metodiche si osservano significative divergenze nella quantificazione delle stenosi non critiche, con una quasi sistematica tendenza alla sottostima da parte dell'angiografia.

Studi preliminari hanno mostrato che la TC può definire le caratteristiche morfologiche e di densità delle placche colpevoli nel contesto delle sindromi coronariche acute: tali placche si presentano con maggior prevalenza non calcificate e con un indice di rimodellamento positivo ^{xiii}.

CALCIUM SCORE

Fra i parametri più diffusi per definire le caratteristiche dell'albero coronarico in toto vi è il Calcium Score. Dato ottenibile con una scansione preliminare senza somministrazione di contrasto, esso è un indicatore quantitativo del calcio coronarico totale; presenta buona correlazione con il grado totale di aterosclerosi coronarica e sistemica, ma non della severità delle singole lesioni, quindi non indicativo di potere ischemizzante. Inoltre le placche calcifiche sono spesso quelle che non si associano ad eventi acuti, quindi la predittività di eventi futuri è presente in un ambito di popolazione, non nel singolo soggetto. Non è raro, infatti, osservare pazienti con Calcium Score pari a zero, ma che, seppure in presenza di un carico aterosclerotico totale molto modesto, presentano placche focali non calcificate e si presentano con sindrome coronarica acuta.

È discusso anche il valore incrementale della TC e del Calcium Score nella predittività degli eventi nei pazienti asintomatici rispetto al semplice computo dei fattori di rischio, dei dati clinico-biochimici di primo e secondo livello (profilo pressorio, metabolico e lipidico, biomarkers infiammatori e di adesione, indice caviglia-braccio, spessore media-intima).

Significativo invece il valore predittivo negativo: un calcium score negativo negli anziani esclude aterosclerosi (ma un dato positivo non è specifico in termini di significatività delle lesioni) , ma nel giovane è meno attendibile, perché possono esservi lesioni anche rilevanti (sia vulnerabili che non), ma non calcificate. L'esame con TCMS, valutando non solo il calcium score ma anche tutti i dati morfologici, consente di completare tali informazioni e di attribuire un potere predittivo negativo molto elevato.

RUOLO E SIGNIFICATO DELL'IMAGING CON RISONANZA MAGNETICA NELL'INFARTO MIOCARDICO.

L'imaging mediante risonanza magnetica nucleare applicato al cuore, integrando specificamente secondo il quesito clinico diverse modalità di scansione, offre una serie di informazioni sia anatomiche che funzionali e permette lo studio della morfologia, della contrattilità miocardica e delle caratteristiche tessutali del miocardio. Per tali applicazioni la RMN costituisce ormai il gold standard per

l'accuratezza delle immagini e per la notevole riproducibilità dei reperti indipendentemente dall'operatore.

Fra le varie modalità d'indagine vi sono:

- sequenze con cine (steady state free precession sequence) per documentare morfologia, volumi e caratteristiche contrattili

- "delayed enhancement MR" (sequenze gradient-echo T1-pesate) dopo l'iniezione di gadolinio per stabilire la presenza, la dimensione e la transmuralità dell'infarto, di miocardio vitale o di tessuto cicatriziale non ischemico.

- sequenze T2-pesate si sono dimostrate utili per evidenziare l'edema caratteristico dei processi infiammatori acuti, come nel corso di infarto acuto o di miocardite, e, in presenza di delayed enhancement omogeneo, tale applicazione può rivelarsi utile nel distinguere fra lesioni acute e croniche

- l'angiografia coronarica mediante risonanza magnetica, che si può eseguire anche senza l'iniezione di contrasto, si è rivelato promettente (limitandosi ai tratti prossimali dei vasi) ma necessita ancora di miglioramenti tecnici e di validazione con studi clinici.

LA RISONANZA MAGNETICA CON GADOLINIO PER IL DELAYED ENHANCEMENT (DE-CMR)

La tecnica di "delayed enhancement CMR" (DECMR) permette l'accurata identificazione di aree di fibrosi e di tessuto infartuale. Vari studi in letteratura hanno dimostrato l'elevata sensibilità della metodica per l'identificazione di tessuto cicatriziale, in confronto con l'istologia.

Il gadolinio, somministrato per via endovenosa, raggiunge le cellule miocardiche, ma i tessuti vitali lo espellono attivamente, ed esso si localizza in piccole quantità nello spazio extracellulare. Le aree necrotiche, invece, caratterizzate da rottura dei sarcolemmi, consentono al gadolinio di penetrare all'interno del tessuto. Inoltre, nel contesto dell'ischemia acuta vi è una ridotta eliminazione (washout) del mezzo di contrasto.

L'enhancement con gadolinio rimane anche nella fase cronica dell'infarto, nonostante che i miociti siano sostituiti da tessuto cicatriziale, perché lo spazio extracellulare è espanso.

Le sequenze di DECMR vengono ottenute dopo circa 10 minuti dall'iniezione del contrasto e permettono la visualizzazione delle aree in cui si accumula il gadolinio, che appaiono con elevata intensità di segnale (aree bianche), mentre il miocardio vitale appare nero. La DECMR è pertanto in grado di identificare sia infarti miocardici in fase acuta che subacuta o cronica.

Fra i vari tipi di necrosi miocitaria, quella infartuale si caratterizza per la localizzazione (area continua transmurale nel caso delle necrosi a tutto spessore, area lamellare sub endocardica nel caso di un evento non transmurale), mentre le aree lese da miocarditi hanno tipicamente una localizzazione irregolare a macchia di leopardo, a volte con interessamento lamellare subepicardico nel caso di alcune miopericarditi. Tali caratteristiche sono cruciali per il contributo della DECMR alla diagnosi eziopatogenetica delle necrosi.

Le dimensioni infartuali misurate con la DE-CMR hanno correlazione precisa con la dismissione dei marcatori di citonecrosi e con le immagini PET, mentre sono superiori alla SPECT per evidenziare le aree di necrosi subendocardica. L'elevata risoluzione spaziale consente di documentare lesioni infartuali corrispondenti a 1 g di tessuto miocitario, con una sensibilità nettamente superiore a qualsiasi altra metodica esistente.^{xiv}

Fra le applicazioni possibili nella clinica sono da segnalare:

-Il riconoscimento delle SCA: i pazienti con NSTEMI-ACS sono ora generalmente gestiti con una strategia invasiva precoce^{xv}: il riscontro angiografico di una placca non coincide, tuttavia, con la diagnosi di sindrome coronarica acuta. Soprattutto i pazienti a rischio elevato di complicanze come emorragie e nefropatia da mezzo di contrasto possono giovare di test più sensibili e specifici dell'imaging tradizionale per confermare l'eventuale indicazione alla coronarografia.^{xvi}

- un contributo fondamentale alla diagnosi di evento ischemico recente nei pazienti che si presentano oltre la finestra diagnostica della troponina (le alterazioni in T2, tipiche dell'edema, sono riscontrabili per diverse settimane.^{xvii}). Più in generale, la risonanza può contribuire a datare un evento necrotico.

- Utilità nel dirimere fra IMA e altre cause di sintomi ed alterazioni della troponina (miocardite, cardiomiopatia acuta da stress o sindrome "Takotsubo", embolia polmonare).^{xviii xix}

- Possibilità di perfezionare l'indicazione alla rivascolarizzazione nel contesto di coronaropatia multivasale, particolarmente a carico di lesioni con anatomia difficile o ad elevato rischio di complicanze, identificando i segmenti miocardici che, per la presenza di hyper- enhancement inferiore al 51% del tessuto totale, hanno la

massima probabilità (78% vs. 8%) di presentare al follow-up un miglioramento della contrattilità.^{xx}

-Riconoscimento di complicanze post-infartuali trombotiche o meccaniche (aneurismi e pseudoaneurismi ventricolari, difetti interventricolari, rotture di muscoli papillari) e guidarne l'eventuale correzione.^{xxi}

^{xxii xxiii}

-Identificazione del segmento infartuale con specificità di sede e possibilità di definire la infarct related artery (e quindi, per pazienti con più di una placca, di distinguere fra placche responsabili di un evento acuto e placche "bystander").

- Riconoscimento di trombi e loro correlazione con necrosi ad eziologia embolica

- Definizione esatta delle dimensioni infartuali, utile endpoint surrogato nei trials riguardanti il trattamento in fase acuta della sindrome coronarica acuta.

Nel contesto delle sospette sindromi coronariche acute in assenza di lesioni angiograficamente critiche, non essendovi un'indicazione codificata al trattamento interventistico di lesioni non critiche, può essere particolarmente utile ottenere una diagnosi eziopatogenetica precisa. Ben 11 pazienti inizialmente considerati per il nostro studio, ad esempio, inizialmente ricoverati con tipici sintomi e segni indicativi di sindrome coronarica acuta, non sono stati inclusi nella nostra analisi per il riscontro alla risonanza magnetica di necrosi con caratteristiche non ischemiche (5 casi di miocardite, 3 di miopericardite), o in 3 casi per l'assenza di segni di necrosi (nel contesto di verosimili cardiomiopatie acute da stress). Se non studiati con risonanza magnetica, tali pazienti sarebbero stati probabilmente trattati, secondo le linee guida terapeutiche vigenti, con antiaggreganti.

SCOPO DELLO STUDIO

Scopo del presente studio è di valutare la presenza di ateromasia coronarica non critica integrando i dati di anatomia vasale coi dati di caratterizzazione tissutale mediante RMN.

Nel dettaglio, ci si è proposti:

- 1- di analizzare la presenza di ateromasia coronarica mediante TC in pazienti con infarto miocardico acuto, documentato alla risonanza magnetica cardiaca, in assenza di stenosi coronariche angiograficamente significative;
- 2- di identificare, in base alla localizzazione della sede infartuale basata sui dati della CMR, l'arteria correlata all'infarto (IRA);
- 3- di descrivere le caratteristiche morfologiche delle placche ateromasiche ;
- 4- di confrontare le caratteristiche delle placche presenti sulle arterie correlate all'infarto e delle placche presenti sugli altri vasi, al fine di evidenziare eventuali caratteristiche di placca "culprit".

METODI DELLO STUDIO

SELEZIONE DEI PAZIENTI

Sono stati valutati 20 pazienti consecutivi affetti da infarto miocardico acuto e con coronarie normali o stenosi coronariche non significative alla coronarografia. L'infarto miocardico è stato definito come: 1) dolore toracico tipico della durata superiore ai 20 minuti; 2) incremento dei marcatori di miocardiocitonecrosi (Troponina I > 99° percentile e CKMB > due volte il limite di norma); 3) Risonanza magnetica cardiaca positiva per area infartuale.

I criteri di esclusione dallo studio erano: 1) la presenza di stenosi coronarica che causasse una riduzione del diametro luminale > 50% secondo la valutazione con

angiografia coronarica quantitativa (QCA); 2) presenza di pregressi infarti miocardici o cardiomiopatie in anamnesi; 3) clearance della creatinina < 30 ml/min secondo la formula di Cockcroft- Gault; 4) pregressa reazione allergica al mezzo di contrasto; 5) presenza di fibrillazione atriale; 6) presenza di pacemaker o defibrillatore; 7) claustrofobia o indisponibilità a sottoporsi a RMN cardiaca; 8) evidenza alla RMN cardiaca di eziologia non ischemica dell'evento, per l'assenza di delayed enhancement subendocardico, per la sua assenza o per la sua presenza con distribuzione epicardica o a macchia di leopardo, indicativa di necrosi ad eziologia infiammatoria-immunomediata (casi di miocardite e miopericardite). Tutti i pazienti hanno fornito consenso informato scritto, approvato dal Comitato Etico dell'Ospedale.

PROTOCOLLO DI STUDIO

I pazienti così selezionati sono stati sottoposti a RMN cardiaca entro un mese dall'evento acuto, e nelle due settimane successive a TC coronarica.

CORONAROGRAFIA E QCA

L'esecuzione della coronarografia ha seguito le tecniche standard, con multiple proiezioni standard per la coronaria destra e sinistra (Innova 2000 GE, General Electric, Milwaukee, USA) e con somministrazione intracoronarica di 0,2 mg di mitrato prima della registrazione delle proiezioni usate per l'analisi angiografica quantitativa con QCA. Quest'ultima è stata eseguita con software MEDIS CMS versione 6.0; MEDIS Imaging Systems, Leiden, Paesi Bassi) con un algoritmo validato di riconoscimento automatico dei bordi vascolari. L'algoritmo traccia il contorno vascolare definendo il grado di luminosità lungo linee di scansione perpendicolari al centro del vaso. Il software è stato di volta in volta calibrato con il diametro esterno del catetere angiografico. Per ottenere il miglior riempimento del vaso con contrasto, le immagini sono state selezionate nella fase telediastolica del secondo o terzo ciclo cardiaco successivo all'iniezione del contrasto, in una proiezione perpendicolare all'asse del vaso e riducendo al minimo l'obliquità e la sovrapposizione con rami secondari. Le coronarografie sono state analizzate da un Cardiologo Emodinamista indipendente prima dell'esecuzione della TC. Le misurazioni con QCA sono state effettuate in tutti i 15 segmenti coronarici secondo la definizione dell'American Heart Association, scegliendo l'immagine che meglio evidenziava la severità della stenosi. Sono stati calcolati i seguenti parametri: 1) diametro di riferimento del vaso (RVD) prossimale e distale; 2) diametro minimo

del lume (MLD) in corrispondenza della stenosi; 3) percentuale di stenosi (DS) calcolata con $100(1-MLD/RVD)$.

ACQUISIZIONE DEI DATI TC

Tutti gli esami TC sono stati eseguiti con uno scanner a 64 strati (Sensation 64 Cardiac, Siemens, Forchheim, Germania). Inizialmente è stata eseguita una scansione TC per la valutazione del Calcium Score, senza contrasto con i seguenti parametri: 64 (32 x 2) strati per rotazione, collimazione del detettore 0.6 mm, tempo di rotazione del gantry 330 msec, spostamento del tavolo 3.84 mm/rotazione, voltaggio del tubo 120 kV, corrente del tubo 150 mAs e modulazione prospettica del tubo radiogeno. Questa scansione era seguita dall'acquisizione angiografica TC con i seguenti parametri: 64 (32 x 2) strati per rotazione, collimazione del detettore 0.6 mm, tempo di rotazione del gantry 330 msec, effettiva risoluzione spaziale 165 msec, risoluzione spaziale 0,4 mm, voltaggio del tubo 120 kV, corrente del tubo 900 mAs. 0,3 mg di nitroglicerina sono stati somministrati a tutti i pazienti prima dell'esame. Quando la frequenza cardiaca era >65 battiti per minuto, è stato somministrato, compatibilmente con la situazione clinica, atenololo 5-10 mg e.v. Una quantità di contrasto non ionico (Iomeron 400, Bracco, Milano) fra 80 e 100 ml a seconda della massa corporea del paziente, è stata iniettata nella vena antecubitale ad una velocità di 4-6 ml/s seguiti da un lavaggio di 50 ml di soluzione fisiologica. Per sincronizzare l'arrivo del contrasto nelle coronarie, la scansione è iniziata non appena l'attenuazione del contrasto in un punto prelezionato dell'aorta ascendente ha raggiunto una soglia predefinita di + 100 Unità Hounsfield (HU). Tutte le immagini sono state acquisite durante una pausa inspiratoria di 10-12 secondi, con il contemporaneo monitoraggio elettrocardiografico.

ANALISI DEI DATI MSTC

L'analisi dei dati TC è stata effettuata da un radiologo ed un cardiologo esperti ed indipendenti, non a conoscenza della QCA angiografica, con l'utilizzo di un software dedicato (Leonardo, Siemens Medical Solutions, Forchheim, Germania). Per ottimizzare la qualità dell'immagine, i dati dei segmenti coronarici ricostruiti sono stati creati ad almeno due punti del ciclo cardiaco, con un algoritmo di gating elettrocardiografico retrospettivo (una fase diastolica a -350 msec dall'onda R e una fase telesistolica a + 300 msec). In presenza di artefatti di movimento sono state effettuate ulteriori ricostruzioni in diverse fasi dell'intervallo RR.

L'analisi è stata eseguita con ricostruzioni multiplanari (MPR) dell'immagine assiale originale delle coronarie. I segmenti sono stati classificati secondo lo stesso schema dell'AHA.

Qualsiasi struttura individuata che si potesse assegnare alla parete coronarica, avesse una densità TC inferiore a quella del lume contrastato e maggiore del circostante grasso epicardio, e potesse essere identificata su almeno due piani indipendenti, è stata considerata una placca aterosclerotica non calcificata.

Qualsiasi struttura con una densità di >130 HU che potesse essere visualizzata separatamente dal lume coronarico riempito di contrasto (perché racchiusa in una placca non calcificata o perché di densità maggiore del lume), potesse essere assegnata alla parete coronarica e potesse essere individuata su almeno due piani indipendenti, è stata considerata una placca aterosclerotica calcificata. I settaggi per la visualizzazione del lume e l'analisi della placca sono stati regolati per ottenere una separazione ottimale fra il lume del vaso, la parete e il tessuto circostante. Per ciascun segmento coronarico è stata creata un'immagine in sezione ortogonale all'asse centrale del vaso per calcolarne l'area. In presenza di una placca coronarica, sono stati misurati l'area del vaso, l'area della placca, il diametro minimo del lume, la percentuale di stenosi e l'indice di rimodellamento. Il rimodellamento positivo del vaso è stato definito come un rapporto fra area del vaso (in corrispondenza della placca) / area di riferimento del vaso di $>1,05$. Infine, è stata misurata l'attenuazione della placca, e le lesioni sono state classificate come calcificate se presentavano $HU > 130$, non calcificate se < 130 , e miste in presenza di aree con densità > 130 e <130 .

ANALISI STATISTICA

I dati quantitativi sono presentati come valori mediani \pm deviazione standard. Le variabili continue sono state confrontate con il t test e le variabili categoriche con il test del χ^2 . L'analisi statistica è stata effettuata con SPSS versione 12.0 (SPSS Inc., Chicago, USA).

RISULTATI

Dei 30 pazienti studiati con RMN a seguito di una sospetta sindrome coronarica acuta senza stenosi coronariche significative, 20 sono stati considerati nello studio per la coincidenza di coronarografia negativa per lesioni critiche, TC positiva e RMN positiva per la presenza di late enhancement indicativo di necrosi ischemica.

CARATTERISTICHE DELLA POPOLAZIONE

I 20 soggetti inclusi presentavano le caratteristiche demografiche elencate nella tabella 1: l'età media era di 64,1 anni; i maschi erano il 40% del campione; il 20% di essi presentava familiarità per cardiopatia ischemica in età giovanile; il 50% era iperteso, il 25% dislipidemico, il 15% fumatore, il 5% diabetico, il 15% obeso. La presentazione clinica è stata con una sindrome coronarica acuta senza persistente sopraslivellamento ST (NSTEMI) nell'85% dei casi; con una sindrome coronarica acuta con persistente sopraslivellamento ST nel 15%. La media dei valori di picco della CKMB è stata di 22,2 ng/ml (con una variabilità da 5,10 a 121), mentre la media dei picchi della Troponina I è stata di 4,2 (variando da 0,61 a 29,29). Tali valori confermano l'entità considerevole, anche se generalmente non massiva, delle necrosi in questa fattispecie di pazienti. La sede dell'infarto è stata anteriore, anterolaterale, settale o apicale nel 50% dei casi; inferiore nel 40%; laterale nel 10%. In media, la frazione d'eiezione del ventricolo sinistro è risultata compromessa in grado lieve (0,49), con una considerevole variabilità (dallo 0,22 allo 0,70).

SEGMENTI ESAMINATI E CARATTERISTICHE DELLE PLACCHE.

Sono risultati valutabili 269 segmenti su 300, pari all'89,67% del totale.

Sono state identificate 39 placche totali a carico di 18 pazienti. Nei due pazienti in cui non sono state rilevate placche vi era una storia di fibrillazione atriale nei giorni precedenti all'evento. La tabella 2 mostra analiticamente localizzazione e caratteristiche delle lesioni.

Di tutte le placche, 15 (38,5%) erano non calcifiche, 6 (15,5%) erano miste e 18 (46%) erano calcifiche.

Di tutte le placche, 22 (56,4%) sono risultate localizzate sull'arteria correlata all'infarto.

Si è osservata una localizzazione delle placche molto diversificata, con una netta tendenza ad interessare i tratti prossimali e medi (31 placche su 39 totali, pari al 79,5%).

L'indice di rimodellamento (area del vaso in corrispondenza della placca / area di riferimento del vaso) è risultata di 1,18 per le lesioni IRA e di 1,22 per le lesioni non IRA. Tale parametro non si è quindi dimostrato significativamente diverso fra i due gruppi di placche.

La percentuale di stenosi è risultata in media del 31% per le placche IRA e del 34% per le placche NON-IRA. Anche questo parametro non è risultato significativamente differenziato fra i due gruppi di placche.

Il Calcium Score (secondo Agatston) è risultato di 104,9, ma non notevole variabilità all'interno del campione, con 10 pazienti con CCS 0 e un solo paziente con CCS molto elevato (1525).

L'analisi diversificata per appartenenza o meno all'arteria correlata all'infarto (esposta nella tabella 3) ha evidenziato una prevalenza statisticamente maggiore di placche non calcifiche e miste fra quelle localizzate arterie correlate all'infarto, e per converso una prevalenza statisticamente significativa di placche calcifiche fra quelle localizzate in altre arterie. La p è risultata essere di 0,024.

Tale dato contribuisce a confermare l'associazione fra placche non calcificate e miste e caratteristiche biologiche placca- specifiche associate all'instabilizzazione della placca e alla genesi di eventi ischemici acuti.

LIMITI DELLO STUDIO

Fra i limiti di questo studio vi sono la scarsa numerosità del campione, che pure è risultata sufficiente a raggiungere la significatività statistica. Inoltre, per motivi tecnici, la distanza di tempo intercorsa fra l'evento indice e l'indagine TC può aver fatto perdere alcuni aspetti dell'imaging della fase acuta, sia a carico delle placche, sia a carico di eventuali componenti trombotiche nel lume coronarico. Infine, non tutti i segmenti coronarici sono risultati esplorabili con la metodica.

DISCUSSIONE

Il presente studio ha confermato che nei pazienti affetti da sindrome coronarica acuta senza lesioni significative allo studio angiografico, vi è nella maggioranza dei casi la presenza di ateromasia identificata mediante TC e ha evidenziato la possibilità di caratterizzare la morfologia della placca. Sulla base di tali differenze di densità ha consentito di evidenziare, seppure in presenza di un campione poco numeroso, una differenza di densità statisticamente significativa fra le placche localizzate sull'arteria correlata all'infarto e le placche presenti sul restante albero coronarico. Sebbene di regola non si possa, in vivo, identificare con certezza una placca "culprit", questo studio può contribuire a delineare le caratteristiche delle placche che si associano ad eventi ischemici acuti.

Tali osservazioni possono essere utili nell'arricchire le informazioni cliniche per i pazienti che vengono sottoposti ad indagini non invasive non soltanto a seguito di un evento coronarico, ma, auspicabilmente, prima di esso.

Non vi è dubbio, tuttavia, che in assenza di studi randomizzati e controllati, la scelta del percorso diagnostico e terapeutico dei pazienti con sindrome coronarica acuta senza lesioni angiograficamente dipende dalla valutazione individuale del clinico.

TABELLE

TABELLA 1: CARATTERISTICHE DELLA POPOLAZIONE

NUMERO DI PAZIENTI		20
ETA' (anni \pm deviazione standard; range)		64,1 \pm 15 (26-90)
Maschi		8 (40%)
Femmine		12 (60%)
FATTORI DI RISCHIO		
Familiarità per cardiopatia ischemica giovanile		4 (20%)
Ipertensione arteriosa		10 (50%)
Dislipidemia		5 (25%)
Fumo		3 (15%)
Diabete Mellito		1 (5%)
Obesità (BMI > 30)		3 (15%)
PRESENTAZIONE CLINICA		
NSTEMI		17 (85%)
STEMI		3 (15%)
Media dei valori di picco della CK-MB (ng/ml)		22,2 \pm 26,5 (5,10-121)
Media dei valori di picco della Troponina I		4,2 \pm 9,3 (0,61-29,29)
SEDE DELL'INFARTO		
Anteriore, anterolaterale, settale o apicale		10 (50%)
Inferiore		8 (40%)
Laterale		2 (10%)
Frazione d'iezione ventricolare sinistra media		0,49 \pm 0,12 (,22-0.70)

Abbreviazioni: NSTEMI = infarto miocardico senza sopraslivellamento ST; STEMI = infarto miocardico con sopraslivellamento ST.

TABELLA 2: DISTRIBUZIONE E CARATTERISTICHE DELLE PLACCHE ALLA CT-QCA

Segmento	Nome	Placche non calcificate (di cui su IRA)	Placche Miste (di cui su IRA)	Placche Calcificate (di cui su IRA)	Placche Totali (di cui su IRA)	Segmenti non analizzabili (% del totale)
1	CDX prox	2 (2)	0	1 (0)	3 (2)	0
2	CDX med	0	1(1)	1(1)	2(2)	0
3	CDX dist	0	0	2(0)	2 (0)	0
4	IVP	0	0	0	0	4 (20%)
5	TC	2(1)	0	1 (0)	3 (1)	0
6	IVA prox	8 (5)	3 (3)	4 (1)	15 (9)	0
7	IVA med	0	2 (1)	4 (4)	6 (5)	0
8	IVA dist	0	0	1 (0)	1 (0)	0
9	1° DIAG	0	0	1 (0)	1 (0)	6 (30%)
10	2° DIAG	0	0	0	0	7 (35%)
11	CX prox	0	0	2 (0)	2 (0)	0
12	1° MO	1 (1)	0	0	1(1)	0
13	CX med	1 (1)	0	1 (0)	2(1)	0
14	2° MO	1 (1)	0	0	1(1)	5 (25%)
15	CX dist	0	0	0	0	7 (35%)
TOTALE		15 (11)	6 (5)	18 (6)	39 (22)	31 (10,3%)

Abbreviazioni: IRA = arteria correlata all'infarto; CT-QCA: angiografia coronarica quantitativa basata su TC; CDX = coronaria destra; IVP = ramo interventricolare posteriore; TC = tronco comune della coronaria sinistra; IVA = ramo interventricolare anteriore; DIAG = ramo diagonale; CX = ramo circonflesso; MO = ramo del margine ottuso; prox = prossimale; med = medio; dist = distale.

TABELLA 3: CARATTERISTICHE DELLE PLACCHE LOCALIZZATE SULLE ARTERIE CORRELATE ALL'INFARTO E DELLE PLACCHE LOCALIZZATE SU ALTRE ARTERIE.

	Placche su IRA (n = 22)	Placche su NON-IRA (n = 16)	Valore della <i>P</i>
Non calcificate (%)	11 (50%)	4 (23,5%)	
Miste (%)	5 (22%)	1 (5,9%)	<i>P</i> = 0,024
Calcificate	6 (28%)	12 (70,6%)	
Remodeling Index	1,18 ± 0,22	1,22 ± 0,26	<i>P</i> = NS
Percentuale media di stenosi	31 ± 8	34 ± 10	<i>P</i> = NS

-
- ⁱ 1. Mann JM, Davies MJ. Vulnerable plaque. Relation to degree of stenosis in human coronary arteries. *Circulation*. 1996; 94: 928-31.
- ⁱⁱ 2. Libby P, Theroux P. Pathophysiology of coronary artery disease. *Circulation*. 2005; 111: 3481-88.
- ^{iv} Zimmerman F, Cameron A, Fisher LD, Ng G Myocardial infarction in young adults: angiographic characterization, risk factor and prognosis (CASS Registry). *J Am Coll Cardiol*. 1995; 26: 654-61.
- ^v Bugiardini R, Bairez Merz GM. Angina with normal coronary arteries: a changing philosophy. *JAMA* 2005; 293:477-484.
- ^{vi} Bugiardini R, Manfrini O, De Ferrari GM. Unanswered questions for management of acute coronary syndrome: risk stratification of patients with minimal disease or normal findings on coronary angiography. *Arch Internal Medicine*. 2006; 166: 1391-5.
- ^{vii} Germing A, Lindstaedt M, Ulrich S, Grewe P, Bojara W, Lawo T, von Dryander S, Jager D, Machraoui A, Mugge A, Lemke B. Normal Angiogram in acute coronary syndrome - preangiographic risk stratification, angiographic finding and follow-up. *Int Journal Card*. 2005; 99: 19-23.
- ^{viii} Nissen SE, Gurley JC, Grines CL, Booth DC, McClure R, Berk M, Fischer C, DeMaria AN. Intravascular ultrasound assessment of lumen size and wall morphology in normal subjects and patients with coronary artery disease. *Circulation*. 1991; 84: 1087-1099.
- ^{ix} Alfonso F, Macaya C, Goicolea J, Iniguez A, Hernandez R, Zamorano J, Perez-Vizcayne MJ, Zarco P. Intravascular ultrasound imaging of angiographically normal coronary segments in patients with coronary artery disease. *Am Heart J*. 1994; 127: 536-544.
- ^x Mintz GS, Painter JA, Pichard AD, Kent KM, Satler LF, Popma JJ, Chuang YC, Bucher TA, Sokolowicz LE, Leon MB Atherosclerosis in angiographically "normal" coronary artery reference segments: an intravascular ultrasound study with clinical correlations. *J Am Coll Cardiol*. 1995; 25(7): 1479-85.
- ^{xi} Achenbach S, Moselewski F, Ropers D, Ferencik M, Hoffmann U, MacNeill B, Pohle K, Baum U, Anders K, Jang IK, Daniel WG, Brady TJ. Detection of calcified and noncalcified coronary atherosclerotic plaque by contrast-enhanced, submillimeter multidetector spiral computed tomography: a segment-based comparison with intravascular ultrasound. *Circulation*. 2004; 109(1): 14-7.
- ^{xii} Schroeder S, Kuettner A., Leitritz M, Janzen J, Kopp AF, Herdeg C, Heuschmid M, Burgstahler C, Baumbach A, Wehrmann M, Claussen CD. Reliability of differentiating human coronary plaque morphology using contrast-enhanced multislice spiral

computed tomography: a comparison with histology. *J Comput Assist Tomogr.* 2004; 28: 449-54.

^{xiii} Hoffmann U, Moselewski F, Nieman K, Jang I, Ferencik M, Rahman AM, Cury RC, Abbara S, Joneidi-Jafari H, Achenbach S, Brady TJ. Noninvasive Assessment of Plaque Morphology and Composition in Culprit and Stable Lesions in Acute Coronary Syndrome and Stable Lesions in Stable Angina by Multidetector Computed Tomography. *J Am Coll Cardiol.* 2006; 47(8): 1655-62.

^{xiv} Assomull RG, Lyne JC, Keenan N, Gulati A, Bunce NH, Davies SW, Pennell DJ, Prasad SK. The role of cardiovascular magnetic resonance in patients presenting with chest pain, raised troponin, and unobstructed coronary arteries. *Eur Heart J.* 2007;28:1242–1249.

^{xv} Anderson JL, Adams CD, Antman EM, Bridges CR, Califf RM, Casey DE Jr, Chavey WE 2nd, Fesmire FM, Hochman JS, Levin TN, Lincoff AM, Peterson ED, Theroux P, Wenger NK, Wright RS, Smith SC Jr, Jacobs AK, Adams CD, Anderson JL, Antman EM, Halperin JL, Hunt SA, Krumholz HM, Kushner FG, Lytle BW, Nishimura R, Ornato JP, Page RL, Riegel B. ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction) developed in collaboration with the American College of Emergency Physicians, the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and the Society of Thoracic Surgeons endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation and the Society for Academic Emergency Medicine. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50:e1– e157.

^{xvi} Kwong RY, Schussheim AE, Rekhraj S, Aletras AH, Geller N, Davis J, Christian TF, Balaban RS, Arai AE. Detecting acute coronary syndrome in the emergency department with cardiac magnetic resonance imaging. *Circulation.* 2003;107:531–537

^{xvii} Nilsson JC, Nielsen G, Groenning BA, Fritz-Hansen T, Sondergaard L, Jensen GB, Larsson HB. Sustained postinfarction myocardial oedema in humans visualised by magnetic resonance imaging. *Heart.* 2001;85: 639–642.

^{xviii} Codreanu A, Djaballah W, Angioi M, Ethevenot G, Moulin F, Felblinger J, Sadoul N, Karcher G, Aliot E, Marie PY. Detection of myocarditis by contrast-enhanced MRI in patients presenting with acute coronary syndrome but no coronary stenosis. *J Magn Reson Imaging.* 2007;25: 957–964.

^{xix} Mitchell JH, Hadden TB, Wilson JM, Achari A, Muthupillai R, Flamm SD. Clinical features and usefulness of cardiac magnetic resonance imaging in assessing myocardial viability and prognosis in Takotsubo cardiomyopathy (transient left ventricular apical ballooning syndrome). *Am J Cardiol.* 2007;100:296 –301.

^{xx} Kim RJ, Wu E, Rafael A, Chen EL, Parker MA, Simonetti O, Klocke FJ, Bonow RO, Judd RM. The use of contrast-enhanced magnetic resonance imaging to identify reversible myocardial dysfunction. *N Engl J Med.*

^{xxi} Wang ZJ, Reddy GP, Gotway MB, Yeh BM, Higgins CB. Cardiovascular shunts: MR imaging evaluation. *Radiographics*. 2003;23: S181-S194)

^{xxii} (Weinsaft JW, Kim HW, Shah DJ, Klem I, Crowley AL, Brosnan R, James OG, Patel MR, Heitner J, Parker M, Velazquez EJ, Steenbergen C, Judd RM, Kim RJ. Detection of left ventricular thrombus by delayed enhancement cardiovascular magnetic resonance prevalence and markers in patients with systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 2008; 52:148 –157.)

^{xxiii} Lockie T, Nagel E, Redwood S, Plein S. Use of Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging in Acute Coronary Syndromes. *Circulation* 2009;119;1671-1681