

L'INFARTO SENZA MALATTIA CORONARICA (MINOCA): QUAL È LA SUA PROGNOSI?

*^oG. Niccoli, §P. G. Camici

*Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma.

°Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, Roma.

§Università Vita-Salute e Ospedale San Raffaele, IRCCS Milano.

Abstract

L'Infarto Miocardico in Assenza di Stenosi Coronariche Ostruttive (MINOCA) è una sindrome con diverse cause, caratterizzata da evidenza clinica di infarto miocardico e coronarie angiograficamente normali o pressoché normali (stenosi $\leq 50\%$). I MINOCA rappresentano circa il 10% delle sindromi coronariche acute. Le cause di MINOCA sono molteplici e possono essere classificate sulla base del meccanismo in epicardiche (placca instabile non manifesta all'angiografia, spasmo epicardico e dissezione coronarica) o microvascolari. Queste ultime a loro volta possono essere suddivise in intrinseche (spasmo microvascolare, sindrome di Takotsubo ed embolizzazione coronarica) ed estrinseche (miocarditi). Nelle prime il microcircolo disfunzionante causa necrosi miocardica per riduzione del lume da vasocostrizione e/o ostruzione, mentre nelle seconde la compressione del lume avviene ab extrinseco per edema miocardico. Da notare che la prognosi del MINOCA è estremamente variabile e dipende dalla causa sottostante, con dei subset clinici ad alto rischio. Un corretto iter diagnostico comprende test di primo livello (esame clinico/anamnestico approfondito, ECG, dosaggio enzimi di miocardio-necrosi, ecocardiogramma transtoracico, coronarografia, ventricolografia) e test di secondo livello (imaging intracoronarico, test di vasomotricità coronarica, risonanza magnetica nucleare cardiaca ed ecografia transesofagea o con contrasto). Attraverso tale iter, si può identificare la causa del MINOCA, fondamentale per mirare la terapia sul meccanismo di malattia, costituendo pertanto un tipico esempio di medicina di precisione.

Definizione ed epidemiologia del MINOCA

L'Infarto Miocardico in Assenza di Stenosi Coronariche Ostruttive (MI-

NOCA) è una sindrome con diverse cause, caratterizzata da evidenza clinica di Infarto Miocardico Acuto (IMA) (secondo la terza definizione universale di infarto) e coronarie angiograficamente normali o pressoché normali ¹. Il cut-off generalmente accettato in letteratura per definire una stenosi come non ostruttiva è relativo a lesioni che all'angiografia occupano il lume del vaso $\leq 50\%$ ¹. È comunque utile sottolineare che questo valore di cut-off definisce il significato emodinamico di una stenosi ed il suo impatto sulla riserva coronarica, mentre non fornisce informazioni sulla composizione della lesione aterosclerotica e sulla sua stabilità. Infine, non devono esserci altre cause clinicamente evidenti che giustifichino la presentazione acuta.

Sulla base di dati ottenuti da registri relativi all'IMA, si è estrapolata una prevalenza di MINOCA tra il 5%-25% ¹, ma uno studio contemporaneo basato su una coorte di pazienti attuale, suggerisce una prevalenza dell'8.8%, che riflette più appropriatamente le stime dell'attività clinica quotidiana ².

Patogenesi del MINOCA e iter diagnostico

I meccanismi alla base dei MINOCA sono molteplici. Una classificazione proposta di recente distingue le cause epicardiche da quelle microvascolari (tab. I) ¹.

Tabella I - Test Diagnostici e trattamento suddivisi per eziologia di MINOCA.

| <i>Meccanismi</i> | <i>Diagnosi</i> | <i>Trattamento</i> |
|--------------------------------|---|---|
| Cause Epicardiche | | |
| - Vasospasmo | - Test all'Acetilcolina e iniezione Intracoronarica di Ergonovina. | - Calcio Antagonisti, Nitrati, Inibitori della Rho-Chinasi. |
| - Placca Eccentrica | - IVUS e OCT. | - Statine, ACE Inibitori/ Sartanici, Beta-Bloccanti. |
| Cause Microvascolari | | |
| <i>Intrinseche</i> | | |
| - Sindrome Takotsubo | - Ventricolografia, RMN Cardiaca con mezzo di contrasto, Ecocardiogramma con contrasto e Adenosina. | - Trattamento dell'Insufficienza Cardiaca. |
| - Spasmo Microvascolare | - Iniezione intra-coronarica di Acetilcolina. | - Calcio Antagonisti, Inibitori delle Rho-Chinasi. |
| - Embolia Coronarica | - Coronarografia. Identificazione di una fonte emboligena. | - In base alla condizione sottostante. |
| <i>Entrinseche</i> | | |
| - Miocardite da Parvovirus B19 | - RMN Cardiaca con mezzo di contrasto. - Biopsia endomiocardica. | - Trattamento dell'Insufficienza Cardiaca. |

Legenda: IVUS: ecografia intravascolare; OCT: Tomografia a Coerenza Ottica; RMN: Risonanza Magnetica Nucleare.

Meccanismi epicardici

Placche instabili e dissezione coronarica

La rottura o l'erosione di una placca aterosclerotica rientrano nella classificazione di IMA di Tipo I³. La rottura e l'erosione di placca possono avvenire in aree in cui il vaso appare normale alla coronarografia o presenta solo alterazioni del suo profilo. In questo caso, il fenomeno di necrosi miocardica è mediato da trombosi occlusiva o sub-occlusiva, che nell'evenienza della rottura di placca è conseguente al rilascio del contenuto pro-trombogeno del core necrotico sottostante, mentre nel caso dell'erosione è conseguente all'apoptosi delle cellule endoteliali, con successiva esposizione di materiale pro-trombogeno ed in particolare acido ialuronico⁴.

Alla trombosi si possono associare tromboembolismo, per distacco di parte del trombo, e vasospasmo, che in entrambi i casi contribuiscono alla necrosi miocardica, a seguito di occlusione microvascolare ed ischemia protratta.

È stata proposta la teoria della trombolisi e dell'autolisi di una trombosi coronarica; la trombolisi spontanea si crede sia un meccanismo endogeno protettivo contro la formazione di un trombo, anche in presenza di una rottura di placca⁵, spiegando perché la coronaria appaia normale all'angiografia, nonostante abbia causato necrosi miocardica⁵.

La dissezione coronarica spontanea, più frequente nelle donne giovani, causa tipicamente IMA, producendo l'ostruzione del lume vasale, anche se questo può non essere riconosciuto alla coronarografia e conduce alla diagnosi di MINOCA⁶. La displasia fibro-muscolare a carico della media e dell'intima sembra alla base del fenomeno e può essere riconosciuta in altri territori vascolari. Alterazioni ormonali, gravidanza e parto possono favorirne la comparsa⁶.

Spasmo coronarico epicardico

Lo spasmo di un'arteria coronarica epicardica riflette un'iperreattività della muscolatura liscia coronarica a stimoli endogeni o esogeni (come gli spasmi indotti da cocaina o metanfetamine)⁷. Lo spasmo produce più frequentemente un'ischemia transitoria, ma a volte può protrarsi, portando ad un'ischemia persistente alla base dell'IMA. Il MINOCA può costituire la modalità di prima presentazione dell'angina vasospastica o una manifestazione ad interim del già noto disturbo cronico⁷.

La prevalenza dell'angina variante nei pazienti con MINOCA varia in letteratura a seconda della definizione di spasmo coronarico, della razza del paziente o degli stimoli utilizzati per "innescare" lo spasmo. In uno studio recente, l'incidenza di spasmo epicardico dopo somministrazione di Acetilcolina risultava del 46% in pazienti con MINOCA⁸.

Meccanismi microvascolari

Le cause microvascolari possono portare a necrosi miocardica con meccanismi "intrinseci" o "estrinseci". Nel primo caso, la riduzione o interruzione del flusso miocardico è legata a fenomeni che riguardano il lume vasale, che viene oblitterato o per vasospasmo epicardico o per ostruzione microvascolare legata a tromboembolismo. Nel secondo caso, la compromissione del flusso miocardico è legata a fenomeni che "ab extrinseco" oblitterano il lume vasale

per compressione, come nel caso di fenomeni infiammatori. In tal caso, l'edema interstiziale è responsabile della compressione del microcircolo coronarico, con conseguente necrosi miocardica legata ad ischemia protratta.

Cause microvascolari intrinseche

Spasmo coronarico microvascolare

Circa il 25% dei casi di MINOCA sono causati da spasmo microvascolare⁹. In questo caso, è il microcircolo a rispondere in maniera esagerata a stimoli vasocostrittori. La diagnosi può essere ottenuta quando la somministrazione intracoronarica di Acetilcolina riproduce la sintomatologia e le modificazioni ECG-grafiche (come il sotto-slivellamento ST o il sovra-slivellamento di almeno 0.1 mV o l'inversione delle onde T in almeno due derivazioni contigue) simile a quella riportata dal paziente negli episodi spontanei, senza evidenza di spasmo di un'arteria epicardica (cioè una riduzione del lume $\geq 90\%$)⁹.

Cardiomiopatia Takotsubo (TTS)

La TTS si presenta frequentemente come una Sindrome coronarica acuta con modificazioni del tratto ST generalmente accompagnate dal rilascio di marker di necrosi miocardica. Il sopraslivellamento del segmento ST è l'alterazione elettrocardiografica più frequente. La presentazione clinica può, in alcuni casi, essere più grave, con scompenso cardiaco acuto fino allo shock¹⁻¹⁰.

L'entità della disfunzione miocardica è variabile e nelle forme classiche riguarda l'apice ventricolare sinistro, risparmiando tuttavia i segmenti basali. La natura transitoria della disfunzione miocardica suggerisce meccanismi reversibili di malattia. In particolare, un'iperattivazione simpatica transitoria è stata chiamata in causa, con rilascio massivo di catecolamine¹⁰.

La necrosi miocardica nella TTS sarebbe conseguenza dell'effetto tossico delle catecolamine sul miocardio e di meccanismi vascolari, come lo spasmo microvascolare responsabile di ischemia miocardica. Sin dalle prime descrizioni, il vasospasmo coronarico è stato considerato come un plausibile fattore causale¹⁰⁻¹¹. Da notare che Angelini et al., in uno studio prospettico, hanno confermato lo sviluppo di spasmo coronarico in pazienti con TTS che venivano sottoposti a test all'Acetilcolina. Lo spasmo sub-occlusivo si associava ad evidenza ecocardiografica di disfunzione ventricolare sinistra transitoria, simile a quella osservata in corso di TTS¹⁰.

In maniera concorde, il ruolo della disfunzione microvascolare è stato documentato con altri indici. Alcuni autori hanno descritto un TIMI (Thrombolysis In Myocardial Infarction) Frame Count ridotto in corso di studio coronarografico eseguito in emergenza, con miglioramento della riserva coronarica al follow-up ad 1 mese, nonostante non si tratti di un riscontro costante. È significativo sottolineare come utilizzando l'ecocardiogramma con contrasto, si metta in evidenza una forma di disfunzione microvascolare reversibile in pazienti con TTS¹⁰. Il chiaro difetto di perfusione nei segmenti del ventricolo sinistro interessati dalla disfunzione, a differenza dei pazienti con STEMI, migliora transitoriamente in seguito all'infusione intra-coronarica di Adenosina e regredisce definitivamente ad 1 mese di follow-up, rafforzando il ruolo patogenetico della disfunzione microvascolare (ischemia seguita da stunning post-ischemico)¹⁰.

Tromboembolia Coronarica

L'embolia coronarica a partenza dal cuore sinistro (fibrillazione atriale, malattie valvolari, trombi endoventricolari, tumori cardiaci) o paradossa in presenza di shunt dx-sn (PFO, DIA) ¹¹, può causare MINOCA da interessamento del microcircolo. Concomita di frequente un disordine trombofilico ereditario come il deficit del fattore V Leiden, deficit di proteina C/S. Lo screening trombofilico eseguito su pazienti con MINOCA ha evidenziato una prevalenza di circa il 14% di questi disordini ¹¹.

Cause microvascolari estrinseche

Miocarditi

È dibattuto se includere le miocarditi nei MINOCA, quantomeno in alcuni casi. Riteniamo che solo alcune forme, ad interessamento microvascolare più che miocardico, possano rientrarvi. Tuttavia, come già discusso nelle miocarditi, l'edema miocardico può comprimere ab estrinseco il microcircolo contribuendo al rilascio di enzimi cardiaci per riduzione del flusso miocardico, oltre che per danno diretto dei miocardiociti mediato dall'agente patogeno.

In particolar modo, il Parvovirus B19 può causare un interessamento miocardico e microvascolare che mima il MINOCA. Le cellule endoteliali costituiscono il target specifico del Parvovirus B19, grazie all'antigene P del gruppo sanguigno ¹². Il dolore toracico e le modifiche del tratto ST all'ECG, in assenza di ostruzione coronarica, nei pazienti con miocardite virale, potrebbero essere causati dall'intensa costrizione microvascolare coronarica, come risultato di "vasculite" coronarica disfunzione del microcircolo. In modo concorde, Yilmaz et al. dimostrarono che, dopo la somministrazione di Acetilcolina, pazienti con miocardite che mimava il MINOCA, mostravano spasmo coronarico al livello dei segmenti distali dei vasi epicardici, estendendosi probabilmente al livello microvascolare ¹².

Infarto Miocardico Tipo II e MINOCA di non chiara origine

In caso di profondo mismatch tra domanda di ossigeno e perfusione, si può verificare un IMA di Tipo 2, anche in assenza di malattia coronarica ostruttiva ³.

D'altro canto, è possibile che la Risonanza Magnetica (RMN) cardiaca risulti del tutto normale, nonostante incremento delle troponine. Questo è verosimilmente dovuto al fatto che l'edema miocardico, con meccanismo "ab estrinseco", possa portare a compromissione del flusso miocardico, con conseguente rilascio di enzimi cardiaci, senza tuttavia che si verifichino danni miocardici più gravi e successiva fibrosi sostitutiva. In alcuni casi, il rilascio di marker di necrosi miocardica non è accompagnato da evidenza di late enhancement alla RMN ¹⁰.

Da notare che in una coorte di pazienti sottoposti sia a RMN che ad IVUS, il 25% presentava rottura di placca e una RMN normale. Pertanto, fenomeni di microembolizzazione possono anch'essi spiegare questa discrepanza ¹³. Lo spasmo coronarico, d'altronde, può indurre minimo rialzo troponinico, con RMN nei limiti ¹⁴. Questi fenomeni, apparentemente contraddittori, si possono spiegare tenendo conto che la risoluzione della RMN, per quanto molto alta, è tuttavia limitata. Pertanto focolai di necrosi miocardica "patchy" che possono

causare aumento della troponina, risulterebbero troppo piccoli per essere visibili come late enhancement alla RMN¹⁰.

Iter diagnostico

La Figura 1 suggerisce un possibile iter diagnostico nei MINOCA.

La storia clinica, l'ECG, gli enzimi cardiaci, l'ecocardiografia, lo studio coronarografico e la ventricolografia rappresentano le indagini di primo livello per identificare le cause di MINOCA¹. La clinica infatti, può indirizzare al sospetto di miocardite (febbre, infezioni recenti), l'ecocardiogramma può far sospettare cause emboligene o malattia di Takotsubo, che verrà confermata dalla ventricolografia¹⁰. La ventricolografia inoltre, può indirizzare verso un "pattern epicardico", in presenza di anomalie della cinetica regionale, limitate al territorio di un singolo vaso coronarico epicardico, oppure verso un "pattern microvascolare" nel caso in cui l'alterazione funzionale coinvolga un territorio più esteso del territorio sotteso da un singolo vaso.

Tuttavia in molti casi, sono necessarie indagini di secondo livello per arrivare alla definizione del meccanismo di MINOCA. L'ecografia intravascola-

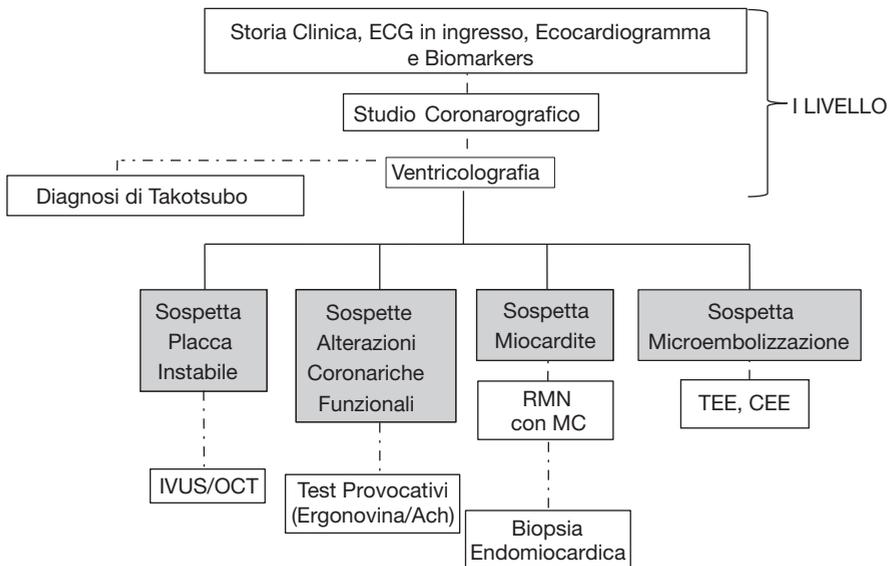


Fig. 1. Algoritmo diagnostico proposto nei MINOCA. Gli esami di primo livello sono rappresentati dalla storia clinica, ECG, valutazione enzimi cardiaci, ecocardiografia, angiografia coronarica e ventricolografia sinistra, che può essere spesso diagnostica per sindrome di Takotsubo. Esami di secondo livello includono: 1) Ecografia Intravascolare (IVUS) o Tomografia a Coerenza Ottica (OCT) se una placca instabile è ritenuta causa del MINOCA; 2) test provocativi coronarici con AcetilColina (Ach) o ergonovina se una alterazione funzionale coronarica è ritenuta causa del MINOCA; 3) Risonanza Magnetica cardiaca (RMN) con Mezzo di Contrasto (CM) seguita da Biopsia Endomiocardica (EMB) per determinare la eziologia se una miocardite è ritenuta causa del MINOCA; 4) Ecografia TransEsofagea (TEE) e/o ecografia con Mezzo di Contrasto (CEE) per diagnosticare una sorgente cardiaca di embolismo, nel sospetto di microembolizzazione.

re (IVUS) e più di recente, la Tomografia a Coerenza Ottica (OCT) hanno evidenziato rottura di placca o erosione nel 20-30% dei MINOCA⁴. Tali test di imaging possono essere utili anche nel sospetto di dissezione coronarica⁶.

I test di vasomotricità coronarica (iniezione intra-coronarica di Acetilcolina o Ergonovina) hanno mostrato di essere sicuri e in grado di diagnosticare lo spasmo epicardico o microvascolare anche in fase acuta¹⁴.

Se si sospetta una miocardite, la RMN Cardiaca è fondamentale sia in fase acuta, per confermare la diagnosi, che per la stratificazione del rischio. Può essere utile ripetere la RMN durante il follow-up per valutare con maggior accuratezza l'andamento della funzione ventricolare e la risposta alla terapia¹. La RMN è l'unica metodica in grado di evidenziare l'edema miocardico che, come già accennato, può contribuire all'ischemia miocardica e alla conseguente necrosi.

L'Ecocardiogramma Transtoracico, il Transesofageo e il ricorso al mezzo di contrasto, rappresentano i capisaldi della diagnosi di embolia cardiaca¹¹. Da notare infine che evidenza alla RMN di infarto miocardico subclinico è stata documentata nel 10.8% dei pazienti con forame ovale¹⁵.

Prognosi del MINOCA

I dati prognostici sui MINOCA sono contrastanti. Il gruppo di Beltrame mostra come la mortalità per tutte le cause a 12 mesi sia più bassa nei MINOCA confrontata con quella dei pazienti con MI e coronaropatia ostruttiva (4.7% versus 6.7%)¹¹. In accordo con questi dati, nell'ampio registro ACTION, i MINOCA sono associati ad una mortalità intraospedaliera più bassa rispetto agli infarti con coronaropatia ostruttiva¹⁶. Tuttavia, una recente analisi retrospettiva sui pazienti dell'ACUITY, ha mostrato che, comparando pazienti con NSTEMI e CAD con i MINOCA, questi ultimi presentavano un maggiore rischio di mortalità ad un anno (4.7% vs 3.6%), legata tuttavia ad un aumento delle morti non cardiache (2.1% vs 1.2%), contro un tasso maggiore ad un anno di infarto miocardico ricorrente e di rivascolarizzazioni ripetute nei NSTEMI². Nello studio VIRGO, focalizzato su presentazioni giovanili (<55 anni), il MINOCA aveva una prognosi simile a 12 mesi rispetto agli infarti con coronaropatia ostruttiva ed era prevalente nelle donne¹⁷. Infine, una mortalità del 14% a 4.5 anni di follow-up è stata riportata nel registro Svedese, con prevalenza di morti non cardiovascolari¹⁸.

Questa contraddizione nei dati pubblicati in letteratura può dipendere dalle popolazioni arruolate negli studi, dal meccanismo sottostante e dal fatto che anche nei MINOCA, esistono dei subset ad alto rischio (tab. II).

Subset ad alto rischio nei MINOCA a meccanismo epicardico

Nei casi di placca instabile che all'angiografia non era manifesta, ma che viene documentata con IVUS/OCT, dati recenti suggeriscono che le rotture di placca si associano a prognosi peggiore rispetto alla presenza di un cappuccio fibroso intatto¹⁹. Da notare che la gravità dell'aterosclerosi è un predittore prognostico nei MINOCA e che la Proteina C Reattiva all'ingresso è un marker di prognosi peggiore¹⁸. I meccanismi alla base dell'IMA sono stati recentemente classificati da Crea e Libby in rotture di placca infiammatorie (con abbondante infiltrato macrofagico e di cellule infiammatorie), rotture di placche

Tabella II - Prognosi del MINOCA.

| STUDIO | Popolazione | Tasso di MINOCA | Follow-up | Prognosi | Mortalità |
|--------------------------|--|-----------------|-------------------|--|--|
| SWEDEHEART ¹⁸ | 199.163 pazienti con prima presentazione per MI | 4.6% | 4.5 anni | Tasso di MACE (morte da ogni causa; re-IMA, stroke, scompenso cardiaco) del 24% | Mortalità totale nei MINOCA 14% (58% non cardiovasc.) |
| VIRGO ¹⁷ | 2.690 pazienti sottoposti a coronarografia tra i 18 e i 55 anni per MI con rapporto Femmine/Maschi: 2:1. | 11.1% | 1 anno | Qualità della vita valutata con SAQ simile nei MINOCA vs MI-CAD | Mortalità totale nei MINOCA 0.6% |
| ACTION ¹⁶ | 322.523 pazienti con MI | 5.9% | Intra-ospedaliero | Tasso di MACE (morte, re-infarto, shock cardiogeno, scompenso cardiaco): MINOCA vs MI-CAD 4.9% vs 9.9% | Mortalità totale nei MINOCA vs MI-CAD (1.1% vs 2.1%) |
| ACUITY ² | 13.800 pazienti con SCA a rischio moderato-alto, sottoposti entro 72 ore a coronarografia. | 8.8% | 1 anno | Tasso di MACE (morte ed infarto miocardico) MINOCA vs MI-CAD 6.8% vs 14.1 | Mortalità totale nei MINOCA vs MI-CA (4.7% vs 3.6%) (di cui non cardiaca 44% nei MINOCA vs 33% nei MI-CAD) |

SWEDEHEART: Swedish Web System for Enhancement and Development of Evidence-Based Care in Heart Disease Evaluated According to Recommended Therapy

VIRGO: Results From the Variation in Recovery: Role of Gender on Outcomes of Young AMI Patients study.

ACTION Registry: Acute Coronary Treatment and Intervention Outcomes Network Registry.

ACUITY Trial: Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy Trial.

Legenda: MI: Infarto Miocardico; MI-CAD: Infarto Miocardico con Coronaropatia Ostruttiva; MACE: Eventi Cardiaca Maggiori; SAQ: Seattle Angina Questionnaire; SCA: Sindrome Coronarica Acuta.

non infiammatorie (in cui un trigger meccanico è alla base delle rotture), erosioni di placca e placche lisce iperattive a stimoli vasocostrittori⁴. Tra queste, recenti dati non ancora pubblicati (Crea et al.) suggeriscono che le rotture infiammatorie siano a più alto rischio di eventi ricorrenti. Pertanto, quando alla base del MINOCA si riscontra una rottura di placca con evidenza di infiam-

mazione locale o sistemica, il follow-up deve essere particolarmente stretto per l'alto rischio di recidive aterotrombotiche.

Per le forme vasospastiche, la risposta anomala al test con Ergonovina o Acetilcolina si associa ad una prognosi peggiore, sia in relazione ad eventi maggiori (come morte per ogni causa, morte di origine cardiaca, re-ospedalizzazione per sindrome coronarica acuta) sia in relazione alla qualità di vita. Il valore prognostico negativo correlato alla positività dei test provocativi sembra in gran parte associato all'induzione di spasmo coronarico epicardico. In modo concorde, la riduzione o la sospensione della dose dei Calcio-Antagonisti è stata altrettanto correlata con la mortalità, supportando il ruolo cruciale dello spasmo epicardico nell'insorgenza di eventi fatali⁸.

Per le dissezioni spontanee, la sopravvivenza intra-ospedaliera e a lungo termine sono eccellenti, nonostante il rischio di ricorrenza di eventi acuti riportato sia alto (27%/5 anni)⁶.

Subset ad alto rischio nei MINOCA a meccanismo microvascolare

Per quanto riguarda lo spasmo microvascolare, sebbene la prognosi sia buona a breve termine, ci sono due aspetti da considerare. Il primo riguarda il sintomo anginoso che può ricorrere, compromettendo la qualità della vita del paziente (fino al 36%, nonostante l'utilizzo di Calcio-Antagonisti)¹. Il secondo aspetto riguarda la prognosi a lungo termine. Lo spasmo microvascolare è espressione di una disfunzione del microcircolo che numerosi studi con metodiche invasive e non (tomografia ad emissione di positroni) hanno associato ad una prognosi non benigna a distanza²⁰. La disfunzione del microcircolo infatti, predice sia hard endpoint cardiovascolari (morte, infarto), che mortalità non cardiaca, come espressione di rischio sistemico⁸.

Nella TTS, la mortalità riportata durante la fase acuta di ospedalizzazione è pari a circa 4-5%, una percentuale paragonabile a quella degli IMA con tratto ST-sopraslivellato, nell'epoca dell'angioplastica primaria¹⁰. Significativo è il fatto che, nonostante la successiva normalizzazione della funzione ventricolare e l'assenza, nella maggior parte dei casi, di malattia coronarica significativa, la mortalità in seguito alla dimissione sia maggiore rispetto alla popolazione sana di medesima età. Su un campione di 1.750 casi, Templin et al. riportano una mortalità a 30 giorni del 5.9% e un tasso di mortalità a distanza del 5.6% per paziente per anno¹⁰.

Relativamente alle miocarditi, un pattern simil-infartuale è stato associato a prognosi migliore rispetto alla presentazione non infartuale, e l'evidenza di Late Gadolinium Enhancement (LGE) come predittore di prognosi avversa²¹.

I dati prognostici relativi ai pazienti con embolia paradossa e MINOCA sono estratti essenzialmente da case reports e sono principalmente influenzati dalle cause sottostanti¹⁵, come la prognosi dei MINOCA con infarto di tipo 2.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Niccoli G, Scalone G, Crea F. Acute myocardial infarction with no obstructive coronary atherosclerosis: mechanisms and management. Eur Heart J 2014; 36:475-481
- 2) Planer D, Mehran R, Ohman EM, et al. Prognosis of patients with non-ST-seg-

- ment-elevation myocardial infarction and nonobstructive coronary artery disease: propensity matched analysis from the Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy Trial. *Circ Cardiovasc Interv* 2014; 7:285-293
- 3) *Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al.* Fourth universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J* 2018; Aug 25. doi: 10.1093/eurheartj/ehy462
 - 4) *Crea F, Libby P.* Acute coronary syndromes: the way forward from mechanisms to precision treatment. *Circulation* 2017; 136:1155-66
 - 5) *Iqbal SN, Feit F, Mancini GBJ, et al.* Characteristics of plaque disruption by intravascular ultrasound in women presenting with myocardial infarction without obstructive coronary artery disease. *Am Heart J* 2014; 167:715-722
 - 6) *Saw J, Aymong E, Sedlak T, et al.* Spontaneous coronary artery dissection: association with predisposing arteriopathies and precipitating stressors and cardiovascular outcomes. *Circ Cardiovasc Interv* 2014; 7:645-655
 - 7) *Kaski JC, Crea F, Meran D, et al.* Local coronary supersensitivity to diverse vasoconstrictive stimuli in patients with variant angina. *Circulation* 1986; 74:1255-65
 - 8) *Montone RA, Niccoli G, Fracassi F, et al.* Patients with acute myocardial infarction and non-obstructive coronary arteries: safety and prognostic relevance of invasive coronary provocative tests. *Eur Heart J* 2018; 39:91-98
 - 9) *Mohri M, Koyanagi M, Egashira K, et al.* Angina pectoris caused by coronary microvascular spasm. *Lancet* 1998; 351:1165-69
 - 10) *Pelliccia F, Kaski JC, Crea F, Camici PG.* Pathophysiology of Takotsubo syndrome. *Circulation* 2017; 135:2426-41
 - 11) *Pasupathy S, Air T, Dreyer RP, et al.* Systematic review of patients presenting with suspected myocardial infarction and non-obstructive coronary arteries (MINOCA). *Circulation* 2015; 131:861-870
 - 12) *Yilmaz A, Mahrholdt H, Athanasiadis A, et al.* Coronary vasospasm as the underlying cause for chest pain in patients with PVB19 myocarditis. *Heart* 2008; 94:1456-63
 - 13) *Reynolds HR, Srichai MB, Iqbal SN, et al.* Mechanisms of myocardial infarction in women without angiographically obstructive coronary artery disease. *Circulation* 2011; 124:1414-25
 - 14) *Ong P, Athanasiadis A, Hill S, et al.* Coronary artery spasm as a frequent cause of acute coronary syndrome: the CASPAR (Coronary Artery Spasm in Patients with Acute Coronary Syndrome) Study. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52:523-527
 - 15) *Wohrle J, Kochs M, Hombach V, et al.* Prevalence of myocardial scar in patients with cryptogenic cerebral ischemic events and patent foramen ovale. *JACC Cardiovasc Imaging* 2010; 3:8339
 - 16) *Smilowitz NR, Mahajan AM, Roe MT, et al.* Mortality of myocardial infarction by sex, age, and obstructive coronary artery disease status in the ACTION registry-GWTG (Acute Coronary Treatment and Intervention Outcomes Network Registry-Get with the Guidelines). *Circulation Cardiovasc Qual Outcomes* 2017; Dec;10(12):e003443. doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.116.003443.
 - 17) *Safdar B, Spatz ES, Dreyer RP, et al.* Presentation, Clinical Profile, and Prognosis of Young Patients With Myocardial Infarction With Nonobstructive Coronary Arteries (MINOCA): Results From the VIRGO Study. *J Am Heart Assoc* 2018; 7(13). pii: e009174. doi: 10.1161/JAHA.118.009174
 - 18) *Nordenskjöld AM, Baron T, Eggers KM, Jernberg T, Lindahl B.* Predictors of adverse outcome in patients with myocardial infarction with non-obstructive coronary artery (MINOCA) disease. *Int J Cardiol* 2018; 261:18-23
 - 19) *Niccoli G, Montone RA, Di Vito L, et al.* Plaque rupture and intact fibrous cap assessed by optical coherence tomography portend different outcomes in patients with acute coronary syndrome. *Eur Heart J* 2015; 36:1377-84
 - 20) *Gupta A, Taqueti VR, van de Hoef TP, et al.* Integrated Noninvasive Physiological Assessment of Coronary Circulatory Function and Impact on Cardiovascular

Mortality in Patients With Stable Coronary Artery Disease. *Circulation* 2017; 136:2325-36

- 21) *Ammirati E, Cipriani M, Moro C, et al.* Clinical Presentation and Outcome in a Contemporary Cohort of Patients with Acute Myocarditis: The Multicenter Lombardy Registry. *Circulation* 2018; May 15. pii: CIRCULATIONAHA.118.035319. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035319