

## Valutazione della riserva di flusso coronarico mediante ecocardiografia transtoracica: applicazioni cliniche

Maurizio Turiel\*, Livio Tomasoni\*, Luigi Delfino\*, Bruno Dino Bodini\*, Giulia Bacchiani\*, Silvana Cicala\*, Fabiola Atzeni#, Piercarlo Sarzi-Puttini#, Simona Sitia\*

\* U.O. Riabilitazione Cardiologica - IRCCS - Istituto Ortopedico Galeazzi, Università degli Studi di Milano

# U.O. Reumatologia Ospedale L. Sacco, Milano

### Riassunto

La cardiopatia ischemica rappresenta la prima causa di mortalità e morbilità nei paesi industrializzati. Nella maggior parte dei casi si associa ad occlusione dei vasi epicardici da parte di lesioni ateromasiche; tuttavia, nel 30% dei casi la coronarografia mostra coronarie indenni in quanto risulta coinvolto il microcircolo coronarico. Lo studio della riserva di flusso coronarico (RFC) mediante ecocardiografia transtoracica rappresenta una metodica diagnostica in grado di individuare accuratamente sia la presenza di stenosi coronariche epicardiche che di alterazioni del microcircolo coronarico nei pazienti con coronarie indenni. Tale tecnica diagnostica di elevata fattibilità, riproducibilità e basso costo è in grado di individuare la presenza di lesioni coronariche subcliniche nei pazienti ad alto rischio cardiovascolare.

### Summary

Coronary artery disease (CAD) is the leading cause of morbidity and mortality in industrialized countries. In most cases CAD is associated with atherosclerotic plaques which occlude epicardial arteries; however, in 30% of cases coronary angiography results negative suggesting an involvement of coronary microcirculation. Recently, coronary flow reserve (CFR) evaluation by transthoracic echocardiography represents a diagnostic tool able to predict the presence of epicardial coronary stenosis or coronary microvascular impairment. It is a minimally invasive, reliable and low cost technique that allows for the identification of subclinical coronary involvement in patients at high cardiovascular risk.

**Parole chiave:** Riserva di flusso coronarica, Ecografia transtoracica

**Key words:** Coronary flow reserve, Transthoracic echocardiography

### Introduzione

La cardiopatia ischemica rappresenta la prima causa di mortalità e morbilità nei paesi industrializzati. Il termine cardiopatia ischemica è sinonimo di patologia coronarica, perché quasi sempre l'ischemia del muscolo cardiaco è il risultato dell'ostruzione del lume dei vasi coronarici dovuta a placche aterosclerotiche. Quando le lesioni ateromatose provocano una stenosi maggiore del 50% del diametro vasale si osserva una riduzione del flusso sanguigno coronarico che determina ipossia del muscolo cardiaco; lo stesso si verifica quando si realizza un danno della placca con conseguente formazione di trombi. Nel 30% dei pazienti la disfunzione delle arteriole e delle coronarie di calibro minore determina un quadro di ischemia detto "angina microvascolare" in quanto sono interessate le più fini diramazioni dell'albero coronarico, il cosiddetto microcircolo coronarico<sup>1</sup>. Tale evenienza è più frequente in presenza di diabete mellito, ipertrofia ventricolare sinistra, collagenopatie o di disfunzione endoteliale in generale.

Il flusso coronarico è regolato da molteplici meccanismi (emodinamici, anatomici, meccanici e metabolici). In condizioni di riposo rappresenta il risultato di due fattori opposti, la pressione di perfusione (che riflette la pressione arteriosa) e la resistenza coronarica (che deriva dall'interazione tra forze vascolari, miocardiche ed emodinamiche)<sup>2</sup>.

La relazione tra pressione di perfusione e flusso coronarico permette di comprendere l'emodinamica coronarica<sup>3,4</sup>. L'autoregolazione del flusso coronarico, cioè il fenomeno per il quale il flusso coronarico rimane immutato per un ampio range di pressioni di perfusione, rappresenta il risultato delle

modificazioni del tono arteriolare coronarico<sup>5</sup>.

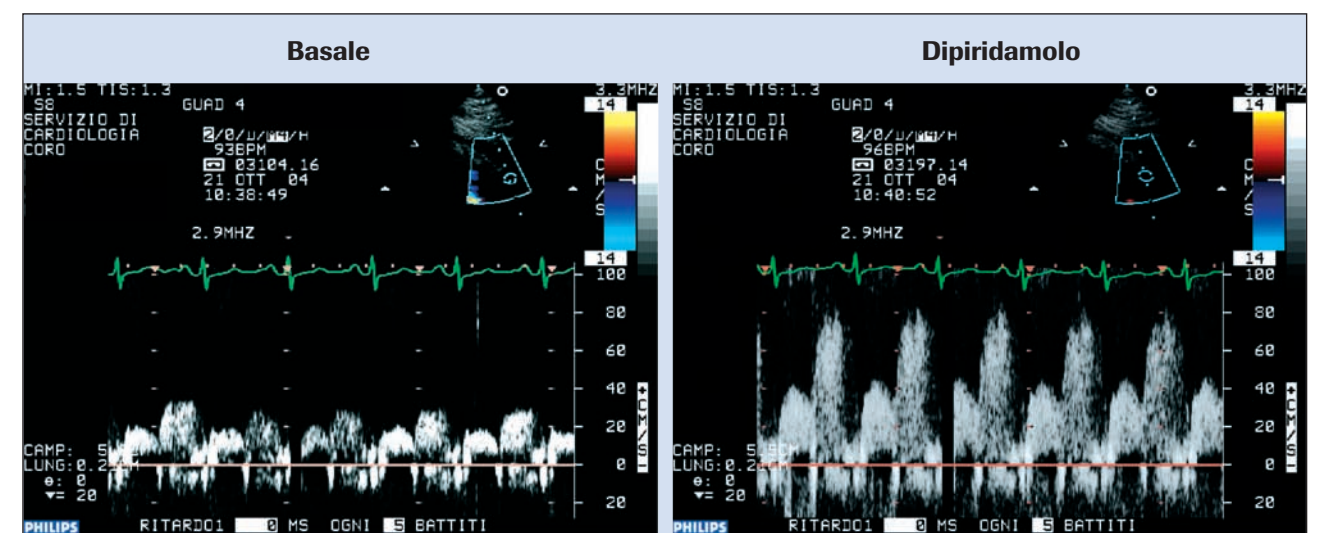
In condizioni basali l'estrazione di ossigeno a livello miocardico è già del 70%: l'unico modo per incrementare l'apporto di ossigeno in risposta a maggiori richieste metaboliche è l'aumento dell'irrorazione sanguigna. In risposta ad uno stimolo iperemico (per esempio, a seguito di uno sforzo intenso o con farmaci vasodilatatori) il flusso coronarico diviene massimale: in tali condizioni si ha uno stato di dilatazione coronarica massimale per cui si parla di resistenza coronarica minima.

Lo sviluppo tecnologico della strumentazione e delle sonde ecocardiografiche ha permesso di poter effettuare una stima quantitativa della velocità di flusso coronarico ottenuto tramite imaging transto-

È stato dimostrato in diversi quadri clinici come, in assenza di stenosi epicardica, una ridotta RFC si associa alla presenza di alterazioni a livello del microcircolo coronarico<sup>11,12</sup>. Inoltre, l'alterazione della RFC assume anche valore prognostico come osservato nella cardiomiopatia ipertrofica<sup>13</sup> e dilatativa<sup>14</sup>.

Nella pratica clinica la RFC viene stimata come rapporto tra flusso coronarico iperemico e flusso coronarico in condizioni basali (Fig. 1).

Lo stimolo iperemico si ottiene mediante infusione e.v. di farmaci quali dipiridamolo (effetto più duraturo) o adenosina (effetto più fugace). Il dipiridamolo viene adoperato ad una dose di 0.56 mg/kg in 4 min, seguito da un intervallo libero e da una dose ulteriore di 0.28 mg/kg in 2 min. L'adenosina può



**Fig. 1** - Profilo flussimetrico delle velocità coronariche sistoliche e diastoliche in arteria interventricolare anteriore distale a riposo e durante infusione di dipiridamolo: il rapporto tra le velocità diastoliche iperemiche e basali fornisce la stima della riserva di flusso coronarico.

racico, (in particolare della coronaria discendente anteriore) anche senza mezzo di contrasto, offrendo così un nuovo strumento non invasivo per la diagnosi di patologie coronariche o a carico del microcircolo<sup>6,7,8,9</sup>. La valutazione della riserva di flusso coronarico (RFC) mediante ecocardiografia transtoracica con stress farmacologico rappresenta un marker diagnostico per cardiopatia ischemica caratterizzato da elevata sensibilità (> 90%). In particolare, valori di RFC ≤ 2 predicono accuratamente la presenza di stenosi coronarica severa, definita come riduzione del lume vasale > 70%<sup>10</sup>. L'associazione dell'analisi della cinesi regionale del ventricolo sinistro con la valutazione della RFC permette di raggiungere anche un'elevata specificità.

essere impiegata ad un dosaggio di 0.14 mg/kg/min, con una durata di infusione di 90 s (l'iperemia massima si raggiunge già dopo 60 s), che è innocua anche in pazienti critici in quanto non causa ischemia significativa, mentre l'infusione per 5 min, inizialmente proposta, è potenzialmente pericolosa in pazienti con stenosi subocclusiva. Il dipiridamolo agisce bloccando la degradazione dell'adenosina per cui le controindicazioni al suo utilizzo sono le stesse controindicazioni all'uso dell'adenosina (asma bronchiale, BAV di II-III grado e WPW). Sotto l'effetto dello stimolo iperemico massimale il flusso coronarico può mostrare un incremento di 4-6 volte rispetto ai valori a riposo. Si assume che una RFC > 3 sia da considerare "normale", in base ai

dati del Doppler flow wire, *gold standard* della metodica<sup>15</sup>. Dal momento che flusso coronarico e perfusione tissutale sono interdipendenti, le modificazioni della RFC forniscono informazioni fondamentali per la valutazione quantitativa dell'ischemia miocardica in presenza di stenosi significative di un vaso epicardico<sup>16</sup> o dello stato del microcircolo coronarico in assenza di stenosi significative dei vasi epicardici<sup>17</sup>.

L'interventricolare discendente anteriore (IVA), nei tratti medio e distale, si presta particolarmente all'identificazione ecocardiografica, in quanto si trova alquanto vicino alla parete toracica anteriore.

L'approccio che consente il miglior allineamento tra flusso nell'IVA distale e fascio ultrasonoro è una proiezione 2 camere apicale modificata. La regolazione dell'ecocardiografo deve rispettare alcune modalità: l'utilizzo di una bassa frequenza di ripetizione degli impulsi del color Doppler, dimensione del gate aumentata al massimo, potenza di emissione del colore al massimo livello, guadagno aumentato fino a che il rumore diventa debole, dimensione variabile del volume campione del Doppler pulsato ma > 2 mm, per superare i possibili problemi di registrazioni qualitativamente inadeguate in caso di iperventilazione indotta da dipiridamolo/adenosina. La migliore registrazione delle velocità di flusso coronarico avviene sotto la guida del segnale color: il posizionamento del volume campione del Doppler pulsato nel vaso si effettua riferendosi alla diastole dell'ECG, quando l'immagine dell'IVA è più stabile; viene così registrato un flusso continuo con una componente sistolica (meno ampia) ed una diastolica (più ampia) (Fig. 2), prima a riposo e poi dopo iperemia. È fondamentale che l'angolo Doppler sia mantenuto costante per tutta la durata dello studio. Gli agenti di contrasto possono essere utilizzati per migliorare il segnale Doppler qualora l'immagine non sia adeguata.

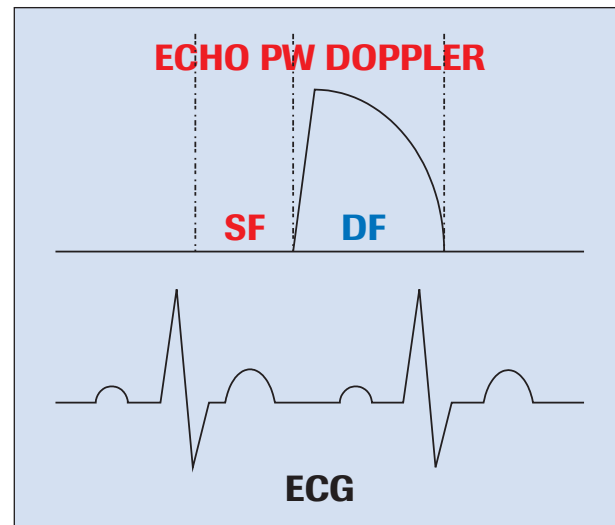
Attualmente la fattibilità della RFC su IVA median-

te ecocardiografia transtoracica risulta elevatissima (fino al 100% dei casi) ed è caratterizzata da un'eccellente concordanza con la RFC misurata con Doppler flow-wire come dimostrato dalla bassa variabilità inter- ed intra-osservatore evidenziata in varie casistiche<sup>18, 19</sup>.

L'elevata correlazione con il dato angiografico qualifica questa metodica come un importante strumento a cui ricorrere nella pratica clinica quotidiana per discriminare pazienti da inviare a rivascolarizzazione miocardica da quelli in cui la procedura può essere differita nel tempo, con ovvie ripercussioni sul piano economico, etico e sociale soprattutto alla luce delle recenti critiche sull'eccesso di trattamenti invasivi non necessari in pazienti con

coronaropatia. Le stenosi coronariche intermedie (50-70%) rappresentano una zona grigia con dati di riserva coronarica più dispersi. Il Doppler coronarico può comunque guidare le nostre decisioni terapeutiche, riservando ad es. la rivascolarizzazione miocardica ai soli pazienti con riserva coronarica francamente patologica (< 2). La mininvasività e ripetibilità della valutazione della RFC mediante ecocardiografia transtoracica, ha permesso di effettuare misurazioni seriate nel tempo e quindi non solo immediatamente dopo l'angioplastica coronarica (PTCA) (Fig. 3). Il riscontro di una compromissione della RFC individuata precocemente potrebbe quindi essere in grado di predire un maggior rischio di restenosi anche in assenza di sintomatologia clinica e quindi permettere una stratificazione prognostica precoce e un programma di follow-up clinico più appropriato<sup>20</sup>. Inoltre, come già accennato, una riduzione della RFC può riflettere anche la presenza di compromissione del microcircolo coronarico (ad esempio, in conseguenza di ipertensione arteriosa, diabete mellito, ipercolesterolemia, sindrome X, cardiomiopatia dilatativa e malattie del tessuto connettivo)<sup>21</sup>.

In particolare, abbiamo studiato 25 pazienti (età

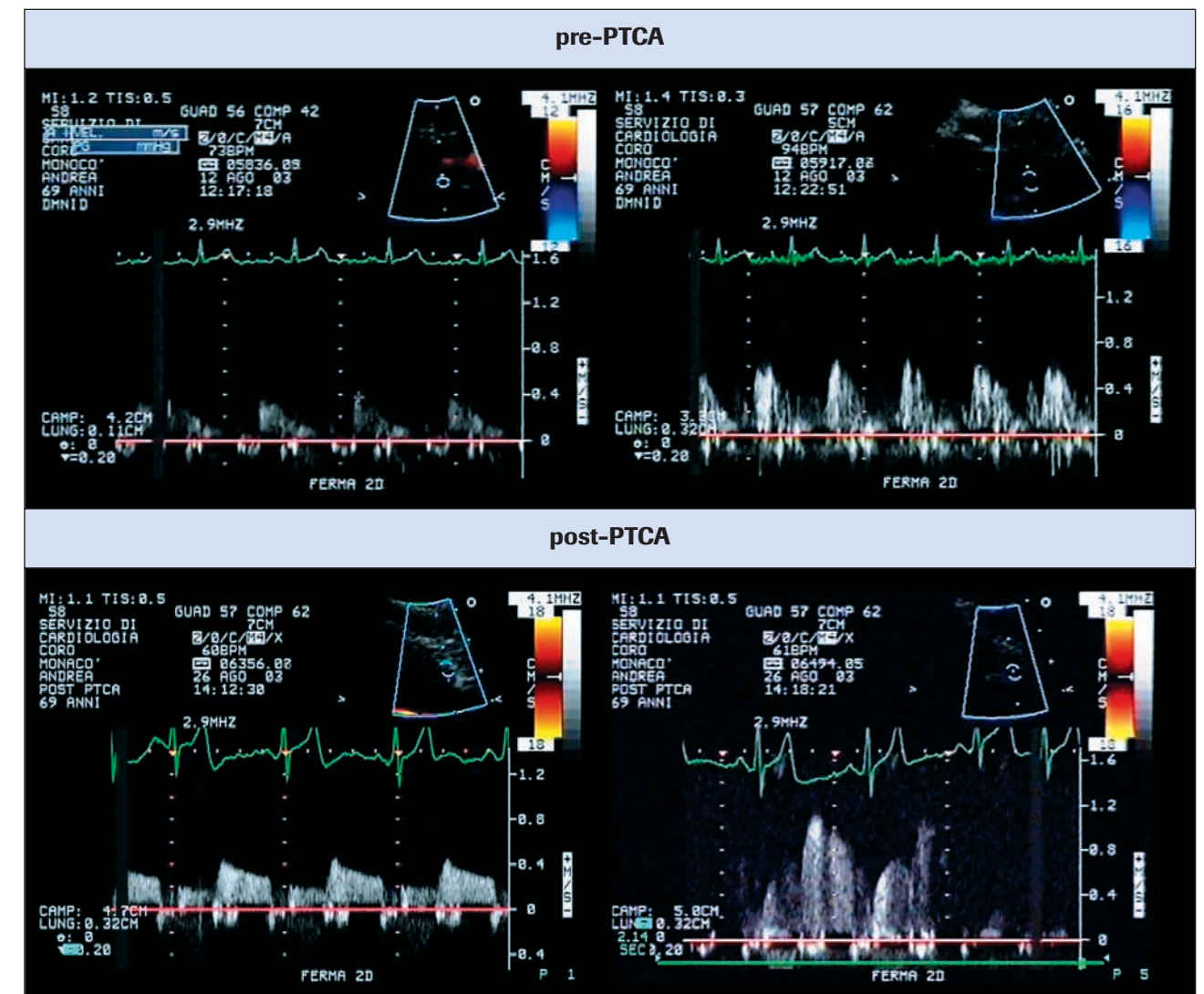


**Fig. 2** - Flusso coronarico: componente sistolica (SF, meno ampia) e componente diastolica (DF, più ampia). Il rapporto tra la velocità diastolica iperemica e basale (a riposo), fornisce la stima della riserva di flusso coronarico. Valore normale > 3.

media  $52.0 \pm 14.6$  anni) con artrite reumatoide in fase iniziale, in assenza di segni e sintomi di cardiopatia ischemica e di terapia anti-infiammatoria e/o steroidea. In tale gruppo di pazienti, la RFC è risultata significativamente ridotta rispetto ai controlli sani ( $2.5 \pm 0.6$  vs.  $3.5 \pm 0.8$ ,  $p < 0.01$ ); il 48% dei nostri pazienti aveva RFC > 2.5, il 28% tra 2 e 2.5, e il 24% RFC  $\leq 2$ , valore che corrisponde ad una stenosi significativa dei vasi epicardici. Inoltre, nella nostra popolazione abbiamo osservato ridotti valori di RFC in associazione ad elevati livelli plasmatici di dimetilarginina simmetrica (ADMA), un marker ematochimico di disfunzione endoteliale. Tali risultati mettono in evidenza come la disfunzione endoteliale sia presente negli stadi più precoci di

aterosclerosi, quando non sono ancora evidenti manifestazioni cliniche di cardiopatia ischemica, ma è già presente la compromissione del microcircolo coronarico come suggerito dalla significativa riduzione della RFC<sup>22</sup>.

In una popolazione di giovani adulti (età media  $25.7 \pm 7.0$  anni) sottoposti a trapianto renale in età pediatrica lo studio della RFC mediante ecocardiografia transtoracica con stress farmacologico ci ha permesso di individuare una precoce compromissione del microcircolo coronarico in assenza di segni e sintomi di cardiopatia ischemica. In particolare, la RFC in tali pazienti è risultata significativamente ridotta rispetto ai controlli sani ( $2.8 \pm 0.6$  vs  $3.5 \pm 0.8$ ;  $p < 0.001$ ); nell'8% dei casi la riduzione della RFC era



**Fig. 3** - Profilo della velocità di flusso coronarico nella arteria discendente anteriore prima e dopo PTCA.

indicativa di severa stenosi coronarica (< 2), pur in presenza di test da sforzo negativo<sup>23</sup>.

## Conclusioni

La valutazione della RFC mediante ecocardiografia transtoracica rappresenta allo stato attuale una metodica minimamente invasiva in grado di fornire al cardiologo clinico importanti indicazioni sull'integrità del microcircolo coronarico e sulla presenza di stenosi emodinamicamente significative dell'IVA. Mentre l'angiografia coronarica fornisce solo dati morfologici, tale metodica aggiunge informazioni di tipo funzionale permettendo di eseguire una accurato follow-up nel post-rivascolarizzazione miocardica per un pronto riconoscimento di eventuali restenosi. Lo sviluppo di apparecchiature sempre più sofisticate ed il perfezionamento dell'uso dei mezzi di contrasto consentiranno quasi certamente di estendere l'analisi della RFC all'intero distretto microcircolatorio con una valutazione sia delle modifiche flussimetriche attraverso le coronarie epicardiche che delle variazioni del volume ematico intramiocardico.

In alcune popolazioni, come ad esempio i pazienti affetti da collagenopatie e quelli sottoposti a trapianto renale, la valutazione della riserva di flusso coronarico, oltre a permettere un'accurata stratificazione del rischio cardiovascolare, consente di individuare i pazienti a maggior rischio in cui è auspicabile intraprendere una terapia cardiovascolare più aggressiva e di monitorare nel tempo gli effetti far-

macologici sull'emodinamica coronarica al fine di poter pianificare interventi mirati volti a modificare il decorso della patologia fin dalle fasi precoci. Recentemente sono emersi alcuni dati sull'efficacia di alcuni farmaci comunemente utilizzati nell'ambito della terapia cardiovascolare nel migliorare la disfunzione endoteliale. In particolare, è stato dimostrato l'effetto protettivo delle statine sull'endotelio vascolare secondario all'induzione dell'ossido nitrico (NO)-sintasi, enzima che gioca un ruolo chiave nella patogenesi della disfunzione endoteliale<sup>24</sup>. Inoltre, il trattamento con statine ha consentito di ottenere un miglioramento della RFC, come osservato in pazienti ipercolesterolemici<sup>25</sup>.

Nelle collagenopatie, in particolare nell'artrite reumatoide, è stato dimostrato un ruolo patogenetico dell'infiammazione cronica nello sviluppo di aterosclerosi. Hurlimann et al.<sup>26</sup> hanno evidenziato l'efficacia del trattamento con antagonisti del TNF- $\alpha$  nel ridurre da un lato l'attività di malattia e dall'altro di migliorare la funzione endoteliale nei pazienti affetti da artrite reumatoide. Inoltre, in tali pazienti la compromissione della funzione endoteliale è risultata reversibile con tale trattamento.

In conclusione, la valutazione non invasiva della RFC mediante ecocardiografia transtoracica rappresenta un utile ed efficace test di screening, affidabile e poco costoso che consente di individuare precocemente la presenza di lesioni aterosclerotiche a livello del circolo coronarico permettendo di individuare quei pazienti in cui è necessario uno stretto controllo dei fattori di rischio cardiovascolare ed un intervento terapeutico più aggressivo.

## Bibliografia

1. Psrker JO. Angina Pectoris: a review of current and emerging therapies. *Am J Manag Care* 2004; 10: S332-S338.
2. Olsson RA, Bunger R, Spaan JAE. Coronary circulation. In: Fozzard HA, Haber E, Jennings RB, et al, eds. *The heart and cardiovascular system*. 2nd edition. New York, NY: Raven Press, 1991: 1392-1426.
3. Klocke FJ, Mates RE, Canty JM, Ellis AK. Coronary pressure-flow relationships. Controversial issue and probable implications. *Circ Res* 1985; 56: 310-323.
4. Hoffman JIE, Spaan JA. Pressure-flow relations in coronary circulation. *Physiol Rev* 1990; 70: 331-390.
5. Johnson PC. Autoregulation of blood flow. *Circ Res* 1986; 59: 483-489.
6. Kern MJ. Coronary physiology revisited: practical insights from the cardiac catheterization laboratory. *Circulation* 2000; 101: 1344-1351.
7. Sadamatsu K, Tashiro H, Meahira N, Yamamoto K. Coronary microvascular abnormality in the reversible systolic dysfunction observed after noncardiac disease. *Jpn Circ J* 2000; 64: 789-792.
8. Caiati C, Montaldo C, Zedda N, Montisci R, Ruscazio M, Lai G, et al.

Validation of a new noninvasive method (contrast-enhanced transthoracic second harmonic echo Doppler) for the evaluation of coronary flow reserve: comparison with intracoronary Doppler flow wire. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 1193-1200.

9. Caiati C, Zedda N, Montaldo C, Montisci R, Iliceto S. Contrast-enhanced transthoracic second harmonic echo Doppler with adenosine: a noninvasive, rapid and effective method for coronary flow reserve assessment. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 122-130.
10. Hozumi T, Yoshida K, Ogata Y, Akasaka T, Asami Y, Takagi T, Morioka S. Non invasive assessment of significant left anterior descending coronary artery stenosis by coronary flow velocity reserve with transthoracic color Doppler echocardiography. *Circulation* 1998; 97: 1557-62.
11. Kozakova M, Palombo C, Pratali L, Pittella G, Galetta F, L'Abbate A. Mechanisms of Coronary Flow Reserve Impairment in Human Hypertension. *Hypertension* 1997; 29: 551-559.
12. Strauer BE, Motz W, Vogt M, Schwartzkopff B. Impaired coronary flow reserve in NIDDM: a possible role for diabetic cardiopathy in humans. *Diabetes* 1997; 46: S119-S124.
13. Cecchi F, Olivetto I, Gistri R, Lorenzoni R, Chiriatti G, Camici PG.

- Coronary microvascular dysfunction and prognosis in hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2003; 349: 1027-1035.
14. Rigo F, Gherardi S, Galderisi M, Pratali L, Cortigiani L, Sicari R, Picano E. The prognostic impact of coronary flow-reserve assessed by Doppler echocardiography in non-ischaemic dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2006; 27: 1319-1323.
  15. Graham SP, Cohen MD, Hodgson JM. Estimation of coronary flow reserve by intracoronary Doppler flow probes and digital angiography. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1990; 19: 214-221.
  16. Gould KL, Lipscomb K, Hamilton GW. Physiologic basis for assessing critical coronary stenosis. Instantaneous flow response and regional distribution during coronary hyperemia as measures of coronary flow reserve. *Am J Cardiol* 1974; 33: 87-94.
  17. Hoffman JI. A critical review of coronary reserve. *Circulation* 1987; 75 (Part 2): I6-I11. Edizioni Minerva Medica, 2001: 12-18.
  18. Hozumi T, Yoshida K, Ogata Y, et al. Noninvasive assessment of significant left anterior descending coronary artery stenosis by coronary flow velocity reserve with transthoracic color-Doppler echocardiography. *Circulation* 1998; 97: 1557-1567.
  19. Pizzuto F, Voci P, Mariano E, Puddu PE, Sardella G, Nigri A. Assessment of flow velocity reserve by transthoracic Doppler echocardiography and venous adenosine infusion before and after left anterior descending coronary artery stenting. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 155-62.

20. Ruscazio M, Montisci R, Colonna P, Chen LJ, Caiati C, Pirisi R, Lai G, Cadeddu M, Pisanu S, Meloni L, Iliceto S. Usefulness of early non invasive coronary flow reserve assessment by contrast enhanced transthoracic Doppler in predicting restenosis after successful coronary angioplasty. *Circulation* 2001; 104: 674.
21. Turiel M, Peretti R, Sarzi-Puttini P, Atzeni F, Doria A. Cardiac imaging techniques in systemic autoimmune diseases. *Lupus* 2005; 14: 727-731.
22. M. Turiel, L. Tomasoni, L. Delfino, B. Bodini, G. Bacchiani, F. Atzeni, P. Sarzi-Putini, V. De Gennaro Colonna. Clinical implications of assessing coronary flow reserve and plasma asymmetric dimethylarginine in early rheumatoid arthritis. *EUROECHO Lisbon* 2007; 312: S35.
23. Viganò SM, Turiel M, Martina V, Merigalli E, Tomasoni L, De Blasio G, Delfino L, Edefonti A, Grillo P, Procaccio M, Cusi D, Ghio L. Reduced coronary flow reserve in young adults with renal transplant. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22: 2328-2333.
24. Eto M, TF Luscher. The cardioprotective effects of statins. *Coronary Artery Disease* 2004; 15: 243-245.
25. Yokoama I, Inoue Y, Moritan T, Ohtomo K, Nagai R. Impaired myocardial vasodilation during hyperaemic stress is improved by simvastatin but not by pravastatin in patients with hypercholesterolaemia. *Eur Heart J* 2004; 25: 671-679.
26. Hurlimann D, Forster A, Noll G, et al. Anti-tumor necrosis factor-alpha treatment improves endothelial function in patients with rheumatoid arthritis. *Circulation* 2002; 106: 2184-2187.



## SITO INTERNET

Si avvisano i Soci SICOA che l'indirizzo del sito web è il seguente:

***www.sicoa.net***

Ogni socio vi potrà trovare: nella pagina iniziale al centro l'annuncio dell'evento scientifico più rappresentativo dell'associazione e tutti gli ulteriori eventi che saranno presentati nei mesi successivi.

Nella home page sono presenti inoltre i Link per l'informazione sull'Associazione e nella colonna di destra sono reperibili le notizie dalla letteratura più importanti oltre alle ultime linee guida cardiologiche e le normative sulla sanità.



## INVITO ALLA COLLABORAZIONE DEI SOCI

Tutti i Soci possono inviare per la pubblicazione articoli scientifici originali, descrizione di casi clinici redatti secondo le regole indicate nelle "Norme redazionali per gli Autori". I lavori verranno preliminarmente vagliati dal Comitato di Redazione ed inviati agli specifici referee per la valutazione di pubblicabilità.