

1222 • 2022
800
ANNI



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI PADOVA

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA
SCUOLA DI MEDICINA E CHIRURGIA
CORSO DI LAUREA MAGISTRALE IN MEDICINA E CHIRURGIA
DIPARTIMENTO DI MEDICINA
Direttore: Prof. Roberto Vettor

TESI DI LAUREA

**MARKER INFIAMMATORI NEI PAZIENTI CON
INFARTO MIOCARDICO ACUTO CON
SOPRASLIVELLAMENTO DEL TRATTO ST:
CORRELAZIONE CON TROPONINA I AD ALTA
SENSIBILITÀ E RISONANZA MAGNETICA CARDIACA**

RELATORE: Prof. Roberto Vettor
CORRELATORE: Dott. Federico Capone

Laureanda: Vittoria Casabranca

Anno Accademico: 2021/2022

INDICE

RIASSUNTO	1
ABSTRACT	3
INTRODUZIONE	5
SCOPO DELLO STUDIO	29
MATERIALI E METODI	31
RISULTATI	33
DISCUSSIONE	45
CONCLUSIONE	49
BIBLIOGRFIA	51

RIASSUNTO

INTRODUZIONE: L'infarto miocardico acuto (IMA) è definito come la conseguenza di una prolungata ischemia delle cellule del miocardio, ed è tra le principali cause di morte in tutto il mondo. Per porre diagnosi di infarto del miocardio è necessario un aumento dei biomarcatori di danno cardiaco, quale la troponina cardiaca (cTn), al di sopra del 99° percentile del limite di norma. A tale reperto devono associarsi una clinica suggestiva, oppure alterazioni tipiche dell'ECG, reperti coronarografici o alle indagini di imaging.

Possiamo distinguere diversi tipi di infarto miocardico in base alla differente fisiopatologia: l'infarto miocardico di tipo 1 (T1MI) avviene come conseguenza di una rottura, fessurazione e/o erosione di una placca aterosclerotica; l'infarto miocardico di tipo 2 (T2MI) è una conseguenza di uno squilibrio tra richiesta e domanda di ossigeno; l'infarto miocardico di tipo 3 si manifesta come morte improvvisa mentre i tipi 4 e 5 sono conseguenza di procedure endovascolari a livello coronarico o bypass aortocoronarici.

In tutte queste condizioni, ma in particolare nel T1MI, la cascata fisiopatologica che conduce all'evento ischemico è strettamente correlata a fenomeni flogistici. Un aumento degli indici di infiammazione è quindi un elemento noto, ma non estesamente descritto, nei pazienti con infarto miocardico. L'aumento degli indici di flogosi può però presentarsi negli stessi pazienti anche come manifestazione di complicanze infettive che possono incorrere durante il ricovero. Le infezioni sono frequenti nei pazienti con IMA, determinano un peggioramento dell'outcome e richiedono un trattamento tempestivo. Riconoscere se un aumento degli indici di flogosi sia dovuto all'evento ischemico di per sé o allo svilupparsi di un'infezione è spesso difficile, soprattutto quando si prende in considerazione la sempre più complessa ed eterogenea popolazione di pazienti anziani e pluricomorbidi presenti nei reparti. Definire quindi in maniera chiara quali dei marcatori di infiammazione siano più strettamente correlati all'estensione dell'evento ischemico e quali invece siano indipendenti dall'evento indice potrebbe aiutare a scegliere ed interpretare correttamente i biomarcatori da utilizzare qualora si voglia indagare la presenza di una complicanza infettiva in un paziente con IMA.

Lo studio è stato quindi disegnato allo scopo di raccogliere dati riguardanti i principali marcatori di flogosi per i quali è stata descritta una potenziale correlazione con l'evento ischemico (conta leucocitaria, interleuchina 6 - IL-6, proteina C reattiva - PCR, procalcitonina - PCT e presepsina - PSP) per poterli confrontare con l'entità dell'evento ischemico cardiaco in pazienti con T1MI e senza infezioni concomitanti.

MATERIALI E METODI: Sono stati arruolati pazienti ricoverati presso l'Unità di Terapia Intensiva Cardiaca (UCIC) dell'Azienda Ospedaliera di Padova con infarto miocardico di tipo STEMI. Sono stati esclusi i pazienti per i quali fossero presenti elementi suggestivi di stato infettivo in atto o condizioni flogistiche croniche. Sono stati raccolti dati anamnestici, elettrocardiografici, coronografici ed ecocardiografici. In differenti time-points (ingresso, 6, 12, 24, 48, 72 ore) sono stati raccolti campioni ematici per la determinazione di troponina I ad alta sensibilità (hs-cTn), conta leucocitaria, IL-6, PCR, PCT, PSP. In tutti i pazienti è stata eseguita una CMR entro 10 giorni dall'evento indice per la determinazione dell'estensione dell'area ischemica. In particolare è stata misurata la massa cardiaca con *late gadolinium enhancement* (LGE) che è stata sommata alla massa caratterizzata da *dark zone* (DZ). La correlazione tra variabili continue è stata valutata tramite coefficiente di correlazione per ranghi di Spearman.

RISULTATI: Dei 13 pazienti arruolati, 12 erano maschi (92.3%). L'età mediana era di 61.0 anni (49.5, 74.5). I valori di hs-cTn si sono dimostrati strettamente correlati con l'estensione dell'area ischemica misurata tramite CMR in tutti i time-points eccetto l'ingresso. Si è osservata una correlazione tra conta leucocitaria ed LGE+DZ nelle prime ore dopo l'evento indice (tempo 0, $p=0,019$; 6 ore, $p=0,023$; 24 ore, $p=0,021$) ma non nella II e III giornata di degenza. Al contrario, IL-6 e PCR hanno dimostrato una correlazione con LGE+DZ solo a 48 ore dall'evento ($p<0.001$ e $p=0,023$, rispettivamente). I restanti indici di flogosi, ovvero PCT e PSP non hanno dimostrato una correlazione con LGE+DZ in nessun time-point.

Coerentemente, l'analisi dei valori mediani e dei range interquartili dei differenti marcatori flogistici nei time-points consecutivi ha dimostrato un diverso andamento temporale per ogni marcatore. I valori di conta leucocitaria presentavano il loro picco all'ingresso (tempo 0) per poi ridursi progressivamente a distanza dall'evento. IL-6 e PCR presentavano il loro picco a 24-48 ore di distanza dall'evento indice. PCT e PSP dimostravano un aumento modesto, sempre all'interno dei range di normalità, con valori più elevati nelle prime ore dopo l'evento ischemico.

CONCLUSIONI: In pazienti affetti da STEMI, in assenza di infezioni concomitanti, l'estensione del danno miocardico valutato tramite CMR correla con i marcatori di danno cardiaco (hs-cTn) e con alcuni biomarcatori degli indici di flogosi, quali conta leucocitaria, IL-6 e PCR. L'assenza di correlazione tra l'estensione dell'area ischemica e i valori di PCT e PSP suggerisce un potenziale utilizzo di questi marcatori qualora si voglia verificare la presenza di un evento infettivo in un paziente con IMA.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Acute myocardial infarction (AMI) is defined as the consequence of prolonged ischemia of myocardial cells and is among the leading causes of death worldwide. An increase in biomarkers of cardiac injury, such as cardiac troponin (cTn), above the 99th percentile of normal ischaemia is required for the diagnosis of myocardial infarction. This finding must be associated with a suggestive clinic, or typical ECG alterations, coronary findings, or imaging investigations.

We can distinguish different types of myocardial infarction on the basis of the different pathophysiology: type 1 myocardial infarction (T1MI) occurs as a consequence of a rupture, cracking and/or erosion of an atherosclerotic plaque; type 2 myocardial infarction (T2MI) is a consequence of an imbalance between oxygen demand and oxygen supply; type 3 myocardial infarction manifests itself as sudden death while types 4 and 5 are a consequence of coronary endovascular procedures or coronary artery bypasses.

In all these conditions, but particularly in T1MI, the pathophysiological cascade leading to the ischemic event is closely related to inflammatory phenomena. An increase in inflammation indices is therefore a known, but not extensively described feature in patients with myocardial infarction. However, increased inflammation indices may also occur in the same patients as a manifestation of infectious complications that may occur during hospitalization. Infections are common in patients with AMI, worsen outcome, and require prompt treatment. Recognizing whether an increase in inflammatory indices is due to the ischemic event itself or to the development of an infection is often difficult, especially when considering the increasingly complex and heterogeneous population of elderly and multi-morbid patients on the wards. Defining clearly which markers of inflammation are more closely related to the extent of the ischemic event and which are independent of the index event could help to choose and correctly interpret the biomarkers to be used when you want to investigate the presence of an infectious complication in a patient with AMI.

The study was therefore designed to collect data on the main markers of inflammation for which a potential correlation with the ischemic event has been described (leukocyte count, interleukin 6 - IL-6, C-reactive protein - CRP, procalcitonin - PCT and presepsin - PSP) in order to compare them with the magnitude of the cardiac ischemic event in patients with T1MI and without concomitant infections.

METHODS: Patients admitted to the Cardiac Intensive Care Unit (UCIC) of the Azienda Ospedaliera di Padova with STEMI myocardial infarction were enrolled. Patients with elements suggestive of an ongoing infectious state or chronic inflammatory conditions were excluded. Anamnestic, electrocardiographic, coronary and echocardiographic data were collected. At different time-points (admission, 6, 12, 24, 48, 72 hours) blood samples were

collected for the determination of high-sensitivity troponin I (hs-cTn), leukocyte count, IL-6, PCR, PCT, PSP. In all patients, a CMR was performed within 10 days of the index event for determination of the extent of the ischemic area. Specifically, cardiac mass with late gadolinium enhancement (LGE) was measured and added to the mass characterized by dark zone (DZ). Correlation between continuous variables was assessed by Spearman rank correlation coefficient.

RESULTS: Of the 13 patients enrolled, 12 were male (92.3%). The median age was 61.0 years (49.5, 74.5). The hs-cTn values were shown to correlate closely with the extent of ischemic area measured by CMR at all time-points except admission. A correlation between leukocyte count and LGE+DZ was observed in the first hours after the index event (time 0, $p=0.019$; 6 hours, $p=0.023$; 24 hours, $p=0.021$) but not in the second and third days of hospitalization. In contrast, IL-6 and PCR demonstrated a correlation with LGE+DZ only at 48 hours after the event ($p<0.001$ and $p=0.023$, respectively). The remaining indices of inflammation, namely PCT and PSP did not demonstrate a correlation with LGE+DZ at any time-point.

Consistently, analysis of median values and interquartile ranges of the different inflammatory markers at consecutive time-points demonstrated a different time course for each marker. Leukocyte count values presented their peak at entry (time 0) and then progressively decreased at a distance from the event. IL-6 and PCR peaked at 24-48 hours after the index event. PCT and PSP showed a modest increase, always within normal ranges, with higher values in the first hours after the ischemic event.

CONCLUSION: In patients with STEMI, in the absence of concomitant infections, the extent of myocardial damage assessed by CMR correlates with markers of cardiac damage (hs-cTn) and with some biomarkers of inflammatory indices, such as leukocyte count, IL-6 and PCR. The absence of correlation between the extent of the ischemic area and PCT and PSP values suggests a potential use of these markers when testing for the presence of an infectious event in a patient with IMA.

INTRODUZIONE

INFARTO MIOCARDICO

Definizione

L'infarto miocardico acuto (IMA) è definito come la conseguenza di una prolungata ischemia delle cellule miocardiche che ne provoca la morte. L'ischemia provoca un'alterazione dei biomarcatori di danno miocardico; tra questi, la troponina cardiaca (cTn) è stata identificata come marcatore chiave per porre diagnosi di danno miocardico. Affinché si possa porre diagnosi di infarto miocardico è infatti necessario un aumento e/o una diminuzione della cTn al di sopra del 99° percentile del *range* di normalità associato ad almeno uno tra: sintomi di ischemia miocardica, alterazioni elettrocardiografiche di tipo ischemico di nuovo riscontro, sviluppo di onde Q patologiche, reperti di *imaging* suggestivi (perdita di miocardio vitale o riscontro di anomalie della cinetica regionale del miocardio indicative di eziologia ischemica), identificazione di trombo coronarico tramite angiografia o autopsia ¹.

Alla base dell'evento patologico vi è quindi una sofferenza ischemica del miocardio. L'ischemia miocardica sortisce un effetto clinico sul paziente che manifesterà sintomi tipici quali dolore al petto, irradiato agli arti superiori e mandibola e/o atipici come palpitazioni o epigastralgia. Le manifestazioni cliniche possono essere o meno associate ad alterazioni dell'elettrocardiogramma (ECG). Si riscontrano situazioni in cui vi è un'ischemia breve senza necrosi dei cardiomiociti e contesti in cui vi è la necrosi con alterazioni sia bioumorali che rilevabili tramite ECG. L'ECG permette di distinguere un infarto miocardico caratterizzato da interruzione completa e persistenze del flusso coronarico (infarto miocardico con elevazione del tratto ST- STEMI) da condizione di minore gravità (infarto miocardico senza elevazione del tratto ST-NSTEMI).

Da un punto di vista fisiopatologico è possibile distinguere differenti tipi di infarto miocardico. L'infarto miocardico di tipo 1 (T1MI) è causato dalla rottura, ulcerazione, fessura e/o erosione di una placca aterosclerotica coronarica. A seconda dell'entità dell'aterosclerosi e della trombosi si può sviluppare un'occlusione completa nella sede della placca o un'embolizzazione coronarica distale con conseguente necrosi dei miociti. Risulta, dunque, fondamentale integrare le informazioni fornite dagli ECG: in caso di occlusione completa persistente il T1MI si presenterà come uno STEMI; in caso di occlusione transitoria o determinata da embolizzazione si presenterà come NSTEMI. Tale distinzione è fondamentale per poter decidere il trattamento.

Nell'infarto miocardico di tipo 2 (T2MI), invece, il danno ischemico è causato da uno squilibrio tra domanda e offerta di ossigeno al miocardio. Questo può essere il meccanismo fisiopatologico di infarto miocardico nei pazienti con malattia coronarica aterosclerotica (*Coronary Artery Disease* - CAD) stabile e nota. L'evento si sviluppa a causa di un ridotto apporto di flusso ematico che non soddisfa al meglio le esigenze del miocardio in situazioni di stress. Se, ad esempio, un paziente con CAD dovesse sviluppare un'anemizzazione a seguito di un'emorragia gastrointestinale acuta, la combinazione di bassi livelli di emoglobina e cronica riduzione del flusso sanguigno coronarico determinerebbe un insufficiente apporto di ossigeno al miocardio e quindi ischemia tissutale.

Nei pazienti non affetti da CAD, l'ischemia del miocardio può essere causata da spasmo delle arterie coronarie, disfunzione delle cellule muscolari lisce, da braditritmia grave, insufficienza respiratoria con grave ipossiemia e grave anemia ².

Epidemiologia

La cardiopatia ischemica è una delle maggiori cause di morte in tutto il mondo. Risulta essere la responsabile di quasi 1,8 milioni di decessi all'anno, vale a dire il 20% di tutti i decessi in Europa. Si nota un tasso di incidenza in diminuzione per gli STEMI, al contrario degli NSTEMI in cui il tasso di incidenza rimane costante se non in aumento³. Ciò può essere dovuto ad un aumento del numero degli eventi ma anche ad una maggiore sensibilità degli strumenti diagnostici.

Non solo la capacità diagnostica è aumentata ma anche l'accesso ad indagini invasive è diventato sempre più rapido ed efficace. Si nota come l'uso dell'angiografia precoce (<72h) è aumentato dal 6% del 1995 al 60 % del 2015⁴.

In merito alla popolazione colpita, si osserva come i pazienti affetti da STEMI siano più giovani dei pazienti con NSTEMI e più frequentemente uomini. Si nota come nei maschi risulta essere da tre a quattro volte più frequente prima dei 60 anni; dopo i 75 anni, invece, colpisce prevalentemente le donne che mostrano una presentazione clinica con sintomi atipici.

Infine, la mortalità risulta essere condizionata da una serie di fattori: età del paziente, comorbidità quali diabete, insufficienza renale ed infine la tempestività del trattamento³.

Presentazione clinica

Il paziente con infarto miocardico può presentare sintomi tipici quali senso di oppressione al torace, irradiazione del dolore a livello del collo, della mandibola o del braccio sinistro.

Possono essere presenti anche sintomi atipici come mancanza di respiro, nausea/vomito, affaticamento, palpitazioni o sincope. Questi sono più spesso osservati nel paziente anziano, nelle donne e nei pazienti con diabete, malattia renale cronica o demenza. Sebbene una quota di soggetti con infarto miocardico presenti una diminuzione di dolore dopo somministrazione di nitroglicerina, ciò da un punto di vista clinico/diagnostico risulta essere forviante in quanto anche altre cause di dolore toracico possono presentare questa caratteristica (ad esempio lo spasmo esofageo); è sempre utile integrare la risposta ai trattamenti con la clinica, coi dati bioumorali e con i rilievi elettrocardiografici per formulare una diagnosi corretta.

Si riscontra in una parte di questi soggetti una rapida normalizzazione dell'ECG con completa risoluzione dei sintomi, scenario riconducibile ad uno spasmo coronarico dove risulta essere necessaria un'angiografia coronarica precoce (entro 24 ore). Come accennato, tramite l'ECG a 12 derivazioni possono essere riscontrati due quadri clinici: sopraslivellamento del tratto ST (STEMI) ed assenza del sopraslivellamento del tratto ST (NSTEMI). Nei pazienti con STEMI, la riperfusione deve essere iniziata al più presto. In caso di ECG equivoco risulta essere necessaria la sua ripetizione o il confronto con quello pre-ospedaliero⁴.

Le alterazioni elettrocardiografiche che si osservano nei pazienti con STEMI dipendono dai cambiamenti nel potenziale elettrico del miocardio. È opportuno definire in maniera precisa le alterazioni ECG che permettono di riconoscere tale condizione. La calibrazione standard dell'ECG è 10mm/mV, quindi 0,1mV equivale a 1mm quadrato sull'asse verticale. Clinicamente l'elevazione del tratto ST suggerisce un'occlusione coronarica acuta nei seguenti casi: almeno due derivazioni contigue devono avere un innalzamento del segmento ST di 2,5 mm negli uomini < 40 anni, 2 mm negli uomini 40 anni, o 1.5mm nelle donne nelle derivazioni V2-V3 e/o 1mm nelle altre derivazioni. Inoltre, risulta essere molto importante nei pazienti con infarto del miocardio inferiore la registrazione delle derivazioni precordiali destre (V3R e V4R) per rilevare elevazione del segmento ST, per identificare un concomitante infarto del ventricolo destro. Infine, la depressione del segmento ST nelle derivazioni V1-V3 suggerisce un'ischemia miocardica, specialmente quando l'onda T terminale è positiva (ciò è equivalente all'elevazione del segmento ST); in questo caso, è sempre opportuno eseguire le derivazioni V7-V9: qualora si registrasse un'elevazione del segmento ST di 0,5 mm in queste derivazioni, si porrebbe diagnosi di STEMI posteriore³. Nei pazienti con NSTEMI la presentazione clinica può essere differente: si può manifestare come dolore toracico prolungato (>20 min) a riposo, angina di nuova insorgenza (< 3 mesi), destabilizzazione recente di un'angina precedentemente stabile ed infine angina post-infarto del miocardio. Anche se in tali soggetti, nel 30% dei casi, l'ECG può essere nella norma, si notano frequentemente anomalie tipiche come depressione del segmento ST, elevazione

transitoria del segmento ST e cambiamenti dell'onda T. La presenza della depressione del segmento ST risulta essere un marcatore qualitativo, ma anche quantitativo di rischio, poiché il numero di derivazioni con depressione del segmento ST e l'ampiezza della depressione del segmento ST sono indicativi dell'estensione dell'ischemia e si correlano alla prognosi⁴.

Fisiopatologia

Come detto, la cascata di eventi che determina l'insorgenza di un infarto miocardico può riconoscere differenti eziologie. I principali processi scatenanti sono la destabilizzazione o rottura di una placca aterosclerotica coronarica (T1MI) o la discrepanza tra la richiesta e l'apporto di ossigeno al miocardio (T2MI). Si possono però verificare anche altre condizioni. Analizziamo di seguito nel dettaglio la fisiopatologia di T1MI e T2MI, in seguito verranno descritti i restanti processi fisiopatologici che possono determinare un infarto miocardico.

T1MI

Alcuni studi hanno dimostrato come l'infiammazione abbia un ruolo chiave nella malattia coronarica e nelle manifestazioni dell'aterosclerosi. Le cellule infiammatorie hanno una funzione predominante sulle lesioni aterosclerotiche precoci, in quanto le cellule effettrici accelerano il processo di progressione della lesione e di attivazione dell'infiammazione che porta ad esito finale di sindrome coronarica acuta. Tutto questo mette in evidenza come l'aterosclerosi e la CAD siano patologie infiammatorie dove i meccanismi immunitari interagiscono con i fattori di rischio metabolici iniziando, propagando e attivando la lesione a livello arterioso.

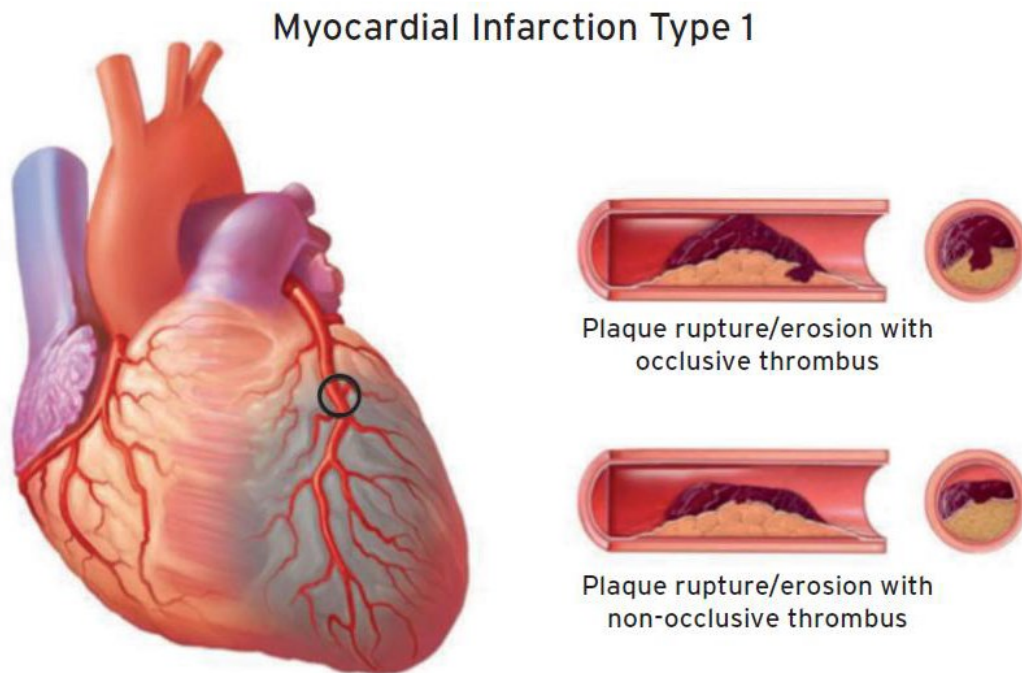
Microscopicamente le lesioni aterosclerotiche sono degli ispessimenti focali ed asimmetrici dello strato dell'intima dell'arteria, e risultano essere composte da elementi del tessuto connettivo, dendriti e lipidi.

L'ateroma è costituito da cellule infiammatorie ed immunitarie trasportate a livello ematico, e cellule vascolari endoteliali e muscolari lisce. È composto da una striscia adiposa ed un accumulo di cellule ricche di lipidi a livello sotto endoteliale. A livello centrale si riscontrano invece cellule lipidiche extracellulari formanti il nucleo che è circondato da un cappuccio di cellule muscolari lisce e da una matrice ricca di collagene. Nella regione della spalla, dove cresce l'ateroma, si notano infine cellule T, macrofagi e mastociti che infiltrano la lesione.

L'infarto miocardico si verifica quando tale lesione arriva a costituire un ostacolo al flusso del sangue all'arteria coronarica. Inizialmente si credeva che il restringimento del lume dell'arteria fosse causato dalla continua crescita delle cellule muscolari lisce, ma attraverso studi angiografici si è evidenziata la presenza di lesioni *culprit* (colpevoli) che non causano una stenosi marcata bensì l'attivazione della placca con progressione in ischemia ed infarto. Nella maggior parte dei casi l'infarto è causato dalla formazione di un trombo occludente sulla superficie della placca⁵.

Figura 1. Infarto miocardico di tipo 1

Thygesen, Kristian et al. "Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018)." *Circulation* vol.138,20 (2018)



Si osserva come l'aterosclerosi in assenza di trombosi risulti essere una patologia lentamente progressiva, che non causa sindromi coronariche acute quali l'infarto miocardico. Il meccanismo responsabile del passaggio da patologia stabile a sindrome acuta è l'erosione della superficie endoteliale o la trombosi in seguito a rottura della placca. La rottura della placca avviene nel punto in cui il cappuccio fibroso è più sottile. Attraverso la rottura della placca viene rilasciato un materiale trombogenico che entra a contatto con i fattori di coagulazione presenti a livello ematico.

Tale evento, reversibile nel 60-70% dei casi, risulta essere pericoloso poiché espone il materiale pro-trombotico del nucleo della placca (formato da fosfolipidi, fattore tissutale e molecole della matrice piastrinica), a torrente ematico.

Un ruolo centrale dal punto di vista fisiopatologico è svolto dal collagene interstiziale presente a livello del cappuccio fibroso della placca. Il collagene viene sia prodotto meno dalle cellule della muscolatura liscia vasale (ciò dipende dall'inibizione alla sintesi indotta dall'interferone-1 prodotto delle cellule T) che degradato maggiormente: ciò dipende dalla presenza di macrofagi che, stimolati dai mediatori infiammatori, sovraesprimono MMP (metalloproteasi) e altre proteasi in grado di degradarlo. Da un punto di vista sistemico l'infiammazione genera una maggiore produzione di fibrina e di PAI-1 (inibitore dell'attivatore del plasminogeno) che rappresenta il principale inibitore endogeno della fibrinolisi. L'infiammazione induce, quindi, una diminuzione della sintesi ed aumento della degradazione delle fibrille di collagene che proteggono la placca, ed un aumento del fibrinogeno e del PAI-1 stimolanti la formazione di coaguli e l'inibizione della trombolisi⁵. Inoltre, in questi siti, le cellule immunitarie attive sono numerose e producono molecole infiammatorie ed enzimi proteolitici che sono in grado di indebolire il tappo ed attivare le cellule del nucleo portando la trasformazione della placca da stabile ad instabile. Questa sarà in grado di rompersi, formare un trombo ed indurre la sindrome coronarica acuta.

È fondamentale comprendere come avvenga il passaggio da un'arteria normale ad una placca aterosclerotica soggetta a rottura. Studi su animali sono stati molto importanti per comprendere tale patogenesi. Sono stati selezionati topi con delezione del gene per l'apolipoproteina E con conseguente sviluppo di una grave ipercolesterolemia ed aterosclerosi spontanea. Lo sviluppo di una grave aterosclerosi si osserva anche in topi con delezione per il recettore LDL. Quindi grazie a tali topi knock-out è possibile studiare la relazione tra ipercolesterolemia ed aterosclerosi; inoltre accoppiando questi topi con topi knock-out privi di geni immunoregolatori è possibile chiarire il ruolo dei meccanismi immunologici ed infiammatori alla base dell'aterosclerosi. Questi studi sono stati integrati con quelli su cellule e tessuti umani ed è stato dimostrato come l'ipercolesterolemia causi un'attivazione focale dell'endotelio nelle arterie.

A livello dell'intima della parete arteriosa vi è l'infiltrazione e la ritenzione di LDL che danno inizio ad una risposta infiammatoria. Inoltre, a tale livello le LDL vengono sottoposte ad ossidazione ed attacco da parte di enzimi con conseguente rilascio di fosfolipidi che a loro volta attiveranno cellule endoteliali, soprattutto nei punti di sforzo emodinamico. Dunque, lo sforzo emodinamico e l'accumulo di lipidi possono dare l'inizio di un processo infiammatorio a livello dell'arteria⁶.

Una volta avvenuta l'attivazione endoteliale, la piastrina è il primo elemento circolante ad arrivare. Questa esprime glicoproteine Ib e IIb/IIIa che interagiscono con le cellule endoteliali grazie al fattore di von Willebrand che permette alle piastrine di rotolare sulle cellule endoteliali e di amplificare il processo di adesione. Inoltre, si assiste al rilascio di mediatori infiammatori che vanno ad alterare le proprietà delle cellule endoteliali ed invece

sostengono il processo di chemiotassi, adesione e tras migrazione dei monociti a livello del sito di infiammazione. Una volta attivate, le piastrine esprimono sulla propria membrana ligandi come la P-selectina, che media l'interazione piastrine-endotelio e rilasciano anche recettori come CD40, immagazzinato a livello citoplasmatico piastrinico. Questo a livello endoteliale genera una risposta infiammatoria con rilascio e produzione di specie reattive dell'ossigeno, molecole di adesione, chemochine e fattore tissutale.

Le piastrine producono anche l'interleuchina-1 (IL-1) che induce le cellule endoteliali ad aumentare il rilascio di chemochine e di molecole promuoventi l'adesione di neutrofili e monocitici a livello dell'endotelio stesso. Inoltre, le piastrine attivate sfruttando il metabolismo dell'acido arachidonico con la via COX-1, producono specie reattive d'ossigeno⁶.

Questa produzione incrementa il reclutamento di piastrine a livello del trombo in crescita. Infine, le piastrine rilasciano chemochine che danno inizio al reclutamento dei monociti o promuovono la loro differenziazione in macrofagi. Questo evento risulta essere fondamentale per lo sviluppo dell'aterosclerosi ed è associato ad un up-regolazione del pattern dei recettori implicati nell'immunità innata che comprende i recettori - "scavenger" - e i recettori toll-like (TLR) a livello dei macrofagi. Grazie alla presenza di tali recettori, endotossine batteriche, frammenti di cellule apoptotiche e particelle ossidate di LDL vengono internalizzate ed accumulate a livello del citoplasma cellulare, con trasformazione della cellula in "cellula di schiuma", la cellula prototipo dell'aterosclerosi.

A livello delle lesioni aterosclerotiche si nota un infiltrato di cellule T, composto prevalentemente da CD4⁺ che riconoscono gli antigeni presentati tramite il MCH di classe II. Sono presenti anche cellule T e Natural Killer e si è notato che nei topi knock-out apoE, la loro attivazione aumenti l'aterosclerosi. Infine, si trovano anche le cellule T CD8⁺. L'interazione tra il recettore delle cellule T e l'antigene genera una cascata di attivazione di citochine, molecole di superficie ed enzimi. La lesione aterosclerotica promuove maggiormente una risposta di tipo 1 helper (Th1), attivante macrofagi, piuttosto che una risposta di tipo 2 helper (Th2). Quindi le cellule T attivate si differenziano in cellule effettrici Th1, provocando una produzione di citochine, come l'interferone, con conseguente attivazione di macrofagi. L'interferone aumenta la capacità della presentazione dell'antigene e la sintesi dell'IL-1. Operando in maniera sinergica tutte queste citochine amplificheranno il processo infiammatorio, e ciò promuove l'aterosclerosi.

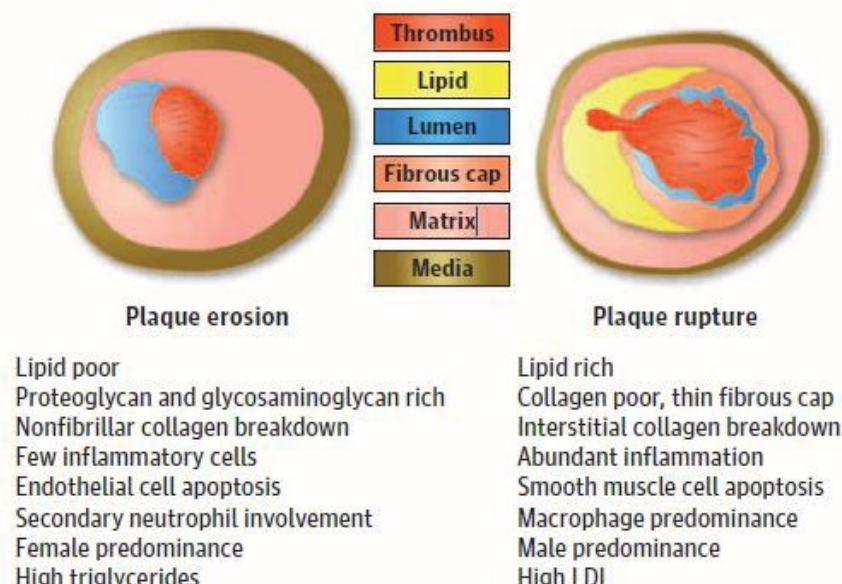
Invece a livello della via Th2 vengono prodotte citochine che promuovono reazioni immunitarie anti-aterosclerotiche e formazioni di aneurismi. Pertanto, mutare la risposta immunitaria da Th1 a Th2 non necessariamente indurrebbe una diminuzione di malattia vascolare. Le citochine prodotte dalle cellule T causano la produzione di molecole a valle

della cascata citochinica, tra queste sono presenti IL-6 e proteina C-reattiva rilevabili a livello ematico. Si assiste, quindi, ad una potente cascata infiammatoria sia a livello locale che sistemico. Altresì vengono prodotte citochine anti-aterosclerosi quali IL-10 e il fattore di crescita trasformante b (TGFb). Anche le cellule B contribuiscono attraverso la produzione di anticorpi all'attività anti-aterosclerotica, e contribuiscono all'eliminazione dei prodotti ossidativi delle LDL e di cellule apoptotiche. La progressione dell'aterosclerosi risulta, quindi, essere controllata dall'equilibrio tra attività infiammatoria e antinfiammatoria⁷.

L'altro meccanismo responsabile del passaggio da patologia stabile a sintomatica è l'erosione della placca. Secondi alcuni studi le placche complicate da erosione risultano essere ricche di proteoglicani, glicosaminoglicani, acido ialuronico e del suo recettore CD44 ed invece contengono poche cellule infiammatorie.

Si può riscontrare una differenza tra il trombo causato da rottura di placca e quello causato da erosione di placca; quest'ultimo è ricco di piastrine e di cellule infiammatorie come mieloperossidasi (MPO), al contrario quello causato dalla rottura presenta prevalentemente fibrina. Si nota quindi in questi due tipo di lesioni una differenza fisiopatologica.

Figura 2. Principali caratteristiche e differenze tra rottura ed erosione superficiale di placca aterosclerotica
Eisen, Alon et al. "Updates on Acute Coronary Syndrome: A Review." *JAMA cardiology* vol. 1,6 (2016)



Grazie all'uso della tomografia a coerenza ottica (OCT) intracoronarica, che fornisce un'immagine quasi microscopica della superficie intinale, è stato possibile osservare il cappuccio fibroso della placca. In caso di rottura della placca si nota una discontinuità nella regione del tappo fibroso; invece, nel caso di erosione si procede con una diagnosi di

esclusione. Con l'aiuto dell'OCT è stato possibile osservare che l'NSTEMI si associa prevalentemente all'erosione, e lo STEMI alla rottura della placca⁵.

Secondo recenti studi il recettore Toll-Like 2 (TLR2), recettore dell'immunità innata, contribuisce all'alterazione dell'endotelio ed è così responsabile dell'erosione della placca. Questo è sovra espresso in regioni in cui il flusso è alterato con aumento numero di cellule apoptotiche. Si è ipotizzato quindi che TLR2 favorisca il distacco delle cellule endoteliali e che ciò sia un fattore che scateni la trombosi a livello delle placche erose. Infatti, studi su topi aterosclerotici hanno dimostrato che TLR2 contribuisca in maniera attiva al processo aterosclerotico.

Questo presenta, infatti, numerosi ligandi esogeni ed endogeni; si osserva che il legame con ligandi esogeni porta all'aumento delle dimensioni della placca e promuove la produzione di specie reattive dell'ossigeno (ROS) e di IL-6. Inoltre, il legame con il recettore CD36 e la proteina HMGB1 contribuisce alla formazione delle cellule "schiumose". Invece tra i ligandi endogeni vi è l'acido ialuronico in associazione al CD44, e tale interazione porta un aumento dell'espressione di E-selectina, VCAM, IL-8 e l'attivazione della caspasi-3.

Quindi la combinazione del flusso alterato, espressione endoteliale di TLR2 e lesioni con contenuto elevato di glicosamminoglicani possono essere responsabili della disfunzione delle cellule endoteliali con sviluppo di erosione della placca.

Si osserva che non solo i macrofagi possono contribuire in maniera importante allo sviluppo dell'aterosclerosi, ma anche altre cellule fagocitarie, tra cui mastociti, eosinofili e in particolare i neutrofili. Infatti, questi rappresentano la prima linea di difesa contro i patogeni attraverso l'uso di proteine granulari, proteasi e specie reattive dell'ossigeno (ROS) ed amplificando la risposta immunitaria. I neutrofili possono intrappolare i patogeni formando le *Neutrophil Extracellular Traps* (NET). Queste sono formate da strutture simili a ragnatele che derivano dalla cromatina de-condensata con istoni e proteine che hanno il compito di catturare l'agente infettivo e portarlo alla morte⁸.

Attraverso queste evidenze, per la patogenesi dell'erosione della placca è stato ipotizzato un meccanismo a "due colpi". Il "primo colpo" è rappresentato dai bassi livelli di cellule dell'immunità innata presenti a livello del lume endoteliale e l'alterazione del flusso che contribuisce alla loro attivazione con conseguente distacco delle cellule endoteliali.

Invece il "secondo colpo" è rappresentato dal reclutamento locale dei leucociti indotto dalle chemochine come IL-8. La presenza dei granulociti aggrava il danno a carico dell'endotelio a causa della produzione di ROS come l'acido ipocloroso (prodotto dalla MPO), proteasi e di NET. Queste ultime possono intrappolare piastrine e fibrina contribuendo alla formazione del trombo locale. Se questo persiste e cresce fino ad ostruire il flusso, si sviluppa l'ischemia.

Per avvalorare l'ipotesi dei "due colpi" sono stati fatti esperimenti su topi in vivo, creando una lesione a livello dell'intima con un abbondante concentrazione di acido ialuronico, pochi macrofagi e numerose cellule muscolari lisce, simile quindi all'erosione della placca umana. Attraverso questo preparato si è dimostrato come il cambiamento del flusso favorisca l'accumulo di neutrofili a livello della lesione intinale.

Ulteriori esperimenti hanno dimostrato che TLR2 è espresso dalle cellule endoteliali in modo da entrare in contatto con l'acido ialuronico presente in quantità elevate a livello endoteliale.

Altri esperimenti invece hanno dimostrato il ruolo di NET nella fisiopatologia dell'erosione, prodotto dall'enzima PAD-4 (peptidil arginina deiminasi). Si sono usati topi knock-out privi di PAD-4 e si nota un blocco della formazione dei NET⁵.

T2MI

Il T2MI, come detto, è causato da un'alterazione di offerta e/o domanda di ossigeno a carico dei cardiomiociti in assenza di aterotrombosi acuta. I dati rilevano che il T2MI è associato maggiormente alle donne (46%) mentre il T1MI agli uomini (71%). Nella maggior parte dei pazienti T2MI alla base dell'ischemia vi è un'altra patologia sottostante.

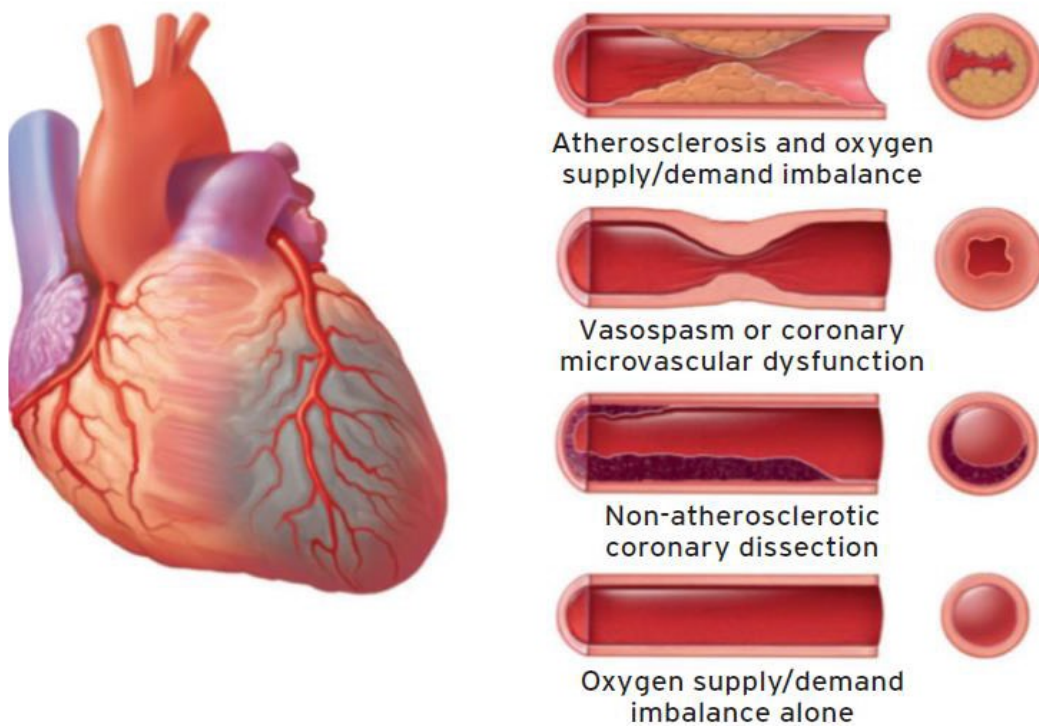
Diagnosticare un T2MI può essere difficoltoso poiché i soggetti presentano in quota minore dolore toracico e maggiormente sintomi atipici come dispnea, nausea, tachicardia.

I meccanismi alla base dello squilibrio di ossigeno sono molteplici. La diminuzione della concentrazione di ossigeno può essere causata da ipotensione, bradiaritmia e dalla diminuzione del trasporto di ossigeno a sua volta causato da una severa anemia o ipossia. Invece, l'aumento della richiesta di ossigeno può essere causato da tachicardia o ipertensione. Tutti questi meccanismi influenzano direttamente o indirettamente il flusso coronarico. La presenza e la gravità di un'eventuale patologia coronarica concomitante può influenzare la gravità dello squilibrio tra domanda e offerta di ossigeno che provoca l'ischemia⁹.

Figura 3. Infarto miocardico di tipo 2

Thygesen, Kristian et al. "Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018)." Circulation vol. 138,20 (2018)

Myocardial Infarction Type 2



L'eterogenea costellazione di manifestazioni cliniche, di condizioni patologiche pregresse concomitanti ed eventi scatenanti che caratterizzano il paziente con T2MI ne complicano il riconoscimento e il corretto inquadramento fisiopatologico. Un esempio di tale complessità è rappresentato da ciò che avviene nei pazienti con sepsi. In questi pazienti l'aumento del lavoro miocardico causato dall'infezione causa un aumento del consumo di ossigeno. In presenza di una coronaropatia ostruttiva concomitante si può instaurare un ridotto apporto di ossigeno al cuore. Ciò può quindi causare un T2MI. Non è però solo questo il meccanismo che può causare una necrosi miocardiocitaria in questi pazienti: in corso di sepsi si può osservare un aumento di mediatori della flogosi in grado di determinare direttamente una necrosi dei cardiomiociti. Uno dei mediatori di tale fenomeno è il fattore di necrosi tissutale (TNF). Il suo effetto tossico può causare la morte delle cellule e quindi il rilascio di cTn che però, in questo caso, non è indicativo di infarto miocardico. Gli stessi mediatori della flogosi, così come le catecolamine circolanti, possono inoltre favorire la destabilizzazione di una placca ateromastica. Ciò causerebbe un T1MI in un processo difficilmente distinguibile da quello sopradescritto come evento causale del T2MI.

L'ampiezza dello spettro di processi che possono condurre ad un T2MI si rispecchia anche nelle caratteristiche della popolazione colpita. L'epidemiologia è infatti eterogenea e dipende dalle comorbidità, dalle definizioni di malattia e dalla soglia di cTn necessaria per rilevare il danno miocardico.

Anche nell'infarto di tipo 2 si può individuare un sopraslivellamento del tratto ST (STEMI) o l'assenza di tale alterazione (NSTEMI). Lo STEMI si osserva nel 1-24 % dei pazienti con T2MI e può essere dovuto, ad esempio, a dissezioni coronariche. La prevalenza dei T2MI dipende dalla popolazione e da quanto scrupolosamente si va alla ricerca di tale alterazione attraverso l'utilizzo di imaging intra-coronarico come ecografia intra-coronarica e OCT. Attraverso l'utilizzo di tali tecniche di imaging è stato osservato che il T2MI può verificarsi con o senza coronaropatia ischemica ostruttiva e con pazienti che presentano coronarie normali e quindi, tale evento può essere causato da spasmo, embolia, SCAD e disfunzione endoteliale.

Nel SWEDEHEART (registro Web Svedese per il miglioramento e lo sviluppo delle cure basate sull'evidenza nelle malattie cardiache valutate secondo le terapie raccomandate) si osserva che l'8% degli infarti del miocardio si manifestano in pazienti senza coronaropatia ostruttiva; di questi il 18% viene identificato come T2MI e l'82% come T1MI¹⁰.

Nello studio CASABLANCA, dei pazienti con T2MI sottoposti ad angiografia il 60% presentava un'ostruzione coronarica superiore al 50%¹¹.

In altri studi è stata utilizzata la risonanza magnetica cardiaca (CMR) per poter discriminare l'eziologia alla base del T2MI, e si è riscontrato la presenza di infarto anche in assenza di angiografia tipica di tale evento.

Grazie alla presenza di cTn più sensibili, sempre più spesso vengono diagnosticati dei T2MN che in precedenza sarebbero risultati misconosciuti. In quasi tutti gli studi condotti i valori di cTn risultano essere più bassi nel T2MI rispetto al T1MI; esiste però, una cospicua sovrapposizione tra valori; pertanto, né i livelli assoluti né i valori seriali della cTn possono essere in grado di distinguere il T1MI dalla T2MI o dal danno miocardico. Inoltre, si riscontra che il 26% di pazienti con infarto del miocardio possono non presentare un aumento e/o diminuzione della cTn standard su brevi intervalli di tempo a causa della lenta discesa della curva tempo-concentrazione⁹.

Grazie all'utilizzo di test cTn ad alta sensibilità (hs-cTn) è stato possibile fare tempestivamente diagnosi di infarto del miocardio; sebbene si credesse che tramite l'avvento di questa metodica più sensibile ci sarebbe stato un aumento delle diagnosi di T2MI, i dati dello studio APACE (Advantageous Predictors of Acute Coronary Syndromes Evaluation) hanno dimostrato che la maggior parte degli infarti diagnosticati tramite hs-cTn sono T1MI¹².

La diagnosi di infarto miocardico prevede un aumento e/o diminuzione del cTn con valore > 99° percentile e l'evidenza clinica di ischemia miocardica. In caso di sintomi e segni non chiari occorre sottoporre il paziente a indagini che vadano alla ricerca di prove oggettive di ischemia miocardica come l'imaging cardiaco.

Per la diagnosi quindi, si procede con un'attenta anamnesi e un esame clinico, misurazione della cTn e ECG a 12 derivazioni.

Se l'ischemia è presente la distinzione tra T1MI e T2MI si basa sulla clinica, inoltre la maggior parte di T2MI sono NSTEMI secondari ad altre patologie⁹.

Per quanto riguarda la prognosi, secondo studi i pazienti con T2MI hanno una mortalità simile o superiore rispetto ai pazienti T1MI. Secondo lo studio TRITONTIMI, questi pazienti hanno un rischio quasi 3 volte maggiore di morte cardiovascolare rispetto ai T1MI¹³.

T3MI

L'infarto miocardico di tipo 3 (T3MI) è caratterizzato da morte cardiaca con sintomi suggestivi di ischemia miocardica associata ad alterazioni elettrocardiografiche di nuova insorgenza o ad un blocco di branca sinistra di nuova insorgenza. La morte di questi pazienti sopraggiunge prima che un campione di sangue possa essere ottenuto, prima che i marcatori di danno cardiaco aumentino o, in rari casi, quando i marcatori cardiaci non sono stati raccolti e dosati. Questo tipo di infarto sembrerebbe rappresentare circa il 3-4% di tutti gli infarti miocardici.¹⁴

T4MI e T5MI

Lo sviluppo di infarto miocardico di tipo 4 e 5 (T4MI e T5MI) è associato a procedure interventistiche invasive, come l'infarto miocardico associato ad angioplastica coronarica (*Percutaneous Coronary Intervention* - PCI, tipo 4a), la trombizzazione di uno stent precedentemente impiantato (tipo 4b), la restenosi associata a PCI (tipo 4c) e l'infarto miocardico associato a bypass coronarico (*Coronary Artery Bypass Grafting* - CABG, tipo 5)².

Flogosi infettiva e non infettiva nell'infarto miocardico

Come detto, l'infiammazione gioca un ruolo cruciale nella fisiopatologia dell'infarto miocardico. Il reclutamento di cellule immunitarie, la loro azione a livello della placca aterosclerotica, il rilascio di citochine circolanti e di effettori locali sono elementi fondamentali nello sviluppo di una sindrome coronarica acuta, in particolar modo quando si tratta di un T1MI. La cascata infiammatoria però non è solo un processo antecedente all'evento ischemico. Anche a seguito dell'infarto miocardico si sviluppa una risposta infiammatoria il cui scopo è quello di rimuovere le cellule necrotiche tramite il reclutamento di cellule dendritiche. Questo processo infiammatorio sistemico potrebbe

essere indipendente dalla componente infiammatoria cronica tipica del paziente con aterosclerosi. Le cause dell'infiammazione possono essere molteplici e non necessariamente le stesse in tutti i soggetti, e questo perché la risposta immunologica e infiammatoria sono modulate individualmente¹⁵.

Inoltre, si osserva che dopo la riperfusione, tra le 6 e 24 ore, il quadro infiammatorio si amplia provocando la morte dei cardiomiociti con danno al miocardio nominato "danno da riperfusione miocardica".

Si nota che dopo la prima risposta pro-infiammatoria vi è una fase antinfiammatoria con formazione della cicatrice. Queste due fasi sono finemente regolate da cellule del miocardio, come i cardiomiociti, le cellule endoteliali ed i fibroblasti e dalle cellule della risposta infiammatoria, come neutrofili, monociti, macrofagi, cellule dendritiche e linfociti. A causa del danno cellulare e della morte delle cellule miocardiche (cardiomiociti, cellule endoteliali, e fibroblasti) dovuta all'ischemia miocardica acuta, si ha l'attivazione dalla risposta infiammatoria con produzione di specie reattive dell'ossigeno (ROS), attivazione del complemento e i modelli molecolari associati al danno (DAMPs) ligandi di recettori di cellule come TLR e NLRP3. Questi indurranno a loro volta il reclutamento di mediatori infiammatori come citochine e chemochine, provocando un'amplificazione della risposta infiammatoria a livello della zona soggetta ad ischemia¹⁶.

Tutto ciò provoca un aumento della conta leucocitaria¹⁷, e di citochine, come l'interleuchina 6 (IL-6) con picco nelle 24h successive all'evento ischemico¹⁸. L'IL 6 ha un ruolo pleiotropico e tramite studi è stato osservato il suo ruolo sia nella guarigione del tessuto miocardico post-infarto sia nell'induzione e attivazione di altri membri della famiglia delle interleuchine¹⁹.

Già dopo 5-6 ore dall'infarto miocardico si osserva anche un aumento della PCR che presenta il picco a 48-72 ore dopo la riperfusione²⁰.

L'elevazione di tali cellule infiammatorie è associata non solo ad una prognosi peggiore ma può anche riflettere un'alta prevalenza di necrosi miocardica, danno da ischemia/danno da riperfusione e grave aterosclerosi coronarica¹⁵.

Oltre ad IL-6 e PCR è stato descritto anche un aumento della procalcitonina (PCT). Questa è un peptide costituito da 116 aminoacidi con una sequenza identica a quella del pro-ormone della calcitonina; la calcitonina è l'ormone attivo che viene prodotto e secreto a livello della tiroide.

L'aumento del PCT a livello plasmatico con valori al di sopra di 0.5 ug/L può essere causato da infezioni batteriche e da condizioni come la sepsi. Si nota che valori superiori a 5 ug/L si possono riscontrare anche in situazioni indipendenti dall'infezione come ustioni, interventi chirurgici, shock cardiogeno.

Grazie ad alcuni studi è stato osservato che questa viene rilevata molto presto nel sangue, anche se presenta una scarsa specificità, a causa della sua stabilità e lunga emivita (20-24 ore) rimanendo così misurabile per un periodo notevole. Si nota un valore di picco nelle prime 24 ore, e ciò avviene in ragione del fatto che si riscontra un'infezione sistemica²¹.

Il sottotipo solubile CD14 (sCD14-ST), nota come presepsina (PSP) è un indicatore precoce di diverse infezioni²². A seguito di studi è stato osservato un aumento di tale proteina non solo in infezioni batteriche ma anche nel contesto dell'infarto miocardico. È stata osservata, infatti, una sensibilità dell'87.5%, una specificità del 44% e un valore predittivo positivo del 60%, ciononostante il potere diagnostico della PSP risulta essere statisticamente inferiore rispetto a quello del cTn-T²³.

Alla luce di tali dati risulta evidente che una percentuale significativa di pazienti con infarto miocardico possa presentare alterazioni di laboratorio indicative di una risposta infiammatoria sistemica, che possono essere confuse con un'infezione concomitante. Sebbene non ne sia nota l'esatta entità, è possibile supporre che i pazienti presentino un aumento della conta dei globuli bianchi, dell'IL-6, della PCR, della PCT e della PSP. Anche manifestazioni cliniche quali la febbre potrebbero complicare il quadro. La febbre risulta essere molto comune nei pazienti affetti da IMA, ma solo una piccola parte di questi presenterà un'infezione batterica che necessiti di terapia antibiotica²⁴.

Conoscere nel dettaglio la natura di tale risposta infiammatoria è molto importante per saperla riconoscere e distinguere dalla risposta infiammatoria causata da eventi infettivi.

Questi ultimi, infatti, non sono certo una rarità nei pazienti con sindromi coronariche acute. I pazienti ricoverati a seguito di infarto miocardico sono fragili e frequentemente affetti da patologie concomitanti quali diabete, malattie reumatiche, obesità e ipertensione²⁵ per questo motivo durante la degenza in unità di terapia intensiva coronarica sono a rischio di sviluppo di infezioni nosocomiali che risultano, solitamente associate ad esito infausto²⁶.

A seguito di infarto miocardico la febbre tende a manifestarsi solitamente nelle prime 24 ore e risulta essere correlata alle dimensioni dell'infarto; invece, la grave infezione come complicanza sembra manifestarsi più tardi nel corso del decorso ospedaliero.

Su uno studio condotto su pazienti sottoposti a PCI dopo infarto miocardico, si osserva che dopo 3 giorni dalla procedura i pazienti sviluppano solitamente infezione da *Staphylococcus aureus*²⁷ o da *Staphylococcus epidermidis*²⁸ e ciò sembra essere correlato alla procedura angiografica. La mortalità associata alla presenza di infezione nei pazienti sottoposti a PCI con stent è circa l'1%²⁹.

In un altro studio, si è notato che a seguito di IMA, la presenza di una grave infezione è associata a 90 giorni a esiti clinici 5 volte peggiori. Inoltre, questi pazienti hanno una

maggior probabilità di essere riammessi in ospedale con un'altra infezione entro i 90 giorni dalla dimissione rispetto ai pazienti che non la sviluppano infezione³⁰.

Si osserva che la sepsi aumenta significativamente il rischio di mortalità dei pazienti nonostante il trattamento con PCI³¹ e la causa più comune di morte è lo shock cardiogeno (41 %) e lo shock settico (30%).

Oltre all'aumento della mortalità, si ha anche un aumento dei giorni di ricovero rispetto ai pazienti che non sviluppano infezioni³⁰.

Pertanto, diventa sostanziale possedere strumenti clinici e di laboratorio per consentire l'identificazione precoce dei pazienti infetti e settici con IMA e distinguerli da quelli che stanno appena manifestando una risposta infiammatoria correlata all'evento coronarico acuto stesso.

Diagnosi e caratterizzazione dell'evento ischemico

La diagnosi di infarto miocardico, come detto, si basa su una combinazione di elementi bioumorali (i marcatori di danno miocardico), clinici e strumentali. Tali elementi possono essere utilizzati non solo per la diagnosi di IMA in un setting clinico ma anche per stabilire, in un setting sperimentale, l'entità della necrosi determinatasi a seguito dell'evento infartuale. Ciò assume particolare rilevanza qualora si volesse indagare la correlazione tra l'evento ischemico e, ad esempio, la cascata flogistica correlata ad esso.

È quindi utile analizzare nel dettaglio gli elementi che ci permettono di stabilire l'entità dell'infarto miocardico.

Marcatori di Danno

I biomarcatori circolanti di necrosi miocardica sono sicuramente l'elemento che più facilmente ci permette di quantificare il tessuto miocardico ischemico.

Il biomarcatore cardiaco chiave per la diagnosi di infarto del miocardio e per la quantificazione del tessuto necrotico è la cTn. Come detto, per diagnosticare un IMA è necessario un aumento e/o un andamento discendente dei valori di cTn al di sopra del 99° percentile del *range* di normalità.

Grazie all'introduzione di test più sensibili per la determinazione della troponina (hs-cTn) è aumentata l'accuratezza diagnostica nei pazienti con dolore toracico acuto rispetto al convenzionale biomarcatore cardiaco (cTn). L'hs-cTn presenta alta sensibilità ma bassa specificità per infarto miocardico; un aumento al di sopra del limite di norma si può infatti

riscontrare anche in condizioni di danno miocardico non ischemico, sia di tipo patologico (ad esempio nello scompenso cardiaco congestizio, nell'embolia polmonare o in corso di miocarditi), che pseudo-fisiologico (esercizio fisico intenso).

La cTn non è il primo marcatore di danno ad essere stato utilizzato nella storia della medicina. Il primo tra questi è stato l'aspartato aminotransferasi (AST), introdotto negli anni '60. Tale enzima non era però sufficientemente specifico per il muscolo cardiaco, così nel 1970 sono stati introdotti due nuovi biomarcatori: il lattato deidrogenasi (LDH) e la creatinichinasi (CK). Anche questi enzimi non presentano però alta specificità per il muscolo cardiaco soprattutto in contesti clinici con pazienti che presentano altre comorbidità.

Si è cercato quindi, un altro biomarcatore con maggiore specificità e nel 1978 è stato sviluppato il primo test per rilevare la mioglobina, piccola proteina globulare trasportatrice di ossigeno presente a livello cardiaco. Questa proteina, infatti, aumenta a livello ematico in caso di lesione miocardica acuta.

Nel 1965 è stata scoperta una nuova costituente proteica dell'apparato miofibrillare cardiaco: la troponina; alla fine degli anni '90 è stato sviluppato un sistema per rilevarla a livello ematico.

La troponina è una proteina che fa parte dell'apparato contrattile all'interno del cardiomiocita ed insieme al calcio regola e facilita l'interazione tra actina e miosina. La troponina cardiaca è costituita da un complesso cardiaco formata da tre subunità: la troponina T (TnT), la troponina C (TnC), e la troponina I (TnI)³². Ognuna di queste ha un compito specifico: la TnT si lega alla tropomiosina, la TnC si lega al calcio e regola il filamento sottile di attivazione ed infine la TnI presenta la capacità di inibire l'actomiosina Mg²⁺-ATPasi e di indurre il rilasciamento muscolare tramite l'interruzione del legame actina-miosina³³.

La funzione principale del complesso cTn è la modulazione della funzione contrattile del sarcomero in risposta al calcio citosolico (Ca²⁺) e alla fosforilazione delle proteine³⁴. Per questo motivo, il complesso cTn è cruciale nella regolazione della eccitazione-contrazione accoppiamento nel cuore³³.

Le isoforme T ed I sono molto specifiche dei miociti cardiaci e quindi il rilevamento di cTn-T o cTn-I è un marcatore altamente specifico per il danno cardiaco.

Il 92-95% della troponina si trova legata ad i filamenti di actina a livello del sarcomero cardiaco e il 5-8% è libero nel citoplasma del miocita. La cTn libera costituisce il "pool di troponina rilasciata precocemente" (*Early Releasable Troponin Pool - E RTP*)³⁵, mentre gli aumenti persistenti sono dovuti alla degradazione della componente strutturale.

Infatti, elevati livelli di troponina persistono nel sangue a causa del suo lento rilascio e della degradazione del pool strutturale³². Si crede che questo sia rilasciato subito dopo la lesione

cardiaca e che venga degradata immediatamente a livello renale. Invece la quota di cTn legata viene degradata molto più lentamente; quindi, presenta un'emivita di circa 2 ore³⁵. Sebbene i valori elevati di cTn riflettano il danno delle cellule miocardiche, essi non ci danno informazione riguardo i meccanismi fisiopatologici sottostanti³⁶. Infatti, una serie di osservazioni cliniche suggeriscono che il rilascio di cTn può verificarsi in situazioni in cui la necrosi miocardica non sia di origine ischemica³⁷. Per esempio, aumenti transitori di cTnT si possono verificare dopo esercizio fisico a seguito di uno sforzo³⁸; inoltre, questi aumenti sono solitamente transitori e non associati ad una peggiore prognosi a lungo termine³⁷.

Tramite l'introduzione della hs-cTn è possibile rilevare la troponina con maggiore sensibilità e in un momento più precoce. È importante sottolineare che il termine "alta sensibilità" riflette le caratteristiche del test e non si riferisce ad una differenza nella forma di troponina cardiaca che viene misurata³⁹.

Questo è un marcatore quantitativo di danno cardiaco e la probabilità di infarto del miocardio aumenta con l'aumentare dei valori di cTn.

Attraverso l'hs-cTn è possibile comprendere se è possibile escludere o meno la presenza dall'infarto del miocardio, riducendo la permanenza del soggetto in pronto soccorso e il trattamento precoce di infarto miocardico. Al contempo l'alta sensibilità può portare ad un aumento di ricoveri per pazienti con elevati livelli di troponina.

Si osserva che esiste il rischio di un'errata interpretazione dei risultati; infatti, quasi il 13% dei pazienti con aumento delle hs-cTn e con dolore toracico non presenta infarto. Questo perché la hs-cTn può essere rilevata anche durante processi patologici extra cardiaci come, ad esempio, sepsi e in pazienti con co-morbidità cardiovascolari non coronariche.

Affinché tale test sia molto specifico è necessario distinguere l'elevazione acuta da quella cronica. Le cause acute sono associate ad un significativo aumento e/o diminuzione della hs-cTn. La lesione acuta come nel caso di IMA, shock, embolia polmonare o cardiomiopatia, causa un brusco rilascio di troponina. Invece un aumento cronico si osserva in patologie come patologie croniche cardiache come ipertrofia ventricolare, insufficienza cardiaca congestizia stabile, e si ha un aumento stabile e cronico di hs-cTn pari o superiore al 99° percentile.

Per poter quindi differenziare un aumento acuto da cronico ed avere un'alta specificità e corretta valutazione clinica vengono fatti i controlli seriali della hs-cTn. Sono stati sviluppati algoritmi come il rule-in e rule-out (3 e 1 ora) che prendendo in considerazione diversi punti temporali e valori di cut off.

Qualsiasi algoritmo, però, deve essere sempre affiancato da attenta anamnesi del dolore toracico, valutazione clinica e valutazioni seriali dell'ECG a 12 derivazioni³⁵.

Risonanza Magnetica Cardiaca (CRM)

In un setting clinico nel quale la clinica e i rilievi elettrocardiografici possono essere fuorvianti e l'aumento della hs-cTn risulti di non univoca interpretazione, l'impiego di tecniche avanzate di imaging può essere l'unico modo per identificare e descrivere accuratamente un evento ischemico miocardico. L'ecografia cardiaca costituisce certamente l'esame di imaging primo livello nei pazienti con infarto miocardico. Identificare un deficit complessivo della funzione di pompa o alterazioni della cinetica regionale può però non essere sufficiente per una diagnosi univoca, in particolare quando non si ha accesso ad esami ecocardiografici precedenti con i quali eseguire un confronto. Tecniche di imaging avanzato possono quindi essere d'ausilio per dirimere i casi dubbi e per aumentare la qualità delle informazioni riguardanti lo stato del muscolo cardiaco. Tra queste certamente assume un ruolo centrale la risonanza magnetica cardiaca (CMR). La CMR è una tecnica non invasiva che rappresenta il gold standard per la valutazione dei volumi cardiaci e funzione sistolica.

L'esecuzione di una CMR in soggetti affetti da infarto miocardico fornisce una valutazione della funzione ventricolare, della perfusione e delle caratteristiche dei tessuti a seguito dell'evento acuto.

La CMR può essere eseguita a riposo e/o dopo somministrazione di vasodilatatore come adenosina o diripidamolo, utilizzando la tecnica "first-pass" che prevede la somministrazione del mezzo di contrasto a base di gadolinio. Il segnale aumenta nel normale miocardio ben perfuso ma non nelle aree colpite da ischemia; per caratterizzare il tessuto cardiaco mediante la risonanza si valutano i tempi di rilassamento protonico T1 e T2.

Le immagini in T2 sono ottenute senza la somministrazione del mezzo di contrasto, quelle in T1 vengono ricavate dopo somministrazione di mezzo di contrasto.

In caso di edema miocardico, tipico della fase acuta, si nota un aumento di liquidi all'interno del miocardio e ciò provocherà un aumento di segnale nelle immagini T2; quindi, grazie a questa metodica di imaging è possibile distinguere una condizione di cardiopatia ischemica cronica da un infarto miocardico acuto e quantificare la proporzione di miocardio salvato tramite una valutazione retrospettiva ottenuta attraverso il confronto della dimensione dell'edema in T2 e le immagini ottenute dopo la somministrazione di mezzo di contrasto.

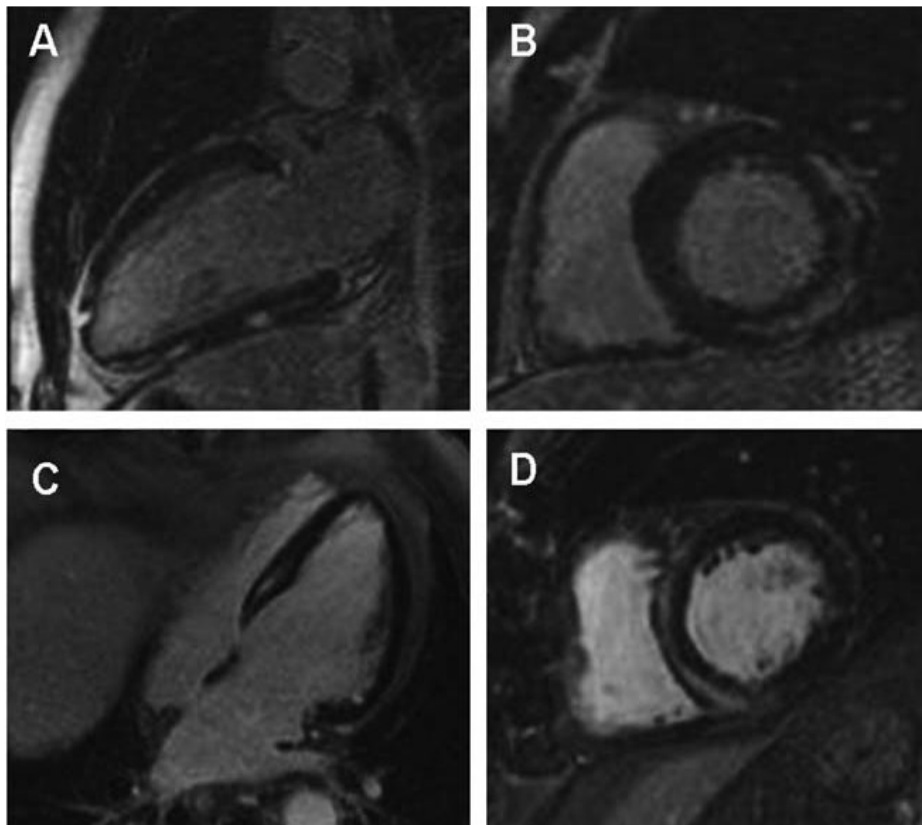
Le immagini di *late gadolinium enhancement* (LGE) sono sequenze pesate in T1 acquisite circa 10 minuti dopo la somministrazione endovenosa del mezzo di contrasto, e il tempo di inversione è scelto per azzerare il segnale miocardico usando una sequenza "*inversion time scout*".

Il gadolinio è un agente extracellulare ed il suo volume di distribuzione aumenta in alcune condizioni come in caso di miocardio necrotico o fibrotico, assumendo un segnale luminoso (*hyperenhancement*) in opposizione al miocardio vitale scuro.⁴⁰ Attraverso la risonanza magnetica cardiaca è possibile osservare l'area di cicatrice o di fibrosi fino a 0,16 g^{41,42} e presenta un coefficiente di riproducibilità pari al 2,4% della massa del LV in un contesto di cronicità⁴³.

Il pattern di LGE è utile per distinguere la necrosi post-infarto (LGE subendocardico o transmurale) dalla fibrosi tipica delle cardiomiopatie dilatative non ischemiche (LGE della parete mediana subepicardica) e dalla miocardite (LGE subepicardico o focale)⁴⁰.

Figura 3 *Differenti patterns Late gadolinium enhancement (LGE)*

Perazzolo Marra M. et al, "MRI in acute myocardial infarction", *European Heart Journal* (2011) 32.



Le immagini che vengono ricavate dopo la somministrazione del mezzo di contrasto vengono utilizzate anche per la valutazione di danno o disfunzione microvascolare persistente; si nota che nelle zone con LGE bianche (cioè miocardio infartuato) possono essere presenti aree scure ipo-aumentate, tipiche di un'ostruzione microvascolare. Si definisce l'ostruzione microvascolare come un'ipocromia dopo 1-2 minuti dalla somministrazione di gadolinio.

Dopo l'ischemia miocardica con il sopraggiungere dell'occlusione di una coronaria con completa assenza di flusso sanguigno, a livello cardiaco si osserva "l'area a rischio". Grazie alla CMR è possibile quantificare tale area poiché nella sequenza pesata T2 vi è un aumento della captazione del segnale in quanto molto sensibili ai protoni leganti acqua, indicando quindi un'inflammatione miocardica ed edema tissutale.

In un primo momento l'edema legato all'infarto è stato studiato su modelli animali in cui si è rilevato una correlazione lineare tra il contenuto di acqua presente al livello miocardico a seguito dell'insulto ischemico e il prolungamento del suo tempo di rilassamento T2. Attraverso studi successivi è stato dimostrato come l'area di alta anomalia di segnale in T2 corrisponda strettamente all'area a rischio.

Inizialmente la sequenza T2-pesata veniva impiegata per fare diagnosi differenziale tra l'infarto acuto da ischemia cronica, ma la più importante applicazione riguarda la valutazione del "miocardio salvato" in modo da poter valutare quantitativamente il danno reversibile ed irreversibile a seguito della riperfusione.

Grazie alla CMR si possono osservare anche i danni irreversibili a livello del miocardio come la necrosi irreversibile, e ciò è possibile attraverso l'uso delle immagini ricavate tramite il mezzo di contrasto. Infatti, il tessuto infartuato risulta essere non vitale e a seguito di somministrazione di gadolinio, si osserva come un'area "iper-aumentata" cioè la LGE. Quest'area è più estesa dopo l'acuzie rispetto alla fase cronica, a seguito del termine del processo di guarigione.

Studi fatti su modelli animali hanno dimostrato che dopo la somministrazione del mezzo di contrasto l'area è più estesa e sovrastimata del 20-40%⁴⁴, e a seguito di ulteriori studi è stato osservato che la LGE non coinvolge solo l'area infartuata bensì anche l'area vitale a confine del miocardio danneggiato.⁴⁵ Questa sovrastima di area LGE diminuisce gradualmente nel tempo fino a raggiungere il 31% nei 5 mesi successivi.⁴⁶

In un ultimo studio l'estensione del LGE è stata valutata in pazienti con STEMI che sono stati sottoposti a CMR entro 12 ore dell'evento acuto e dopo 6 mesi, ed è stato rilevato una riduzione del volume dell'area che va dal 22% al 16%.⁴⁷

A seguito di ultimi studi è stato osservato che la sensibilità della LGE aumenta all'aumentare della dose di gadolinio, con la dose di 0,3 mmol/kg presenta il 99 e il 94 % di sensibilità.⁴⁸

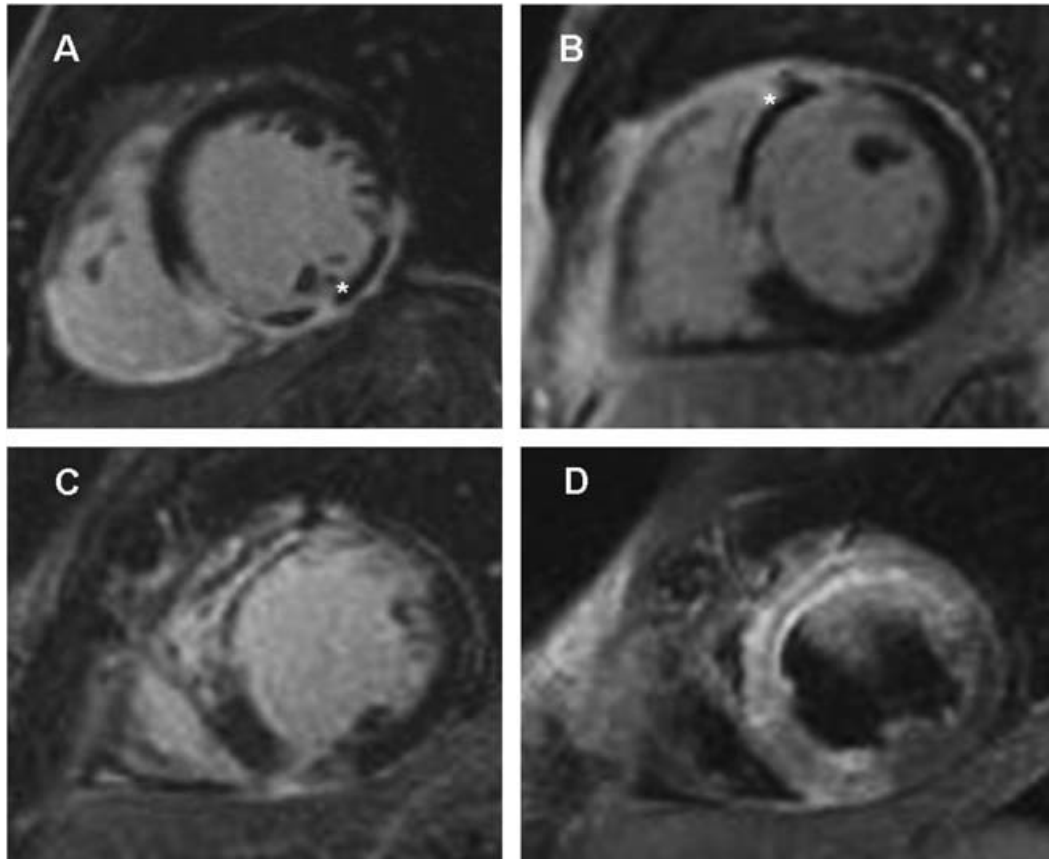
Si nota che, avvenuto il processo di guarigione a livello miocardico, il tessuto necrotico viene sostituito da tessuto fibrotico formando così la cicatrice e grazie alla CMR è possibile avere informazioni attraverso cui è possibile valutare marcatori clinici riguardanti la vitalità miocardica. Questa metodica ha soppiantato la scintigrafia e l'ecocardiografia per eseguire questo tipo di valutazioni, in quanto la CMR non presenta l'alta variabilità operatore dipendente e le differenze interindividuali che condizionano altre tecniche.

La CMR risulta essere lo strumento di imaging migliore per poter osservare e quantificare i danni che avvengono a seguito del processo di riperfusione, come danno microvascolare, con fenomeno di *no reflow*, miocardio stordito e necrosi dei miociti.

Nelle LGE a livello della regione luminosa si notano regioni *hypoenhancement* che vengono chiamate *dark zone*, le quali sono aree di mancato reflusso⁴⁰.

Figura 4 Dark zone

Perazzolo Marra M. et al, "MRI in acute myocardial infarction", *European Heart Journal* (2011) 32.



Il fenomeno di “no reflow” è determinato dall’assenza di riperfusione miocardica distale a seguito di un periodo prolungato di ischemia, nonostante la riuscita ricanalizzazione dell’arteria ed è probabilmente secondaria all’ostruzione luminale (cioè neutrofili, piastrine, emboli) e alla compressione esterna da edema ed emorragia.

In uno studio sperimentale si osserva che il danno microvascolare è precoce e l’emorragia intramiocardica giunge a seguito della riperfusione. Inoltre, si è notato che l’estensione dell’area emorragica correla con la dimensione delle *dark zone* sulle sequenze LGE⁴⁰.

In sintesi, la CMR è uno strumento che permette una valutazione accurata dell’evento ischemico a livello cardiaco: permette di definirne con precisione l’estensione e l’evoluzione, caratterizza le aree cicatriziali distinguendole dal miocardio vitale e permette

una quantificazione del correlato flogistico, rappresentato anche ma non unicamente dall'edema tissutale, che si associa all'infarto stesso. Per tale ragione, qualora si volesse, determinare la correlazione tra un fenomeno biologico e la gravità dell'infarto miocardico, sarebbe sicuramente la CMR lo strumento migliore per quantificare e caratterizzare l'evento ischemico avvenuto.

Il dato rilevato tramite CMR mostrerà una correlazione con quanto mostrato dai valori di hs-cTn.

Attraverso uno studio condotto su pazienti con STEMI sottoposti a CMR, si è osservata la correlazione tra i valori di hs-cTn e le dimensioni del danno ischemico rilevato tramite la risonanza magnetica cardiaca⁴⁹.

Questo nella pratica clinica risulta essere molto importante poiché con i valori della hs-cTn è possibile avere un'approssimazione delle dimensioni dell'infarto miocardico prima e dopo riperfusione, anche in assenza di dati di CMR (non sempre disponibili a causa del limitato accesso a tale metodica).

SCOPO DELLO STUDIO

L'infarto miocardico acuto risulta essere quindi una condizione frequente nella popolazione; nonostante il miglioramento della capacità diagnostica e delle strategie terapeutiche, persiste un elevato tasso di mortalità e disabilità conseguente a tale evento. L'insorgenza di complicanze infettive non è rara nei pazienti con IMA: le infezioni peggiorano ulteriormente la prognosi di questi pazienti e il loro precoce riconoscimento è fondamentale in un setting clinico di elevata fragilità. I marcatori di flogosi sono frequentemente utilizzati per identificare precocemente l'insorgenza di una complicanza infettiva, soprattutto in caso di manifestazioni cliniche sfumate e non dirimenti. L'elevazione degli indici di flogosi è però un fenomeno frequentemente descritto nei pazienti con IMA; ciò è dovuto alla stretta correlazione fisiopatologica tra l'evento ischemico e la cascata infiammatoria. L'attivazione del sistema immunitario è un elemento chiave nel processo che induce alla destabilizzazione della placca e quindi precede l'evento ischemico. La morte miocardiocitaria, inoltre, determina una ulteriore cascata infiammatoria legata alla risposta dell'organismo al tessuto necrotico.

In un paziente con IMA, stabilire se una elevazione degli indici di flogosi è dovuta all'evento ischemico di per sé o se è invece da attribuirsi ad una infezione incipiente può essere complesso. Se la cinetica di un marcatore flogistico è strettamente correlata con l'entità della necrosi miocardiocitaria, ciò lascia presupporre che l'alterazione del marcatore dipende dalla necrosi. Qualora la cinetica del marcatore e l'entità del tessuto necrotico fossero invece due variabili con andamento indipendente, è più probabile e che tra i due fenomeni non sussista un rapporto di causalità

Il nostro studio ha quindi come scopo quello di valutare 1. Se nei pazienti con STEMI vi sia un aumento dei marcatori di flogosi, nello specifico conta leucocitaria, PCR, IL-6, PCT e PSP 2. Quale sia la variazione temporale dei livelli dei suddetti marcatori rispetto all'evento ischemico e 3. Se vi sia una correlazione tra l'entità della lesione miocardica valutata tramite l'uso CMR e i marcatori stessi.

MATERIALI E METODI

Popolazione e disegno dello studio

Lo studio, disegnato come una *proof-of-concept* basata su una *case-series* di pazienti reclutati in maniera prospettica, è stato condotto in un centro di riferimento terziario (Azienda Ospedale Università Padova) da Febbraio 2019 ad Aprile 2019. Sono stati arruolati pazienti adulti (>18 anni) con diagnosi di STEMI provenienti dal Pronto Soccorso o o direttamente dal territorio, secondo protocollo regionale SUBITO.

La diagnosi di STEMI è stata formulata in base alla IV definizione universale di infarto miocardico. I pazienti sono stati sottoposti a screening al momento della presentazione per segni clinici e sintomi di infezione concomitante e per altri criteri di esclusione.

I campioni di sangue prelevati per la valutazione clinica di hs-cTnI e per la misurazione di conta leucocitaria, PCR, PCT, IL-6 e PSP sono stati eseguito in un tempo di 0, 6h, 12h, 24h, 48 h e 72h.

Tutti i pazienti sono stati sottoposti CMR entro i 10 giorni dell'evento indice.

I criteri di esclusione sono stati i seguenti:

- La velocità di filtrazione glomerulare stimata (eGFR) < 60 ml/min;
- Evidenza clinica di infezioni acute o croniche al momento del ricovero nella nostra CICU (definita come presenza di temperatura corporea > 37,5 °C, dolori muscolari, mal di testa, tosse, disuria, sintomi gastro-intestinali);
- Terapia antibiotica in corso;
- Malattia reumatologica, come l'artrite reumatoide, il lupus eritematoso sistemico ecc.
- Neoplasia attiva;
- Recente intervento chirurgico nell'ultimo mese prima del ricovero;
- Controindicazioni assolute alla risonanza magnetica cardiaca.

Raccolta dei dati

Sono stati raccolti dati anagrafici ed anamnestici quali età, sesso, presenza di noti fattori di rischio cardiovascolare (familiarità, ipertensione arteriosa, dislipidemia, diabete, fumo, pregressi eventi cardiovascolari o ischemici, iperuricemia, vasculopatia periferica, insufficienza renale cronica). I dati raccolti includevano anche la presentazione clinica e il tempo di insorgenza dei sintomi.

Sono state registrate informazioni relative all'ECG come la posizione dell'elevazione della ST iniziale a 12 derivazioni. Inoltre, sono state tabulate le informazioni riguardanti la lesione *culprit* e l'estensione della malattia coronarica all'angiografia (malattia multivasale vs malattia a singolo vaso). È stata registrata la frazione di eiezione ventricolare sinistra riportata nel primo ecocardiogramma transtoracico disponibile.

Sono stati raccolti i dati relativi ad esami ematochimici a tempo 0, 6 ore, 12 ore, 24 ore, 48 ore e 72 ore.

Infine, per quanto riguarda la CMR sono stati raccolti i dati sul volume diastolico ventricolare sinistro (LV EDV), frazione di eiezione ventricolare sinistra (LV EF), massa del ventricolo sinistro, volume diastolico ventricolare destro (RV EDV), frazione di eiezione del ventricolo destro (RV EF), edema del ventricolo sinistro, quantificazione delle *late gadolinium enhancement* biventricolare, quantificazione della *dark zone* ed infine presenza di trombi nel ventricolo sinistro.

Analisi statistica

Le variabili continue sono espresse come mediana e range interquartile (*interquartile range* - IQR); le variabili nominali sono espresse come frequenza e percentuale. La correlazione tra variabili continue è stata valutata tramite coefficiente di correlazione per ranghi di Spearman. È stata considerata significativa una $p < 0,05$. Le analisi sono state eseguite utilizzando il software IBM SPSS Statistics Versione 27.

RISULTATI

Durante il periodo di studio sono stati arruolati 13 pazienti di cui 12 maschi (92.3%) e 1 femmina (7.7%) e con età mediana di 61 anni (IQR 49.5, 74.5).

L'analisi dei principali fattori di rischio cardiovascolari ha evidenziato la presenza di coronaropatia nel 7.7% dei casi, ipertensione arteriosa nel 61.5% dei casi, dislipidemia nel 53.8% dei casi, diabete mellito nel 7.7% dei casi, obesità nel 40.8% dei casi e fumo nel 76.9% dei casi. Nessun paziente presentava storia di insufficienza renale cronica e di vasculopatia periferica, mentre il 7.7% presentava iperuricemia (**Tabella 1**)

Per quanto riguarda la presentazione clinica dei 13 pazienti: il 100% riferiva dolore toracico, la dispnea era presente nel 7.7% dei casi, la sudorazione algida nel 53.8 % dei casi e nausea e vomito nel 23% dei casi. **Tabella 1**

In questi 13 pazienti si osserva un *angor to baloon* nel 76.9% dei casi con tempo inferiore a 3 ore, nel 15.3% dei casi con un tempo compreso tra 3-6 ore, nel 7.7% dei casi in un tempo compreso tra 6-12 ore e in nessun paziente in un tempo superiore a 12 ore.

Tutti i 13 pazienti sono stati sottoposti ad ecocardiografia per una valutazione della frazione di eiezione del ventricolo sinistro (LVEF) in cui si è riscontrato che nel 46.1% la LVEF era superiore al 50%, nel 38.4 % dei casi era compresa tra il 40-50 %, nel 15.3% dei casi era compresa tra il 30-40%. In nessun paziente è stato osservato una LVEF inferiore al 30%.

Inoltre, tutti i pazienti sono stati sottoposti ad uno studio coronografico urgente e nella seduta è stata eseguita una rivascolarizzazione percutanea con stent. In ogni paziente è stato valutato il vaso *culprit*: nel 46.1% dei casi il vaso identificato è stata l'arteria discendente anteriore, nel 38.4% era l'arteria circonflessa e nel 15.3% la coronaria destra. Infine, è stata riscontrata una coronaropatia ostruttiva multivasale nel 76.9% dei casi.

I 13 pazienti presi in esami nello studio sono tutti stati sottoposti a CMR. I dati relativi ai parametri valutati sono descritti nella **Tabella 1**.

Tabella 1 Dati anamnestici, clinici, tecniche diagnostiche e imaging

Sesso, n (%)	
Maschi	12 (92.3)
Femmine	1 (7.7)
Età, (anni), mediana (IQR)	
61.0 (49.5, 74.5)	
Comorbidità, n (%)	
Coronaropatia	1 (7.7)
Ipertensione	8 (61.5)
Dislipidemia	7 (53.8)
Diabete mellito	1 (7.7)
Obesità	4 (30.8)
Fumo	10 (76.9)
Insufficienza renale cronica	0 (0)
Iperuricemia	1 (7.7)
Vasculopatia periferica	0 (0)
Presentazione clinica, n (%)	
Dolore toracico	13 (100)
Dispnea	1(7.7)
Sudorazione algida	7(53.8)
Nausea/vomito	3 (23.0)
<i>Angor to baloon</i>	
<3 ore	10 (76.9)
3-6 ore	2 (15.3)
6-12 ore	1 (7.7)
>12 ore	0 (0)
Frazione di eiezione del ventricolo sinistro (LVEF, valutazione ecocardiografica) n (%)	
>50%	6 (46.1)
40-50%	5 (38.4)
30-40%	2 (15.3)
<30%	0 (0)
Riscontri coronarografici	
<i>Vaso culprit</i>	
Discendente anteriore	6 (46.1)
Circonflessa	5 (38.4)
Destra	2 (15.3)

Coronaropatia ostruttiva multivasale n (%)	10 (76.9)
Risonanza magnetica cardiaca	
Volume telediastolico ventricolo sinistro (LV EDV, ml/mq), mediana (IQR)	88.0 (77.5, 107.0)
Frazione di eiezione del ventricolo sinistro (LVEF, %)	45.0 (38.0, 50.0)
Massa del ventricolo sinistro (LV mass, g/mq), mediana (IQR)	72.0(63.5, 85.5)
Volume telediastolico ventricolo destro (RV EDV, ml/mq), mediana (IQR)	74.0 (60.5, 89.0)
Frazione di eiezione del ventricolo destro (RVEF, %), mediana (IQR)	55 (51, 64)
Edema ventricolare sinistro (g), mediana (IQR)	31.0 (19.0, 70.0)
<i>Late gadolinium enhancement</i> (LV LGE, g), mediana (IQR)	29.0 (10.5, 58.0)
<i>Dark zone</i> (DZ, g), mediana (IQR)	3.0 (0.50, 9.0)
LGE + DZ (g), mediana (IQR)	36.0 (11.5, 66.0)

Nei pazienti sono stati monitorati i valori di hs-cTn, conta leucocitaria, IL-6, PCR, PCT e PSP nell'arco delle 72 ore successive all'evento. I valori ematochimici presenti nella **Tabella 2** distribuiti per i diversi time-point sono riportati attraverso mediana con relativo IQR.

Tabella 2 Time-point esami ematochimici

	0	6 ore	12 ore	24 ore	48 ore	72 ore	Valore di picco
Troponina I ad alta sensibilità (ng/L)	74.0 (16.5, 14.9)	68359.0 (21266.2, 220675.0)	85172.0 (26653.0, 114574.5)	40054.0 (20298.0, 70020.0)	20857.5 (5085.5, 26755.0)	16883.0 (11287.0, 19348.0)	85172.0 (27173.0, 191600.0)
Conta leucocitaria (cellule*10 ⁶ /uL)	13.6. (10.1, 14.9)	11.2 (10.2, 14.4)	11.6 (9.1, 13.8)	9.2 (7.6, 11.1)	8.2 (6.8, 9.6)	8.4 (7.2, 9.3)	13.6 (11.1, 15.2)
Interleuchina 6 (ng/L)	9.6 (4.7, 18.1)	9.3 (6.6, 17.2)	10.3 (7.1 025.9)	18.7 (10.2,25.8)	8.5 (4.0, 19.2)	4.6 (4.2, 20.5)	19.0 (10.2, 40.7)
Proteina C Reattiva (mg/L)	3.4 (2.9, 5.6)	3.7 (2.9,11.3)	10.0 (4.5, 25.0)	17.0 (11.5, 34.0)	28.5 (20.0, 38.2)	18.0 (17.0, 21.0)	31.0 (19.0, 45.5)
Procalcitonina (ug/L)	0.027 (0.023, 0.044)	0.04 (0.02, 0.12)	0.05 (0.03, 0.18)	0.03 (0.02, 0.09)	0.029 (0.02, 0.06)	0.04 (0.02, 0.05)	0.04 (0.03, 0.16)
Presepsina (ng/L)	367.0 (312.0, 621.0)	649.0 (573.0, 861.5)	527.5 (311.2, 738.2)	368.0 (234.0, 616.5)	373.0 (236.0, 479.0)	356.0 (212.0, 408.0)	711.0 (598.5, 953.5)

I valori dei suddetti biomarcatori sono stati quindi confrontati con l'entità dell'ischemia miocardica misurata come somma dei grammi di miocardio con LGE e DZ. La correlazione tramite valutata tramite coefficiente di correlazione per ranghi di Spearman nei vari time points (**Tabella 3**) ha mostrato che a tempo 0, l'unico parametro a correlare con l'entità dell'evento ischemico è la conta leucocitaria ($p=0.019$) (**Figura 5**);

Anche a 6 e 24 ore, LGE + DZ correla con la conta leucocitaria ($p=0.023$ e 0.021 rispettivamente). A 48 ore si perde la correlazione tra LGE + DZ e conta leucocitaria (**Figura 6**) ma si osserva una correlazione tra LGE + DZ e IL-6 ($p<0.001$) e tra LGE + DZ e PCR ($p=0.023$) (**Figure 6,7 e 8**).

Figura 5 Correlazione LGE+DZ con conta leucocitaria a 6 ore.

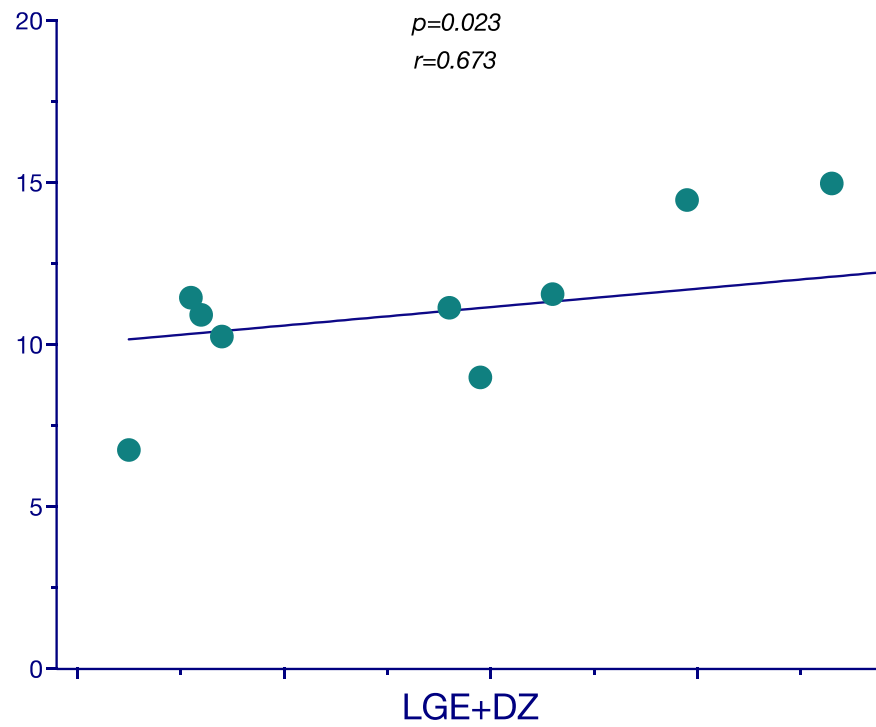


Figura 6 Correlazione LGE+DZ con la conta leucocitaria a 48 ore

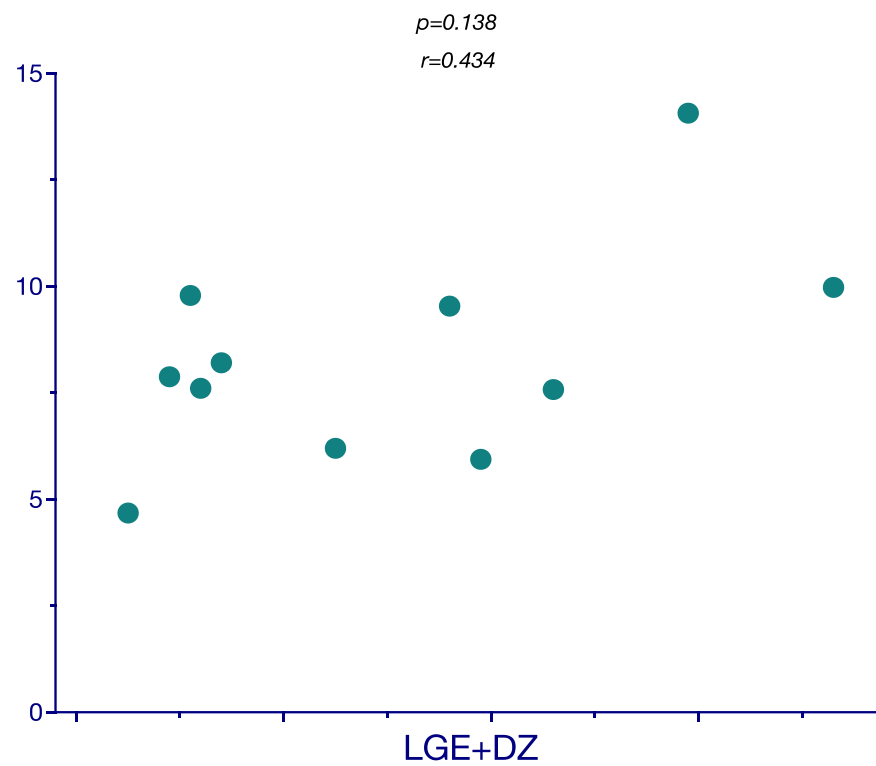


Figura 7 Correlazione LGE+DZ a 6 ore con IL-6 e PCR

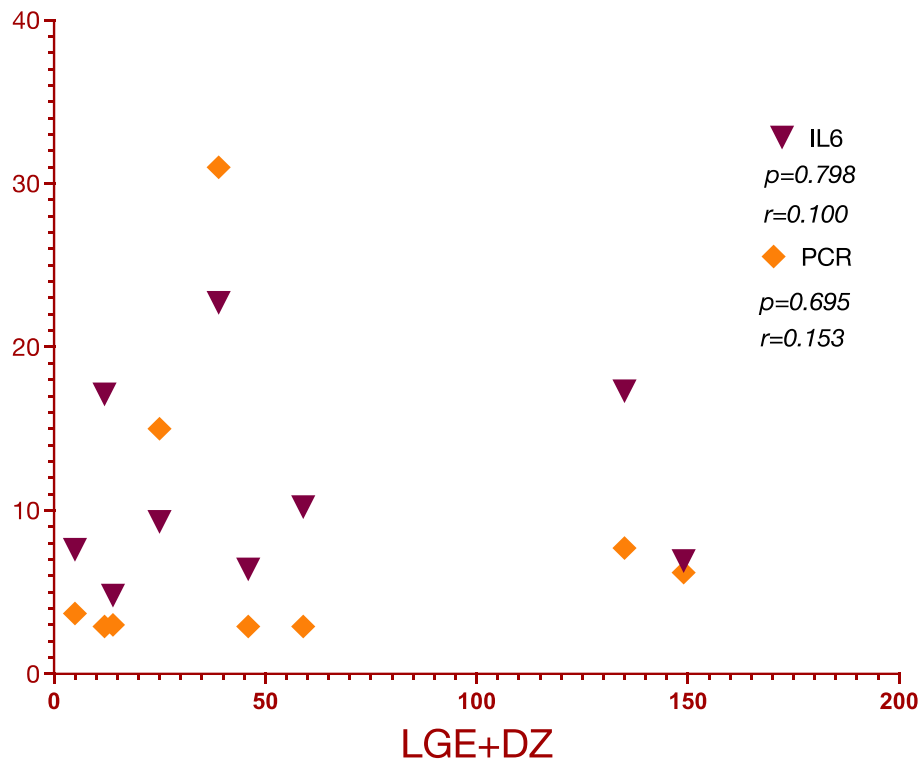
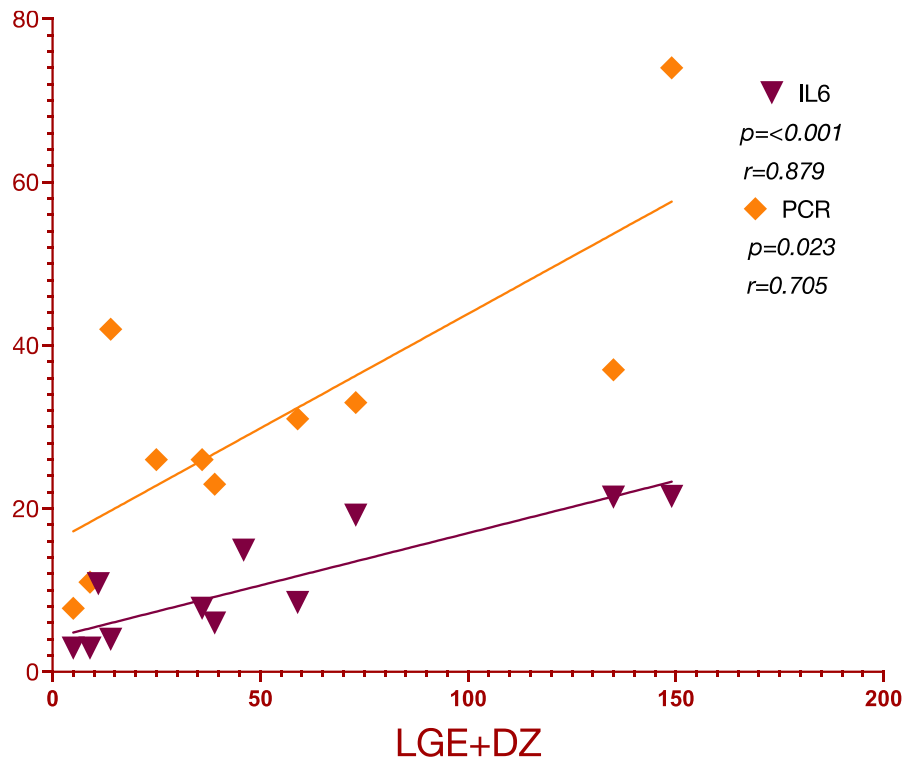


Figura 8 Correlazione LGE+DZ a 48 con IL-6 e PCR



Se si osservano i valori di picco di ogni biomarcatore registrati durante i vari time points, si osserva una correlazione tra LGE + DZ e hs-cTn ($p=0.001$), conta leucocitaria ($p=0.021$), IL-6 ($p=0.027$) e PCR ($p=0.006$).

In nessuno dei time points si osserva una correlazione tra i valori di PCT o PSP e i valori di LGE + DZ (**Figura 9 e 10**).

Figura 9 Correlazione LGE+DZ a 6 ore con PCT e presepsina

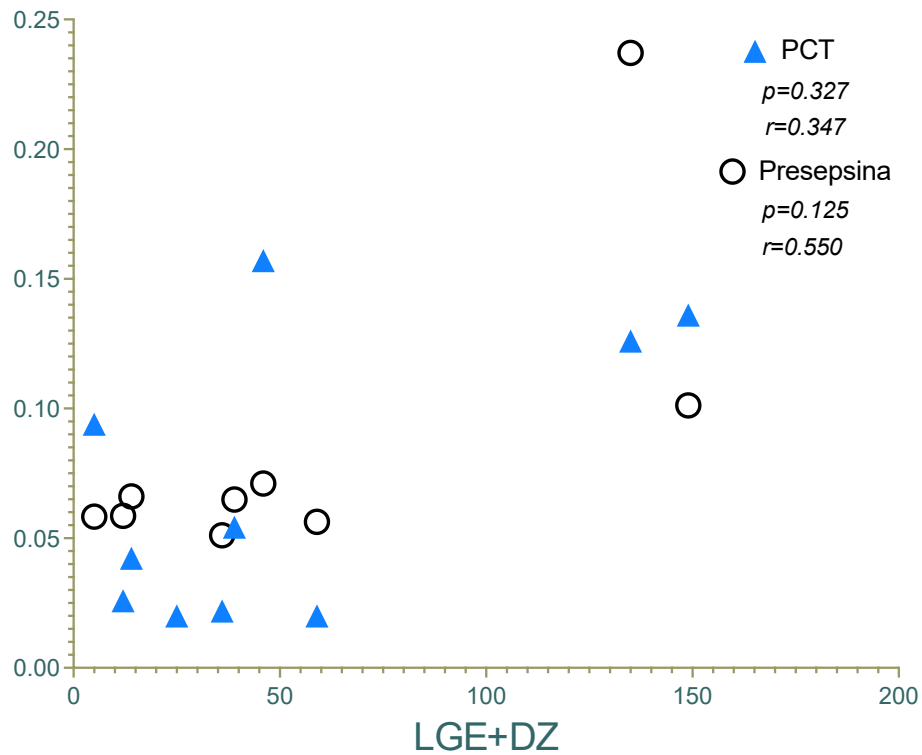


Figura 10 Correlazione LGE+DZ a 48 ore con PCT e presepsina

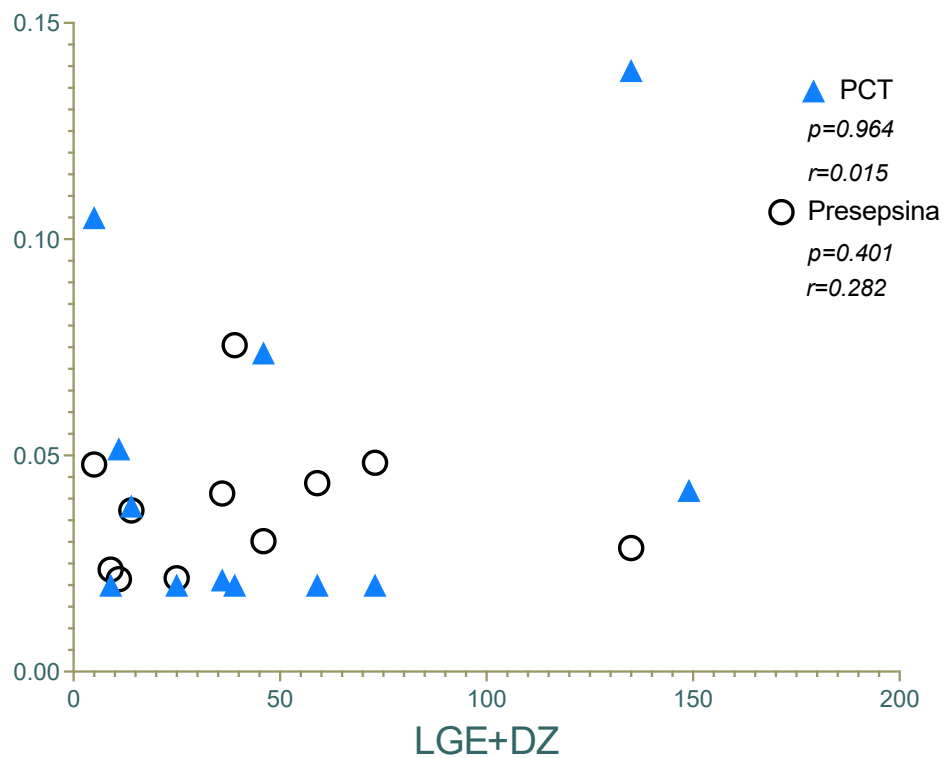
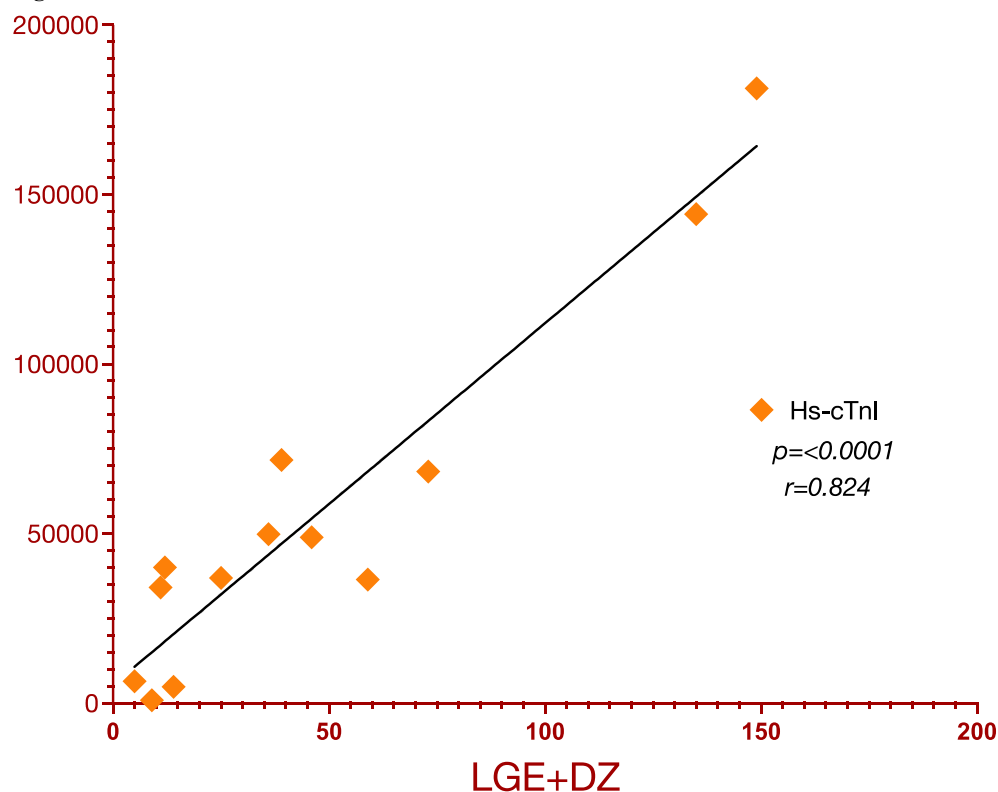


Tabella 3 Correlazione dei LGE+DZ (Coefficiente di Spearman) con i parametri ematochimici nei vari time-point

	0	6 ore	12 ore	24 ore	48 ore	72 ore	Valore di picco
Troponina I ad alta sensibilità (ng/L)	p=0.668 r=0.132	p=0.020 r=0.657	p=0.002 r=0.769	p=0.001 r=0.824	p=0.003 r=0.783	p=0.032 r=0.645	p=0.001 r=0.824
Conta leucocitaria (cellule*10 ⁶ /uL)	p=0.019 r=0.637	p=0.023 r=0.673	p=0.056 r=0.591	p=0.021 r=0.632	p=0.138 r=0.434	p=0.649 r=0.147	p=0.021 r=0.632
Interleuchina 6 (ng/L)	p=0.759 r=0.105	p=0.798 r=0.100	p=0.138 r=0.503	p=0.058 r=0.538	p=<0.001 r=0.879	p=0.269 r=0.616	p=0.027 r=0.610
Proteina C Reattiva (mg/L)	p=0.301 r=0.343	p=0.695 r=0.153	p=0.831 r=0.083	p=0.464 r=0.223	p=0.023 r=0.705	p=0.474 r=0.327	p=0.006 r=0.714
Procalcitonina (ug/L)	p=0.427 r=0.254	p=0.327 r=0.347	p=0.220 r=0.426	p=0.802 r=0.077	p=0.964 r=0.015	p=0.399 r=0.347	p=0.266 r=0.333
Presepsina (ng/L)	p=0.729 r=0.118	p=0.125 r=0.550	p=0.060 r=0.612	p=0.275 r=0.327	p=0.401 r=0.282	p=0.326 r=0.327	p=0.078 r=0.505

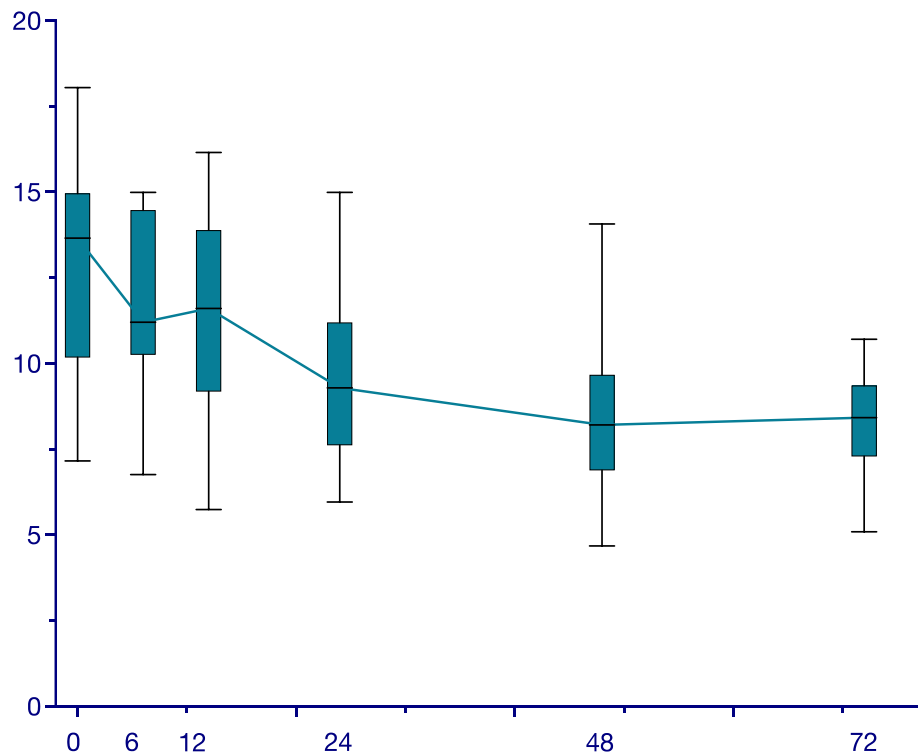
I valori di hs-cTn correlano con l'entità dell'evento ischemico valutata tramite CMR in tutti i time-points fuorchè al tempo 0. La massima correlazione tra hs-cTn e i valori di LGE+DZ a 24 ore dall'evento, come riportato dai coefficienti di correlazione nella **Tabella 3** e come rappresentato nella **Figura 11**

Figura 11 Correlazione LGE+DZ con hs-cTn a 24 ore.



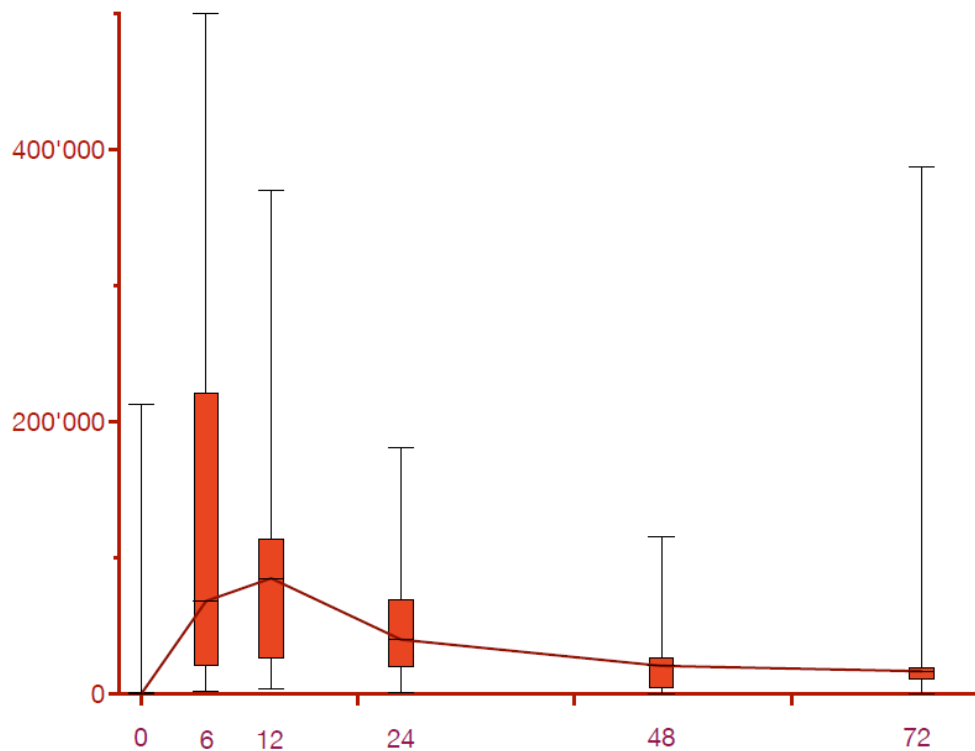
Per quanto riguarda l'andamento temporale dei valori presi in esami nei vari time-points, possiamo osservare come la conta leucocitaria presenti un picco più precoce rispetto a tutti gli altri. Si osserva che il picco è al tempo 0, per poi stabilizzarsi dopo 48 e 72 ore (**Figura 12**)

Figura 12 Trend dei valori di conta leucocitaria nei time-points 0, 6, 12, 24 48 e 72 ore.



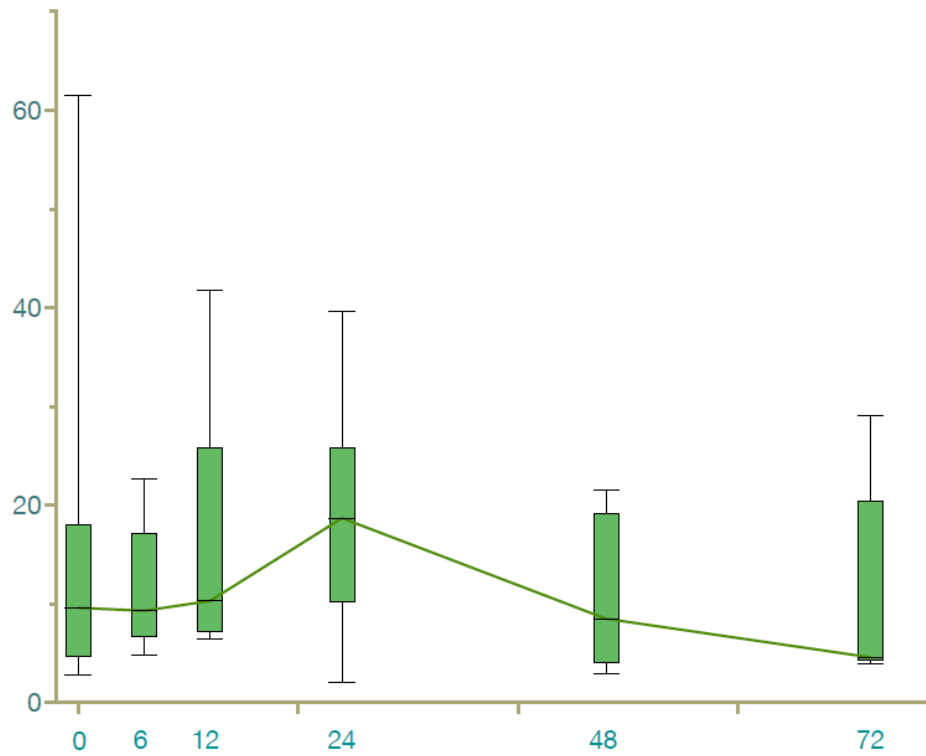
La hs-cTn presenta un andamento crescente con un picco a 12 ore dall'evento preso in esame per poi decrescere e stabilizzarsi dopo 72 ore (**Figura 13**).

Figura 13 Trend dei valori di hs-cTn nei time-points 0, 6, 12, 24 48 e 72 ore.



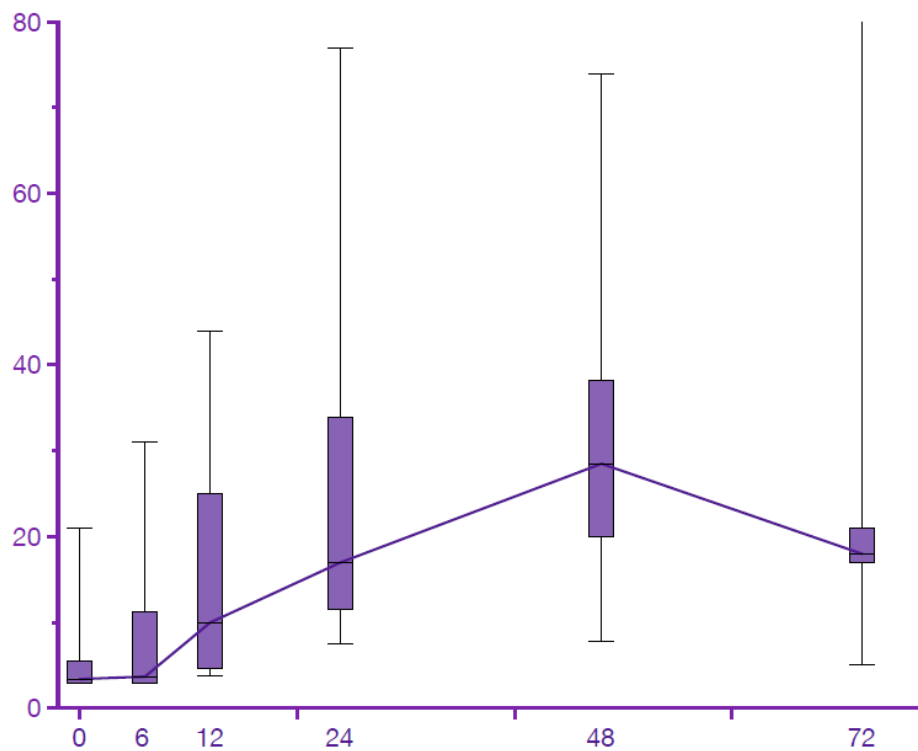
I parametri ematochimici presi in esame durante l'evento che presentano andamento opposto rispetto alla hs-cTn e conta leucocitaria sono IL-6 e PCR. Infatti, come si osserva dalla **Figura 14**, IL-6 cresce lentamente per giungere al picco dopo 24 ore per poi decrescere nuovamente.

Figura 14 Trend dei valori di IL-6 nei time-points 0, 6, 12, 24 48 e 72 ore.



Anche la PCR presenta un andamento simile all'IL-6; come osserva dalla **Figura 15**, aumenta anche questa lentamente con un picco dopo 48 ore per poi decrescere a 72 ore.

Figura 15 Trend dei valori di PCR nei time-points 0, 6, 12, 24 48 e 72 ore.



Per quanto riguarda i valori di PCT e presepsina, come si vede dalle **Figura 16 e 17** questi mostrano un rialzo nelle fasi precoci ma rimanendo nel range di normalità.

Figura 16 Trend dei valori di PCT nei time-points 0, 6, 12, 24 48 e 72 ore.

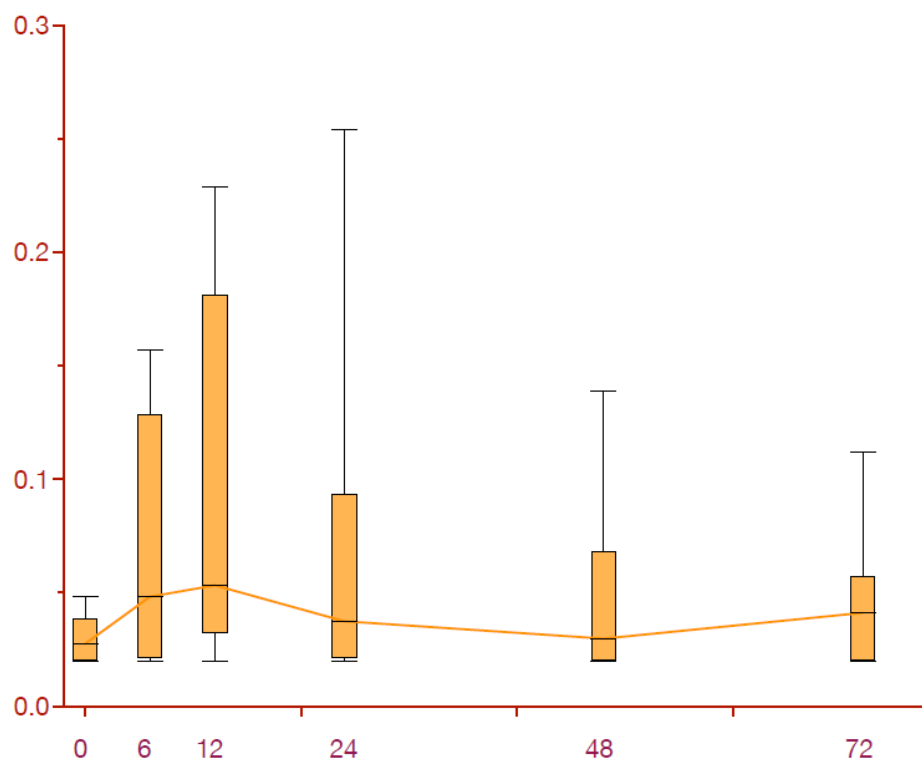
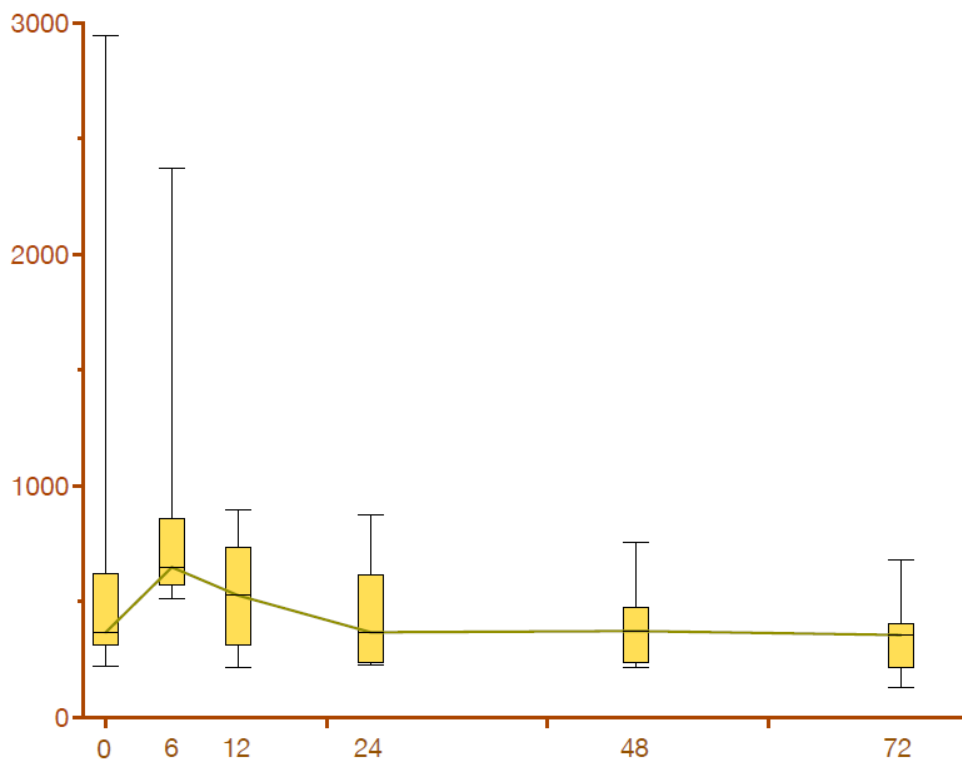


Figura 17 Trend dei valori di PSP nei time-points 0, 6, 12, 24 48 e 72 ore.



DISCUSSIONE

L'infarto miocardico è definito come la conseguenza di una prolungata ischemia delle cellule miocardiche che ne provoca la morte. L'ischemia provoca un'alterazione dei biomarcatori di danno miocardico; tra questi la cTn è stata identificata come marcatore chiave identificare la necrosi miocardiocitaria e definirne l'entità.

L'IMA risulta essere una delle cause principali di morte in tutto il mondo e pertanto una migliore definizione delle strategie terapeutiche atte ad affrontarne le conseguenze cliniche e le complicanze costituisce una sfida sempre attuale.

Esistono vari tipi di infarto miocardico; se l'evento è causato dalla rottura, ulcerazione, fissurazione o erosione della placca aterosclerotica coronarica, l'infarto viene definito T1MI. In questo scenario, la destabilizzazione della placca provoca una riduzione del flusso sanguigno miocardico od una embolizzazione ed è questa la causa della ridotta ossigenazione tissutale e quindi della necrosi miocardica. Differente è il meccanismo alla base del T2MI nel quale si instaura una condizione di squilibrio tra apporto e richiesta di ossigeno; ciò può avvenire nel contesto di eventi patologici che richiedano un eccessivo lavoro cardiaco, in presenza o meno di una cronica riduzione della riserva coronarica. Nell'infarto miocardico di tipo 3 si osserva l'estrema conseguenza dell'ischemia cardiaca, ovvero la morte improvvisa. Nei tipi 4 e 5, l'evento è correlato invece a complicanze su stent coronarici o bypass aorto coronarici.

La fisiopatologia dei vari tipi di infarto miocardico, ma soprattutto del T1MI, è correlata ad un'attivazione della cascata flogistica perché a livello della placca aterosclerotica detta ateroma vi è una ricca infiltrazione di lipidi, cellule detritiche e macrofagi. Tutto ciò provocherà l'attivazione della componente infiammatoria con produzione di citochine infiammatorie come IL-6 e PCR.

Una attivazione della cascata infiammatoria può però verificarsi nei pazienti affetti da infarto miocardico anche come conseguenza di un altro fenomeno. I pazienti con IMA sono sempre più spesso fragili, pluricomorbidi e soggetti a complicanze extra-cardiache dell'ospedalizzazione. Tra queste, risultano sempre più frequenti le complicanze infettive. L'insorgenza di una sovrainfezione, talora come complicanza diretta della procedura di rivascolarizzazione coronarica, costituisce un evento dalle conseguenze potenzialmente fatali. È fondamentale saper individuare precocemente tale evenienza per poter instaurare un trattamento tempestivo. La complessità del paziente con IMA è però causa anche di una eterogeneità di manifestazioni cliniche: l'insorgenza di un'infezione può quindi manifestarsi con segni e sintomi sfumati, non univoci. Il rilievo di una alterazione bioumorale di indici di flogosi è quindi spesso il campanello d'allarme al quale il clinico fa affidamento per instaurare una terapia antibiotica. Risulta quindi chiaro il rischio che

trattamenti antibiotici inappropriati vengano prescritti sulla base di un'elevazione dei marcatori di infiammazione che, nel paziente con infarto miocardico, sono alterati a causa dell'evento ischemico di per sé.

Per poter stabilire se l'infarto miocardico stesso sia la causa di una elevazione di marcatori di flogosi, sarebbe utile definire la correlazione che sussiste tra l'entità dell'evento ischemico e l'aumento di differenti biomarker di infiammazione.

La valutazione dell'entità dell'evento ischemico può essere effettuata con varie metodiche ma probabilmente la più performante tra queste è la risonanza magnetica cardiaca (CMR).

Per indagare la potenziale correlazione tra entità dell'evento ischemico ed aumento degli indici di flogosi abbiamo eseguito un'analisi prospettica su 13 pazienti con STEMI i quali sono stati sottoposti a CMR per valutare l'estensione della necrosi miocardica tramite LGE e dark zone; in tempi successivi (0, 6, 12, 24, 48 e 72 ore) sono stati raccolti campioni ematici sui quali sono stati dosati differenti marcatori di infiammazione (conta leucocitaria, IL-6, PCR, PCT e presepsina). È stata inoltre effettuata negli stessi time-points una valutazione bioumorale dell'estensione della necrosi miocardica tramite dosaggio di hs-cTn.

Da tale studio sono stati esclusi i pazienti che presentavano una componente flogistica cronica ed elementi anamnestici, clinici e laboratoristici che indicassero un evento infettivo in atto.

Si è messa in correlazione la somma di LGE e DZ con i parametri quali hs-cTn, conta leucocitaria, IL-6, PCR, PCT e presepsina nei vari time-point a 0, 6 ore, 12 ore, 48 ore e 72 ore.

Dalla nostra analisi è emerso che è presente una stretta correlazione tra LGE+DZ con i biomarker di danno, ovvero l'hs-cTn, dopo 6 ore dall'evento ischemico fino alle 72 ore. Tale dato è coerente con la letteratura e dimostra la stretta correlazione tra la valutazione bioumorale e di imaging dell'estensione dell'evento ischemico⁴⁹.

Analizzando i differenti marcatori di infiammazione, si osserva un trend diverso per ognuno. I globuli bianchi presentano un picco corrispondente all'evento ischemico (tempo 0) per poi mostrare un progressivo decremento. A tempo 0 il loro valore correla con l'entità dell'evento ischemico definito da LGE+DZ. Tale correlazione va a ridursi nel tempo, fino a scomparire nei time points più distanti dall'evento. Ciò suggerisce *in primis* che l'aumento dei globuli bianchi possa essere da imputarsi all'evento causale che ha condotto all'infarto miocardico, piuttosto che ad una risposta dell'organismo nei confronti del materiale necrotico generatosi a seguito dell'ischemia. Inoltre è di rilevanza clinica il fatto che un aumento della conta leucocitaria all'ingresso in reparto non debba indurre nell'immediato a sospettare un evento infettivo. Qualora invece il trend si mostrasse

inverso, con un progressivo aumento dei globuli bianchi dopo 48-72 ore dall'evento indice, sarebbe improbabile imputarlo all'infarto di per sé. Un tale riscontro dovrebbe indurre a sospettare una sovra infezione incipiente.

Andando a valutare IL-6 e PCR, si osserva come entrambe si dimostrino sostanzialmente nei limiti di norma all'ingresso, per poi mostrare un progressivo aumento nelle 24-48 ore successive all'evento. IL-6 presenta un picco più precoce, seguito al time point 48 ore dal picco della PCR. Ciò non è sorprendente in quanto è proprio l'IL-6 uno dei mediatori che determina l'aumento della PCR⁵⁰. Anche in questo caso, così come per i globuli bianchi, è probabile che sia l'evento in sé ad aver generato tale alterazione in quanto entrambe i marcatori presentano una cinetica piuttosto lenta^{51,52}. L'aumento a 48 ore della PCR è probabile che sia dovuto alla cascata fisiopatologica dell'evento indice.

Di rilievo è invece l'assenza di una stretta correlazione tra LGE+DZ e i restanti marcatori, ovvero PCT e PSP, in nessuno dei time-points presi in esame.

Ciò ci induce a pensare che questi ultimi siano gli unici che possano fornire un dato utile nel caso si voglia andare alla ricerca di un evento infettivo precoce. Un aumento di PCT o PSP in tutti i time points, soprattutto con valori significativamente al di sopra del limite di norma, non può essere ricondotto all'infarto miocardico. Un tale rilievo dovrebbe suggerire lo sviluppo di un evento infettivo e indicherebbe la necessità di una terapia antibiotica.

Certamente il nostro studio presenta delle limitazioni che impediscono una immediata generalizzazione dei risultati ottenuti. Trattandosi di un *proof-of-concept* con una popolazione estremamente ridotta, la potenza statistica e le analisi effettuate sono molto limitate e devono essere interpretate come un punto di partenza per studi futuri. Inoltre, trattandosi di una *case series* di pazienti non affetti da complicanze infettive e non di uno studio caso-controllo, non si può affermare che tali marcatori siano univocamente in grado di discernere la presenza di un'infezione nei pazienti con IMA. I nostri dati suggeriscono una stretta correlazione tra entità evento ischemico (valutato tramite metodica estremamente affidabile) e cinetica di aumento degli indici di flogosi. Quale che sia il trend in un paziente con concomitante infezione dovrà essere oggetto di studi futuri.

CONCLUSIONE

In conclusione, possiamo affermare che dallo studio è emerso che l'estensione della necrosi valutata tramite CMR correla con i biomarcatori di danno cardiaco, e per quelli di flogosi, correla con conta leucocitaria, IL6 e PCR; in nessun time-point è stata osservata una correlazione tra entità dell'ischemia miocardica e valori di PCT o presepsina. L'andamento dei valori nei time points presi in esame, inoltre mette in luce che il loro aumento sia probabilmente da imputarsi all'evento causale dell'ischemia miocardica.

L'assenza di correlazione tra l'estensione dell'infarto miocardico e i valori di PCT e PSP suggerisce un loro potenziale utilizzo qualora si voglia verificare la presenza di un evento infettivo con IMA.

BIBLIOGRAFIA

1. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *Eur Heart J*. 2019;40(3):237-269. doi:10.1093/eurheartj/ehy462
2. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018). *Circulation*. 2018;138(20):e618-e651. doi:10.1161/CIR.0000000000000617
3. Ibanez B, James S, Agewall S, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2018;39(2):119-177. doi:10.1093/eurheartj/ehx393
4. Collet JP, Thiele H, Barbato E, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2021;42(14):1289-1367. doi:10.1093/eurheartj/ehaa575
5. Libby P, Pasterkamp G, Crea F, Jang IK. Reassessing the Mechanisms of Acute Coronary Syndromes. *Circ Res*. 2019;124(1):150-160. doi:10.1161/CIRCRESAHA.118.311098
6. Davì G, Patrono C. Platelet activation and atherothrombosis. *N Engl J Med*. 2007;357(24):2482-2494. doi:10.1056/NEJMra071014
7. Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2005;352(16):1685-1695. doi:10.1056/NEJMra043430
8. Quillard T, Franck G, Mawson T, Folco E, Libby P. Mechanisms of erosion of atherosclerotic plaques. *Curr Opin Lipidol*. 2017;28(5):434-441. doi:10.1097/MOL.0000000000000440
9. Sandoval Y, Jaffe AS. Type 2 Myocardial Infarction: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(14):1846-1860. doi:10.1016/j.jacc.2019.02.018
10. Baron T, Hambræus K, Sundström J, et al. Impact on Long-Term Mortality of Presence of Obstructive Coronary Artery Disease and Classification of Myocardial Infarction. *Am J Med*. 2016;129(4):398-406. doi:10.1016/j.amjmed.2015.11.035
11. Gaggin HK, Liu Y, Lyass A, et al. Incident Type 2 Myocardial Infarction in a Cohort of Patients Undergoing Coronary or Peripheral Arterial Angiography. *Circulation*. 2017;135(2):116-127. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.023052
12. Reichlin T, Twerenbold R, Reiter M, et al. Introduction of high-sensitivity troponin assays: impact on myocardial infarction incidence and prognosis. *Am J Med*. 2012;125(12):1205-1213.e1. doi:10.1016/j.amjmed.2012.07.015

13. Bonaca MP, Wiviott SD, Braunwald E, et al. American College of Cardiology/American Heart Association/European Society of Cardiology/World Heart Federation universal definition of myocardial infarction classification system and the risk of cardiovascular death: observations from the TRITON-TIMI 38 trial (Trial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition With Prasugrel-Thrombolysis in Myocardial Infarction 38). *Circulation*. 2012;125(4):577-583. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.041160
14. Jangaard N, Sarkisian L, Saaby L, et al. Incidence, Frequency, and Clinical Characteristics of Type 3 Myocardial Infarction in Clinical Practice. *Am J Med*. 2017;130(7):862.e9-862.e14. doi:10.1016/j.amjmed.2016.12.034
15. Maseri A. Inflammation in acute coronary syndromes. *Haematologica*. 2001;86(11 Suppl 2):1-2.
16. Ong SB, Hernández-Reséndiz S, Crespo-Avilan GE, et al. Inflammation following acute myocardial infarction: Multiple players, dynamic roles, and novel therapeutic opportunities. *Pharmacol Ther*. 2018;186:73-87. doi:10.1016/j.pharmthera.2018.01.001
17. Chung S, Song YB, Hahn JY, et al. Impact of white blood cell count on myocardial salvage, infarct size, and clinical outcomes in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction: a magnetic resonance imaging study. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2014;30(1):129-136. doi:10.1007/s10554-013-0303-x
18. Borrayo-Sánchez G, Pacheco-Bouthillier A, Mendoza-Valdez L, Isordia-Salas I, Argüero-Sánchez R, Careaga Reyna G. Prognostic value of serum levels of interleukin-6 in patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction. *Cir Cir*. 2010;78(1):25-30.
19. Frangogiannis NG. The inflammatory response in myocardial injury, repair, and remodelling. *Nat Rev Cardiol*. 2014;11(5):255-265. doi:10.1038/nrcardio.2014.28
20. Seropian IM, Sonnino C, Van Tassell BW, Biasucci LM, Abbate A. Inflammatory markers in ST-elevation acute myocardial infarction. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2016;5(4):382-395. doi:10.1177/2048872615568965
21. Kafkas N, Venetsanou K, Patsilinos S, et al. Procalcitonin in acute myocardial infarction. *Acute Card Care*. 2008;10(1):30-36. doi:10.1080/17482940701534800
22. Memar MY, Baghi HB. Presepsin: A promising biomarker for the detection of bacterial infections. *Biomed Pharmacother Biomedecine Pharmacother*. 2019;111:649-656. doi:10.1016/j.biopha.2018.12.124
23. Caglar FNT, Isiksacan N, Biyik I, Opan S, Cebe H, Akturk IF. Presepsin (sCD14-ST): could it be a novel marker for the diagnosis of ST elevation myocardial infarction? *Arch Med Sci Atheroscler Dis*. 2017;2(1):e3-e8. doi:10.5114/amsad.2017.66827

24. Vitkon-Barkay I, Lazarovitch T, Marchaim D, et al. Usefulness of Serum Procalcitonin as a Marker for Coexisting Infection in Patients With Acute Myocardial Infarction. *Am J Cardiol*. 2018;122(5):729-734. doi:10.1016/j.amjcard.2018.05.004
25. Yeh RW, Sidney S, Chandra M, Sorel M, Selby JV, Go AS. Population trends in the incidence and outcomes of acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2010;362(23):2155-2165. doi:10.1056/NEJMoa0908610
26. van Diepen S, Sligl WI, Washam JB, Gilchrist IC, Arora RC, Katz JN. Prevention of Critical Care Complications in the Coronary Intensive Care Unit: Protocols, Bundles, and Insights From Intensive Care Studies. *Can J Cardiol*. 2017;33(1):101-109. doi:10.1016/j.cjca.2016.06.011
27. Kaufmann BA, Kaiser C, Pfisterer ME, Bonetti PO. Coronary stent infection: a rare but severe complication of percutaneous coronary intervention. *Swiss Med Wkly*. 2005;135(33-34):483-487. doi:2005/33/smw-11142
28. Shea KW, Schwartz RK, Gambino AT, Marzo KP, Cunha BA. Bacteremia associated with percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Cathet Cardiovasc Diagn*. 1995;36(1):5-9; discussion 10. doi:10.1002/ccd.1810360103
29. Lee MS, Canan T, Perlowski A, Bhatia R, Jurewitz D, Tobis JM. Causes of death in patients undergoing percutaneous coronary intervention with drug-eluting stents in a real-world setting. *J Invasive Cardiol*. 2009;21(9):441-445.
30. Truffa AAM, Granger CB, White KR, et al. Serious infection after acute myocardial infarction: incidence, clinical features, and outcomes. *JACC Cardiovasc Interv*. 2012;5(7):769-776. doi:10.1016/j.jcin.2012.03.018
31. Liu ES, Chiang CH, Hung WT, et al. Comparison of long-term mortality in patients with acute myocardial infarction associated with or without sepsis. *Int J Infect Dis IJID Off Publ Int Soc Infect Dis*. 2019;79:169-178. doi:10.1016/j.ijid.2018.11.021
32. Babuin L, Jaffe AS. Troponin: the biomarker of choice for the detection of cardiac injury. *CMAJ Can Med Assoc J J Assoc Medicale Can*. 2005;173(10):1191-1202. doi:10.1503/cmaj/051291
33. Parmacek MS, Solaro RJ. Biology of the troponin complex in cardiac myocytes. *Prog Cardiovasc Dis*. 2004;47(3):159-176. doi:10.1016/j.pcad.2004.07.003
34. Kobayashi T, Solaro RJ. Calcium, thin filaments, and the integrative biology of cardiac contractility. *Annu Rev Physiol*. 2005;67:39-67. doi:10.1146/annurev.physiol.67.040403.114025
35. Garg P, Morris P, Fazlanie AL, et al. Cardiac biomarkers of acute coronary syndrome: from history to high-sensitivity cardiac troponin. *Intern Emerg Med*. 2017;12(2):147-155. doi:10.1007/s11739-017-1612-1

36. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018). *J Am Coll Cardiol.* 2018;72(18):2231-2264. doi:10.1016/j.jacc.2018.08.1038
37. Mair J, Lindahl B, Hammarsten O, et al. How is cardiac troponin released from injured myocardium? *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care.* 2018;7(6):553-560. doi:10.1177/2048872617748553
38. Middleton N, George K, Whyte G, Gaze D, Collinson P, Shave R. Cardiac troponin T release is stimulated by endurance exercise in healthy humans. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52(22):1813-1814. doi:10.1016/j.jacc.2008.03.069
39. Apple FS, Sandoval Y, Jaffe AS, Ordonez-Llanos J, IFCC Task Force on Clinical Applications of Cardiac Bio-Markers. Cardiac Troponin Assays: Guide to Understanding Analytical Characteristics and Their Impact on Clinical Care. *Clin Chem.* 2017;63(1):73-81. doi:10.1373/clinchem.2016.255109
40. Perazzolo Marra M, Lima JAC, Iliceto S. MRI in acute myocardial infarction. *Eur Heart J.* 2011;32(3):284-293. doi:10.1093/eurheartj/ehq409
41. Jellis C, Martin J, Narula J, Marwick TH. Assessment of nonischemic myocardial fibrosis. *J Am Coll Cardiol.* 2010;56(2):89-97. doi:10.1016/j.jacc.2010.02.047
42. Wu E, Judd RM, Vargas JD, Klocke FJ, Bonow RO, Kim RJ. Visualisation of presence, location, and transmural extent of healed Q-wave and non-Q-wave myocardial infarction. *Lancet Lond Engl.* 2001;357(9249):21-28. doi:10.1016/S0140-6736(00)03567-4
43. Mahrholdt H, Wagner A, Holly TA, et al. Reproducibility of chronic infarct size measurement by contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *Circulation.* 2002;106(18):2322-2327. doi:10.1161/01.cir.0000036368.63317.1c
44. Oshinski JN, Yang Z, Jones JR, Mata JF, French BA. Imaging time after Gd-DTPA injection is critical in using delayed enhancement to determine infarct size accurately with magnetic resonance imaging. *Circulation.* 2001;104(23):2838-2842. doi:10.1161/hc4801.100351
45. Saeed M, Lund G, Wendland MF, Bremerich J, Weinmann H, Higgins CB. Magnetic resonance characterization of the peri-infarction zone of reperfused myocardial infarction with necrosis-specific and extracellular nonspecific contrast media. *Circulation.* 2001;103(6):871-876. doi:10.1161/01.cir.103.6.871
46. Baks T, van Geuns RJ, Biagini E, et al. Effects of primary angioplasty for acute myocardial infarction on early and late infarct size and left ventricular wall characteristics. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47(1):40-44. doi:10.1016/j.jacc.2005.09.008
47. Larose E, Rodés-Cabau J, Pibarot P, et al. Predicting late myocardial recovery and outcomes in the early hours of ST-segment elevation myocardial infarction traditional

measures compared with microvascular obstruction, salvaged myocardium, and necrosis characteristics by cardiovascular magnetic resonance. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55(22):2459-2469. doi:10.1016/j.jacc.2010.02.033

48. Kim RJ, Albert TSE, Wible JH, et al. Performance of delayed-enhancement magnetic resonance imaging with gadoversetamide contrast for the detection and assessment of myocardial infarction: an international, multicenter, double-blinded, randomized trial. *Circulation.* 2008;117(5):629-637. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.723262

49. Vasile VC, Babuin L, Giannitsis E, Katus HA, Jaffe AS. Relationship of MRI-determined infarct size and cTnI measurements in patients with ST-elevation myocardial infarction. *Clin Chem.* 2008;54(3):617-619. doi:10.1373/clinchem.2007.095604

50. Ridker PM. C-reactive protein: eighty years from discovery to emergence as a major risk marker for cardiovascular disease. *Clin Chem.* 2009;55(2):209-215. doi:10.1373/clinchem.2008.119214

51. Reinhart K, Meisner M, Brunkhorst FM. Markers for sepsis diagnosis: what is useful? *Crit Care Clin.* 2006;22(3):503-519, ix-x. doi:10.1016/j.ccc.2006.03.003

52. Müller B, White JC, Nylén ES, Snider RH, Becker KL, Habener JF. Ubiquitous expression of the calcitonin-i gene in multiple tissues in response to sepsis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(1):396-404. doi:10.1210/jcem.86.1.7089

