



# **UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA**

CORSO DI LAUREA MAGISTRALE IN MEDICINA E CHIRURGIA

Dipartimento di scienze Cardio-Toraco-Vascolari e Sanità Pubblica

Direttore: Ch.mo Prof. Federico Rea

U.O.C. di cardiologia

Direttore: Ch.mo Prof. Sabino Iliceto

TESI DI LAUREA

## **RUOLO DEGLI AUTOANTICORPI STIMOLANTI IL RECETTORE DI TIPO 1 DELL'ANGIOTENSINA II E IL RECETTORE DI TIPO A DELL'ENDOTELINA 1 NEL RIMODELLAMENTO VENTRICOLARE POST INFARTO MIOCARDICO**

Relatore: Prof. Francesco Tona

Correlatrice: Dott.ssa Donatella Tansella

Laureanda: Valentina Perin

Matricola: 1151703

Anno Accademico 2022/2023







## INDICE

1) RIASSUNTO .....	1
2) ABSTRACT .....	3
3) INTRODUZIONE.....	5
3.1. CARDIOPATIA ISCHEMICA.....	5
3.1.1. Definizione ed epidemiologia .....	5
3.1.2. Eziopatogenesi .....	6
3.1.3. Classificazione dell'infarto miocardico .....	8
3.1.4. Manifestazioni cliniche .....	10
3.2. INFARTO MIOCARDICO ACUTO CON SOPRASLIVELLAMENTO DEL TRATTO ST .....	12
3.2.1. Definizione ed epidemiologia .....	12
3.2.2. Eziologia .....	12
3.2.3. Patogenesi .....	13
3.2.4. Clinica e diagnosi.....	15
3.2.5. Trattamento dello STEMI in fase acuta .....	16
3.2.6. Trattamento dello STEMI in fase cronica .....	19
3.2.7. Complicanze elettriche dell'infarto .....	19
3.2.8. Complicanze meccaniche ed emodinamiche dell'infarto.....	20
3.3. RIMODELLAMENTO VENTRICOLARE POST INFARTO MIOCARDICO ACUTO.....	25
3.3.1. Definizione.....	25
3.3.2. Epidemiologia .....	25
3.3.3. Fisiopatologia.....	26
3.3.4. Tecniche di valutazione del rimodellamento ventricolare .....	28
3.3.5. Terapia del rimodellamento ventricolare .....	30
3.4. OSTRUZIONE MICROVASCOLARE E NO-REFLOW.....	31
3.4.1. Definizione.....	31
3.4.2. Patogenesi .....	32
3.4.3. Diagnosi .....	34
3.4.4. Prognosi .....	36
3.4.5. Management del no-reflow .....	36
3.5. ANGIOTENSINA II.....	38
3.5.1. Sintesi dell'angiotensina II.....	38
3.5.2. Recettori AT <sub>1</sub> R e AT <sub>2</sub> R dell'angiotensina II.....	40

3.5.3. Ruolo fisiologico dell'angiotensina II .....	42
3.6. ENDOTELINA-1 .....	43
3.6.1. Sintesi dell'endotelina-1 .....	43
3.6.2. Recettori ETAR e ETBR .....	44
3.6.3. Ruolo fisiologico dell'endotelina-1 .....	45
3.7. EFFETTI FISIOPATOLOGICI DI ANGIOTENSINA II ED ENDOTELINA-1 SUL SISTEMA CARDIOVASCOLARE .....	46
3.7.1. Angiotensina II .....	46
3.7.1.1. <i>Infiammazione vascolare, disfunzione endoteliale e aterosclerosi</i> .....	46
3.7.1.2. <i>Rimodellamento cardiovascolare</i> .....	47
3.7.1.3. <i>Deposizione di matrice extracellulare (ECM)</i> .....	48
3.7.2. Endotelina-1 .....	48
3.7.2.1. <i>Aterosclerosi</i> .....	48
3.7.2.2. <i>Ipertensione polmonare</i> .....	48
3.7.2.3. <i>Infarto miocardico acuto e insufficienza cardiaca cronica</i> .....	49
3.7.2.4. <i>Aritmie cardiache</i> .....	50
3.8. AUTOANTICORPI CONTRO AT <sub>1</sub> R E ETAR .....	50
3.8.1. Epidemiologia .....	51
3.8.2. Significato fisiopatologico ed effetti degli anticorpi anti-AT <sub>1</sub> R e anti-ETAR	51
3.8.3. Meccanismo di sviluppo degli anticorpi .....	53
3.8.4. Condizioni associate agli anticorpi anti-AT <sub>1</sub> R e anti-ETAR .....	53
3.8.4.1. <i>Preeclampsia</i> .....	54
3.8.4.2. <i>Fibrosi cistica</i> .....	55
3.8.4.3. <i>Sclerosi sistemica (SSc)</i> .....	55
3.8.4.4. <i>Trapianto</i> .....	56
3.8.4.5. <i>Covid-19</i> .....	58
3.8.4.6. <i>Sindrome coronarica acuta</i> .....	59
4) SCOPO DELLO STUDIO .....	61
5) MATERIALI E METODI .....	63
5.1. PAZIENTI .....	63
5.2. RACCOLTA DATI .....	63
5.2.1. Dati anagrafici, anamnestici e antropometrici .....	64
5.2.2. Dati elettrocardiografici .....	64
5.2.3. Dati ecocardiografici .....	65
5.2.4. Dati ematochimici .....	68
5.2.5. Dati relativi alla risonanza magnetica cardiaca .....	70
5.2.6. Dati relativi alla coronarografia e alla PCI primaria .....	71
5.3. ANALISI STATISTICA .....	72

6) RISULTATI.....	73
6.1. CARATTERISTICHE DELLA POPOLAZIONE.....	73
6.2. DATI ELETTROCARDIOGRAFICI.....	74
6.3. DATI ECOCARDIOGRAFICI.....	75
6.4. DATI DI LABORATORIO.....	76
6.5. DATI CORONAROGRAFICI.....	77
6.6. CARATTERISTICHE ALLA RISONANZA MAGNETICA.....	78
6.7. DOSAGGIO DEGLI ANTICORPI ANTI-AT <sub>1</sub> R E ANTI-ETAR.....	79
6.8. LVR E ANTICORPI ANTI-AT <sub>1</sub> R E ANTI-ETAR.....	80
6.8.1. Confronto tra <i>remodelers</i> e <i>no remodelers</i> .....	83
6.9. MACE E ANTICORPI ANTI-AT <sub>1</sub> R.....	86
7) DISCUSSIONE E CONCLUSIONE.....	89
7.1. ASSOCIAZIONE TRA ANTICORPI ANTI-AT <sub>1</sub> R E ANTICORPI ANTI-ETAR.....	89
7.2. ASSOCIAZIONE TRA ANTICORPI E RIMODELLAMENTO VENTRICOLARE.....	90
7.3. ASSOCIAZIONE TRA ANTICORPI ANTI-AT <sub>1</sub> R E MACE.....	91
7.4. LIMITI DELLO STUDIO.....	92
7.5. CONCLUSIONI.....	93
8) BIBLIOGRAFIA.....	95









## 1) RIASSUNTO

**Background:** il recettore di tipo 1 dell'angiotensina II e il recettore A dell'endotelina-1 appartengono alla classe dei recettori accoppiati alle proteine G e sono attivati rispettivamente dall'angiotensina II e dall'endotelina-1. Sono espressi sulla superficie di un gran numero di cellule: cellule immunitarie, VSCM, cellule endoteliali e fibroblasti. Alcuni autoanticorpi specifici per questi recettori, possono influenzarne la funzione: questi vengono definiti autoanticorpi funzionali. La loro funzione è simile a quella dei ligandi naturali e determinano non solo vasocostrizione, ma anche produzione di citochine proinfiammatorie e produzione di collagene da parte di fibroblasti.

Il rimodellamento del ventricolo sinistro (LVR) post-IMA, rappresenta una delle principali complicanze che impattano sulla prognosi del paziente, influenzandone l'outcome. I meccanismi implicati nella patogenesi di LVR sono l'iperplasia dei cardiomiociti e la fibrosi: ne deriva un'alterazione della geometria ventricolare, con incremento del precarico e del postcarico, e progressiva disfunzione ventricolare. Sebbene siano stati fatti progressi nel trattamento in fase acuta, una comprensione incompleta dei processi di LVR ha limitato l'efficacia delle terapie per ridurre la mortalità in fase avanzata. La prognosi del paziente infartuato inoltre è influenzata dalla possibilità che si verifichino eventi cardiovascolari avversi (MACE).

È comprovato il ruolo degli autoanticorpi anti-AT<sub>1</sub>R e anti-ETAR in alcune condizioni patologiche quali, preeclampsia, sclerosi sistemica, rigetto acuto in corso di trapianto e sindrome coronarica acuta; ciò dimostra la stretta correlazione tra sieropositività, infiammazione, MVO e fibrosi. Questi anticorpi potrebbero rappresentare un fattore di rischio per l'insorgenza delle complicanze post-IMA, in particolare per il LVR.

**Scopo dello studio:** è stata indagata la relazione tra gli autoanticorpi che attivano il recettore dell'angiotensina II di tipo 1 (AT<sub>1</sub>R-AA) e il recettore dell'endotelina-1 di tipo A (ETAR-AA) e LVR dopo STEMI.

In secondo luogo, è stata esplorata la possibile associazione di questi autoanticorpi con il verificarsi di MACE.

**Materiali e metodi:** sono stati arruolati 131 pazienti (età media 61 anni  $\pm$  11; 112 maschi e 19 femmine) ricoverati presso la Clinica Cardiologica dell'Azienda Ospedaliera di Padova con diagnosi di STEMI e trattati mediante PCI. Sono stati raccolti i dati anamnestici, di laboratorio, elettrocardiografici, ecocardiografici, coronarografici e di risonanza magnetica cardiaca. In particolare, l'analisi laboratoristica, oltre agli esami di routine, prevedeva il dosaggio degli anticorpi anti-AT<sub>1</sub>R e anti-ETAR mediante ELISA; la soglia di positività considerata è stata fornita dal produttore ( $\geq$  10 U/ml). Sono stati, poi, raccolti i dati relativi alla prima ecocardiografia di follow-up, effettuata a 6 mesi dalla dimissione, ed informazioni in merito allo stato clinico dei pazienti, previo contatto telefonico. L'*endpoint* principale è stato LVR, inteso come un incremento di almeno il 20% del VTDi.

**Risultati:** 41 (32%) pazienti hanno manifestato LVR. La prevalenza di sieropositività per AT<sub>1</sub>R-AA e ETAR-AA era più alta nei pazienti con LVR (rispettivamente 39% vs. 11% e 37% vs. 12%). Il titolo degli autoanticorpi era significativamente più alto nei pazienti con LVR ( $p=0.009$  per AT<sub>1</sub>R-AA;  $p=0.01$  per ETAR-AA). All'analisi multivariata, la sieropositività per AT<sub>1</sub>R-AA è risultata il più forte predittore di LVR (OR=4.25,  $p=0.002$ ).

21 (16%) pazienti hanno manifestato MACE successivamente allo STEMI. L'analisi di regressione logistica multivariata è stata condotta per chiarire l'associazione tra AT<sub>1</sub>R-AA e il rischio di MACE. Il modello *unadjusted* e i modelli aggiustati per i principali fattori confondenti hanno evidenziato un rischio significativamente più alto di MACE nei pazienti positivi agli anti-AT<sub>1</sub>R (OR=4.09 e OR=19.6).

**Conclusioni:** I risultati hanno supportato l'ipotesi che le concentrazioni di AT<sub>1</sub>R-AA e ETAR-AA siano un importante fattore di rischio per lo sviluppo di LVR nei pazienti con STEMI. Inoltre, la sieropositività agli anticorpi anti-AT<sub>1</sub>R si è rivelata un importante predittore di sviluppo di MACE. Queste osservazioni possono dare un ulteriore contributo per una migliore comprensione fisiopatologica dei meccanismi implicati nel LVR e, al contempo, offrire nuovi possibili target terapeutici per migliorare l'outcome dei pazienti STEMI.

## 2) ABSTRACT

**Background:** Angiotensin II type 1 receptor and endothelin-1 receptor A belong to the class of G-protein-coupled receptors and are activated by angiotensin II and endothelin-1, respectively. They are expressed on the surface of a large number of cells: immune cells, VSCMs, endothelial cells and fibroblasts. Certain autoantibodies, specific to these receptors, can influence their function: these are called functional autoantibodies. Their function is similar to that of natural ligands and they cause the vasoconstriction, the production of pro-inflammatory cytokines and the production of collagen by fibroblasts.

Left ventricular remodelling (LVR) after myocardial infarction is one of the main complications impacting the patient's prognosis and influencing their outcome. The mechanisms involved in the pathogenesis of LVR are cardiomyocyte hyperplasia and fibrosis, resulting in altered ventricular geometry, with increased preload and afterload, and progressive ventricular dysfunction. Although advances have been made in treatment in the acute phase, an incomplete understanding of LVR processes has limited the effectiveness of therapies in reducing late-stage mortality. The prognosis of the infarct patient is also influenced by the possibility of the occurrence of adverse cardiovascular events (MACE).

The role of anti-AT<sub>1</sub>R and anti-ETAR autoantibodies in certain pathological conditions such as pre-eclampsia, systemic sclerosis, acute rejection during transplantation and acute coronary syndrome is well established, demonstrating the close correlation between seropositivity, inflammation, microvascular obstruction and fibrosis. These antibodies could represent a risk factor for the onset of post-IMA complications, especially LVR.

**Aim of the study:** the study investigated the relationship between autoantibodies activating angiotensin II receptor type I (AT<sub>1</sub>R-AAAs) and endothelin-1 receptor type A (ETAR-AAAs) and LVR after STEMI. Secondly, the study explored the possible association of these autoantibodies with MACE.

**Material and methods:** 131 patients (average age  $61 \pm 11$ ; 112 male and 19 female) admitted to the Cardiology Clinic of Padua Hospital with a diagnosis of STEMI and treated by PCI were enrolled. Anamnestic, electrocardiographic, echocardiographic, laboratory, coronarographic and cardiac MRI data were collected. In particular, the laboratory analysis, in addition to routine examinations, included the assay of anti-AT<sub>1</sub>R and anti-ETAR antibodies by ELISA; the threshold of positivity considered was provided by the producer ( $>10$  U/ml). Data were then collected from the first follow-up echocardiography performed 6 months after discharge; furthermore, information on the clinical status of the patients was collected by telephone. The endpoint was LVR, defined as an increase of 20% of VTDi.

**Results:** 41 (32%) patients experienced LVR. The prevalence of seropositivity for AT<sub>1</sub>R-AA and ETAR-AA was higher in patients with LVR (39% vs. 11% and 37% vs. 12% respectively). Autoantibodies' titer was significantly higher in patients with LVR ( $p=0.009$  for AT<sub>1</sub>R-AA;  $p=0.01$  for ETAR-AA). On multivariate analysis, seropositivity for AT<sub>1</sub>R-AA was the strongest predictor of LVR (OR=4.25,  $p=0.002$ ). 21 (16%) patients manifested MACE following STEMI. Multivariate logistic regression analysis was conducted to clarify the association between AT<sub>1</sub>R-AA and the risk of MACE. The unadjusted model and models adjusted for major confounding factors showed a significantly higher risk of MACE in anti-AT<sub>1</sub>R-positive patients (OR=4.09 and OR=19.6).

**Conclusion:** The results supported the hypothesis that AT<sub>1</sub>R-AAs and ETAR-AAs concentration is an important risk factor for LVR in patients with STEMI. Furthermore, seropositivity to anti-AT<sub>1</sub>R antibodies has been shown to be an important predictor for the development of MACE. These observations may make a further contribution to the better pathophysiological understanding of the mechanisms involved in LVR and, at the same time, they may offer possible new therapeutic targets to improve the outcome of STEMI patients.

### **3) INTRODUZIONE**

#### **3.1. CARDIOPATIA ISCHEMICA**

##### **3.1.1. Definizione ed epidemiologia**

La cardiopatia ischemica è un insieme di quadri clinici accumulati a livello fisiopatologico da sofferenza ischemica del miocardio, per un'inadeguatezza tra la domanda di ossigeno da parte del miocardio e l'offerta di sangue ossigenato fornita dal circolo coronarico. L'alterazione del normale equilibrio fisiologico può avvenire per la modifica di una o di entrambe le variabili.

Dal punto di vista epidemiologico è una delle principali cause di mortalità e disabilità nei Paesi industrializzati, con un notevole impatto sia in termini di disabilità clinica, sia a livello di spesa sanitaria mondiale. Infatti, nel mondo la cardiopatia ischemica è responsabile del 12% dei decessi totali e, per quanto concerne l'infarto miocardico acuto, questo costituisce l'8% dei decessi totali nei soggetti di età compresa tra 35 e 74 anni.

Negli Stati Uniti, la cardiopatia ischemica è una delle malattie croniche più invalidanti per la vita dell'individuo: 15.5 milioni di persone ne sono affette e 3.4 milioni di persone con età  $\geq 40$  anni soffrono di angina pectoris. Considerando una certa variabilità regionale, circa il 4% della popolazione è stato colpito da infarto miocardico (1).

In Italia, l'epidemiologia non è molto differente: le malattie cardiovascolari rappresentano ancora la principale causa di morte, essendo responsabili del 34.8% di tutti i decessi (31.7% nei maschi e 37.7% nelle femmine). In particolare, secondo i dati Istat del 2018, la cardiopatia ischemica è responsabile del 9.9% di tutte le morti (10.8% nei maschi e 9% nelle femmine) (2). La prevalenza della cardiopatia ischemica cronica, nella fascia di età fra i 35 e 75 anni, è di circa 30 000 casi per milione di abitanti. Considerando che gran parte della popolazione è costituita da anziani, si stima che in Italia siano presenti circa 5 milioni di coronaropatici, di cui 1.5 milioni con angina stabile. L'incidenza annuale di ricoveri per infarto acuto del miocardio è di circa 100 000 casi in Italia, mentre l'incidenza annuale di nuovi casi di angina pectoris è circa l'1% annuo nella popolazione maschile fra i 45 e 65 anni,

con dati leggermente maggiori nelle donne. Tale incidenza cresce progressivamente con l'incremento dell'età (2).

Sia negli Stati Uniti che nell'Europa occidentale, tale patologia è in aumento nelle classi meno abbienti, sebbene la prevenzione primaria abbia consentito di ritardare la comparsa della cardiopatia in tutte le classi sociali. È importante segnalare inoltre, che i dati epidemiologici mostrano una riduzione della mortalità dovuta alla cardiopatia ischemica attribuibile sia alle terapie disponibili, sia alla prevenzione legata al controllo dei fattori di rischio (1).

### **3.1.2. Eziopatogenesi**

Il termine ischemia deriva dal greco *σχαιμία* (isch-: riduzione, -emia: sangue) che indica lo squilibrio tra la capacità di apportare sangue e la necessità del suo utilizzo.

Tale discrepanza si può realizzare a causa di uno dei due macro-meccanismi:

- Aumentata richiesta di ossigeno in condizioni di ridotta disponibilità.
- Ridotto apporto di ossigeno.

Per quanto concerne il primo meccanismo, i principali fattori che determinano la richiesta di ossigeno da parte del miocardio sono:

- Frequenza cardiaca.
- Contrazione del miocardio.
- Stress della parete muscolare cardiaca.

Una caratteristica intrinseca del circolo coronarico è la fisiologica capacità di autoregolarsi: mediante la variazione di calibro, il microcircolo coronarico è in grado di garantire un flusso maggiore all'endocardio. Quindi negli individui sani, qualora fosse necessario, l'autoregolazione coronarica permette l'utilizzo della riserva coronarica, evitando, in modo precauzionale, sbilanciamenti tra domanda e offerta di ossigeno.

In presenza di una stenosi coronarica significativa, che ostruisce oltre il 70% dell'area della sezione trasversale luminale con riduzione del diametro coronarico del 50%, la resistenza prossimale al flusso aumenta significativamente e la pressione di perfusione distale diminuisce. In questo contesto l'autoregolazione coronarica è in grado di mantenere il flusso coronarico basale attraverso la dilatazione del microcircolo, ma la riserva coronarica è compromessa (3): qualora uno dei tre determinanti della richiesta di ossigeno aumentasse, il microcircolo





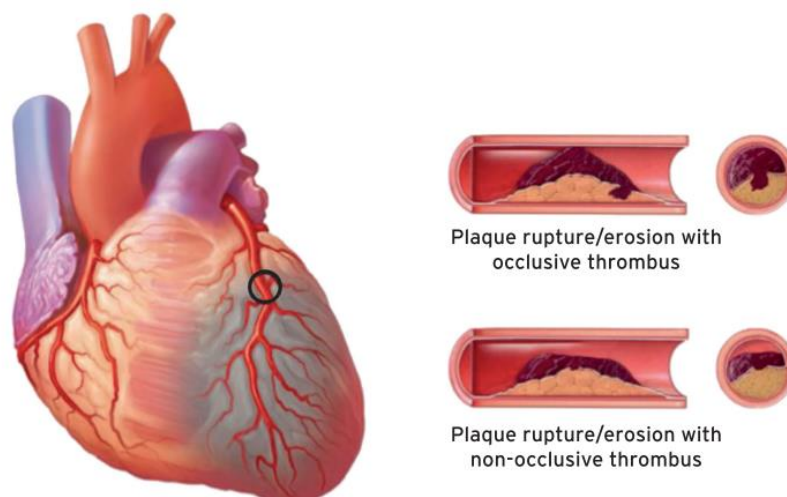
### 3.1.3. Classificazione dell'infarto miocardico

L'infarto miocardico può essere classificato in diversi sottotipi con patogenesi, clinica, prognosi e strategie terapeutiche differenti (4).

- Tipo 1: infarto miocardico spontaneo da ostruzione di un'arteria coronaria. È causato da rottura, erosione, ulcerazione o fessurazione di una placca aterosclerotica, che avviene in pazienti che presentano, nella maggior parte dei casi, una malattia coronarica aterosclerotica (CAD) sottostante. L'evento a livello della placca esita nella formazione di un trombo intraluminale a livello di una o più coronarie, o in una embolizzazione distale; ciò causa una diminuzione del flusso sanguigno miocardico con conseguente necrosi cardiomiocitica (Figura 2).

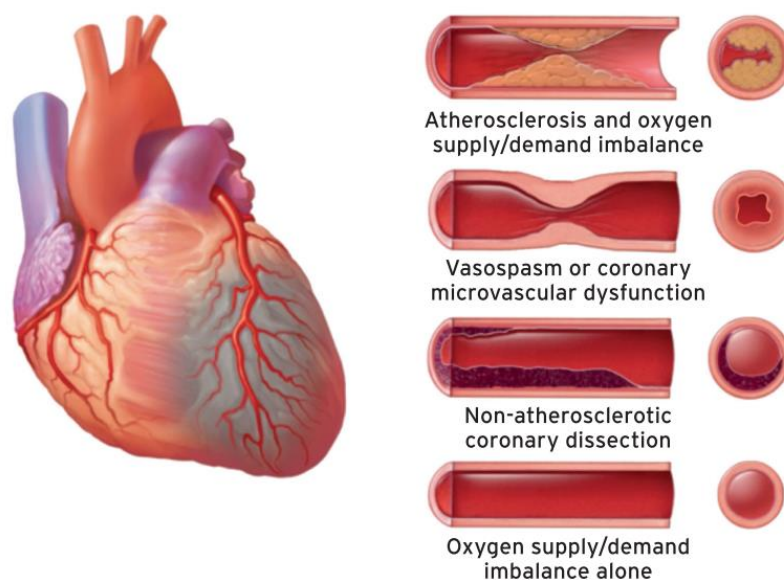
La diagnosi (5) viene posta in presenza di miocardionecrosi in un quadro clinico di ischemia miocardica acuta. Inoltre, vi deve essere evidenza di aumento e/o diminuzione degli indici di miocardionecrosi, preferibilmente della troponina cardiaca (cTn) con un valore  $> 99^{\circ}$  percentile del valore superiore di riferimento, e almeno uno dei seguenti criteri:

- Sintomi di ischemia.
- Alterazione della morfologia del tratto ST o insorgenza di blocco di branca sinistro all'ECG.
- Sviluppo di onde Q patologiche all'ECG.
- Evidenza all'imaging di riduzione del miocardio vitale o presenza di nuove aree ipocinetiche.
- Identificazione tramite angiografia o autopsia di un trombo intracoronarico.



**Figura 2.** Infarto miocardico di tipo 1 (4).

- Tipo 2: infarto miocardico secondario ad uno squilibrio ischemico. Si crea una discrepanza acuta tra la domanda di ossigeno da parte del muscolo cardiaco e la sua offerta da parte del flusso sanguigno, che esita in un danno miocardico con necrosi. Diverse sono le condizioni patologiche che possono causarlo: spasmo coronarico o disfunzione microvascolare coronarica, placca aterosclerotica stabile senza rottura o erosione, embolia coronarica, dissezione coronarica, tachì-/bradi-aritmia o situazioni in cui, in presenza di coronarie sane, il sangue non è in grado di fornire l'ossigeno richiesto (anemizzazione, insufficienza respiratoria, ipotensione e ipertensione con o senza scompenso ventricolare sinistro) (Figura 3).



**Figura 3.** Infarto miocardico di tipo 2 (4).

- Tipo 3: infarto miocardico con conseguente morte del paziente, che si verifica prima che i campioni di sangue possano essere ottenuti o prima che il biomarcatore cardiaco possa aumentare e divenire rilevabile. Si fa quindi riferimento al riscontro di trombosi coronarica all'autopsia. È necessaria la presenza di sintomi indicativi di ischemia miocardica e presunte nuove alterazioni ischemiche all'ECG o blocco di branca sinistro di nuova insorgenza. Questo tipo di infarto rappresenta circa il 3-4% di tutti gli infarti.

- Tipo 4: infarto miocardico acuto legato a procedura interventistica.  
È suddiviso in due sottogruppi:
  - 4a: infarto miocardico associato a rivascolarizzazione coronarica percutanea (PCI).
  - 4b: infarto miocardico correlato a riscontro angiografico o autoptico di trombosi dello stent.

In questa tipologia di infarto, il livello di troponina a cui si fa corrispondere la presenza di danno miocardico deve essere superiore di almeno 5 volte il 99° percentile, se il paziente ha valori basali normali. In coloro che invece presentano dei livelli pre-procedura elevati di troponina, nel post-procedura essa deve aumentare di almeno un 20% fino ad un valore assoluto superiore a 5 volte il 99° percentile.

Il tutto si deve verificare in presenza di modifiche all'ECG, prove di imaging o complicanze correlate alla procedura associate a flusso sanguigno coronarico ridotto.

- Tipo 5: infarto miocardico associato a interventi di bypass aorto-coronarico (CABG), con valori di troponina cardiaca superiori di almeno 10 volte il 99° percentile del limite superiore di riferimento. L'innalzamento deve avvenire nelle 48 ore successive alla procedura, accompagnato da evidenze di nuova ischemia miocardica all'ECG, all'angiografia o all'imaging.

#### **3.1.4. Manifestazioni cliniche**

L'ischemia miocardica, in seguito alla complicazione della placca, può manifestarsi in quattro forme differenti:

- Ischemia silente.  
Condizione caratterizzata da episodi di ischemia a carico del miocardio, elettrocardiograficamente documentata in assenza di sintomatologia dolorosa; gli episodi possono insorgere sotto sforzo o a riposo e sono a soglia variabile. Il substrato istologico è una placca coronarica o un'ostruzione non precedentemente identificata.
- Angina stabile o da sforzo.  
Condizione clinica caratterizzata da un'ischemia miocardica reversibile e transitoria, conseguente ad una discrepanza tra richiesta e apporto miocardico di ossigeno, in condizioni di aumentate richieste metaboliche.

Clinicamente si distingue per la comparsa di dolore toracico anginoso. A livello istologico si caratterizza per la presenza, a livello coronarico, di placche aterosclerotiche non complicate che riducono il lume vasale; se la stenosi è critica (almeno del 75% della sezione del vaso), non è possibile un adeguato incremento del flusso coronarico in risposta ad una aumentata richiesta metabolica del miocardico (6).

- **Sindrome coronarica acuta (SCA).**

All'interno di questa entità nosologica sono incluse diverse situazioni cliniche che riconoscono tutte un elemento patogenetico comune, ovvero la presenza di una placca aterosclerotica complicata (ulcerata e/o fissurata). Ciò causa una trombosi sovrapposta che può essere occlusiva (con assenza di flusso coronarico) o non occlusiva (con flusso coronarico presente con gradi variabili di riduzione).

Sulla base della presentazione all'ECG si distinguono due quadri:

- SCA con sopraslivellamento del tratto ST: è sottesa da una placca aterosclerotica complicata con sovrapposta trombosi occlusiva, che evolve in infarto transmurale nella quasi totalità dei casi.
- SCA senza sopraslivellamento del tratto ST: è sottesa da una placca aterosclerotica complicata con sovrapposta trombosi non occlusiva, che nella maggior parte dei casi evolve in infarto non transmurale o necrosi subendocardica. In una minoranza di casi, in assenza di danno miocitico, permane l'angina instabile (6).

- **Morte cardiaca improvvisa.**

La maggior parte delle morti dovute ad infarto avviene in ambiente extraospedaliero dove si attesta a circa il 30%, mentre la mortalità intraospedaliera è circa del 15%.

## **3.2. INFARTO MIOCARDICO ACUTO CON SOPRASLIVELLAMENTO DEL TRATTO ST**

### **3.2.1. Definizione ed epidemiologia**

Tra le SCA, la sindrome coronarica acuta con persistente sopraslivellamento del tratto ST rappresenta la forma più grave. Generalmente è causata da una placca aterosclerotica complicata, con sovrapposta trombosi occlusiva che arresta il flusso coronarico e causa, in assenza di adeguata e tempestiva rivascolarizzazione, necrosi transmurale irreversibile.

Negli ultimi 15 anni si è osservata una riduzione dell'incidenza di infarto transmurale (STEMI) e un aumento dell'incidenza di infarto subendocardico (NSTEMI); ciò principalmente grazie alla prevenzione primaria, a protocolli terapeutici per il controllo dei principali fattori di rischio e all'utilizzo di marcatori sierologici altamente sensibili, quali la troponina cardiaca, che ha permesso di evidenziare anche necrosi miocardiche parcellari che in passato erano classificate come angina (7).

L'infarto transmurale interessa principalmente il ventricolo sinistro e la topografia dell'area infartuata corrisponde al territorio di distribuzione del ramo coronarico occluso. L'infarto più frequente (circa 50% dei casi) è secondario a occlusione del ramo discendente anteriore (DA): può essere anteroseptale o anterolaterale, a seconda che l'occlusione della DA si trovi a valle o a monte dell'emergenza del primo ramo diagonale. In un terzo dei casi l'infarto segue l'occlusione del tronco dell'arteria coronarica destra e, in caso di dominanza destra, l'infarto è inferoseptale. Infine, in un quinto dei casi si ha l'occlusione del ramo circonflesso e l'infarto è in genere posterolaterale (7).

### **3.2.2. Eziologia**

Il meccanismo responsabile dello STEMI è la trombosi occlusiva, che si verifica su di una placca aterosclerotica instabile di un vaso coronarico epicardico. La soluzione di continuo che si forma a livello del cappuccio fibroso della placca, la perdita dell'endotelio e l'esposizione alla circolazione sanguigna delle cellule muscolari lisce e dei proteoglicani della tonaca intima favoriscono la trombogenesi, causando la totale ostruzione.

In rari casi lo STEMI può dipendere dall'occlusione di un'arteria coronarica provocata da un embolo coronarico, da anomalie congenite, da spasmo coronario o da un'ampia varietà di malattie sistemiche, in particolare quelle infiammatorie (1).

### **3.2.3. Patogenesi**

Le placche aterosclerotiche più propense alla fissurazione sono quelle instabili, caratterizzate da un core lipidico predominante sul connettivo e da un cappuccio fibroso sottile. Dopo l'iniziale formazione di un monostrato piastrinico in sede di rottura, diversi agonisti (collagene, ADP, adrenalina, serotonina) promuovono l'attivazione piastrinica. A seguito della stimolazione piastrinica da parte degli agonisti, si attiva il rilascio di trombossano A<sub>2</sub> (potente vasocostrittore locale), si verifica un'ulteriore attivazione piastrinica e si sviluppa una potenziale resistenza alla trombolisi (1).

In aggiunta, l'attivazione piastrinica da parte degli agonisti promuove un cambiamento di conformazione nel recettore per la glicoproteina IIb/IIIa che, una volta attivato, sviluppa un'elevata affinità per proteine di adesione solubili, come il fibrinogeno. Quest'ultimo, essendo una molecola multivalente, si lega a due differenti piastrine simultaneamente e causa la formazione di legami crociati con conseguente aggregazione piastrinica.

La cascata coagulativa è attivata dall'esposizione del fattore tissutale da parte delle cellule endoteliali danneggiate nel sito di rottura della placca: vengono attivati i fattori VII e X, che provocano da ultimo la conversione della protrombina in trombina, che a sua volta converte il fibrinogeno in fibrina. Sia la trombina in fase fluida, sia quella legata al coagulo, contribuiscono ad una reazione di autoamplificazione che conduce ad un'ulteriore attivazione della cascata coagulativa. L'arteria coronarica così colpita si trova occlusa da un trombo che contiene aggregati piastrinici e filamenti di fibrina (1).

Dal punto di vista metabolico, l'energia per mezzo del quale il cuore svolge il suo lavoro è disponibile sotto forma di ATP e le principali sorgenti sono gli acidi grassi liberi (50-60%), il glucosio (30%) e il lattato (20%). La sintesi di ATP avviene principalmente per mezzo della fosforilazione ossidativa mitocondriale mentre il contributo della glicolisi anaerobia svolge un ruolo secondario (8).

In carenza di ossigeno si verificano dei cambiamenti metabolici: la fosforilazione ossidativa si blocca, la concentrazione di ATP diminuisce e si arriva ad un accumulo di equivalenti riducenti nel citoplasma sottoforma di NADH. Le conseguenze sono:

- Incremento della glicolisi anaerobica e della glicogenolisi che non riescono, però, a compensare la diminuzione di ATP, in quanto la loro efficienza energetica è più bassa (8).
- Metabolizzazione del piruvato a lattato a causa dell'aumento di NADH e dell'accumulo di piruvato stesso, conseguente al blocco dell'ossidazione mitocondriale; la produzione di lattato comporta lo sviluppo di acidosi tissutale (8).

In questa fase si accumulano anche l'adenosina e la bradichinina che, attraverso la stimolazione delle terminazioni vagali, sono responsabili dell'insorgenza di angina (7).

La diminuzione di ATP si ripercuote anche in alterazioni dell'equilibrio ionico: viene inibita la pompa  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATP-dipendente e ciò comporta un aumento delle concentrazioni intracellulari di sodio che, attraverso il richiamo osmotico di acqua, causa un rigonfiamento dei cardiomiociti. Anche le concentrazioni di calcio citosolico cambiano, a causa dell'alterazione dei sistemi di trasporto presenti nel sarcolemma e nel reticolo sarcoplasmatico, comportando alterazioni dell'attivazione delle proteasi indotte dal calcio e una diminuzione della sensibilità al calcio (9).

L'alterato ambiente metabolico con l'aumento sostenuto del  $\text{Ca}^{2+}$  citosolico porta all'attivazione della fosfolipasi e alla degradazione dei fosfolipidi con rilascio di lisofosfolipidi e acidi grassi liberi. Il metabolismo mitocondriale alterato degli acidi grassi provoca l'accumulo di acidi grassi liberi, acil-CoA a catena lunga e acil-carnitina e queste, assieme ai prodotti di degradazione dei fosfolipidi, si incorporano a livello della membrana cellulare compromettendone la funzione. Un'ulteriore compromissione viene promossa dai radicali liberi dell'ossigeno, prodotti dai miociti ischemici e dai leucociti attivati. Le proteasi attivate scindono i filamenti del citoscheletro che normalmente ancorano il sarcolemma alle miofibrille, causando una perdita del loro effetto di ancoraggio e di stabilizzazione. Riassumendo, la scarsa efficienza energetica compensatoria al calo di ATP, gli squilibri ionici e l'alterazione della permeabilità di membrana esitano nella rottura del sarcolemma e nella riduzione della funzione contrattile (9).



Dal punto di vista microscopico, dopo pochi minuti dall'ischemia si instaurano delle alterazioni ultrastrutturali miocellulari reversibili, quali rigonfiamento mitocondriale, minima condensazione della cromatina, assottigliamento delle fibre miocitiche e deplezione dei depositi di glicogeno.

Se si ripristina la perfusione in tale finestra temporale (in circa 20-30 minuti) è possibile salvare la zona a rischio; in caso contrario il danno diviene irreversibile con rottura del sarcolemma, fuoriuscita delle macromolecole (mioglobina, troponina T e troponina I) dalla cellula e morte cellulare.

La necrosi comincia dagli strati subendocardici: l'endocardio infatti contribuisce per il 75% alla contrazione cardiaca, necessitando quindi di un fabbisogno energetico maggiore che lo rende più sensibile ad un deficit di perfusione. Progressivamente il fronte d'onda della necrosi si estenderà verso gli spazi subepicardici (7).

Entro 6-7 settimane dall'evento acuto, la zona necrotica viene totalmente sostituita da tessuto di granulazione e inizia un'abbondante neoformazione di fibre di collagene (10).

#### **3.2.4. Clinica e diagnosi**

La diagnosi di STEMI è prevalentemente clinica ed elettrocardiografica.

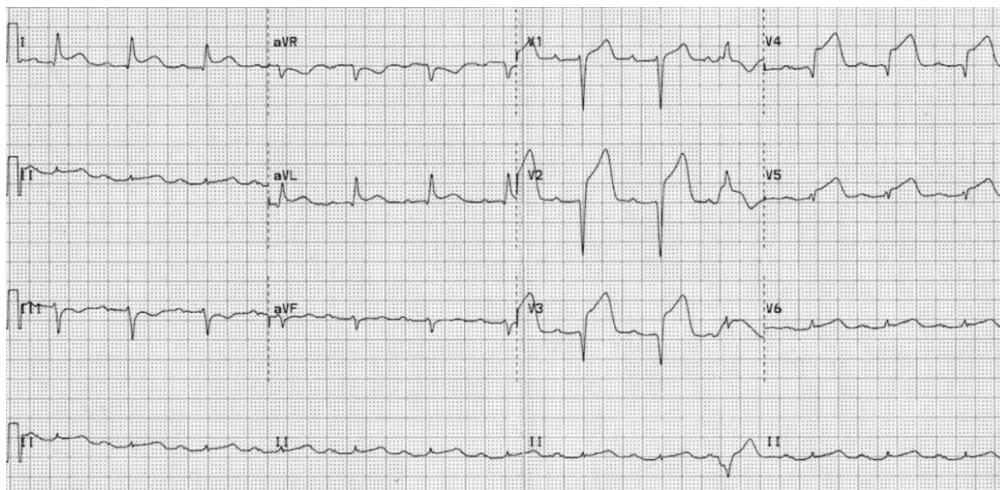
Il dolore toracico è generalmente il motivo per cui un paziente giunge in Pronto Soccorso o allerta i Soccorsi mediante il 118. Alcune sue caratteristiche lo rendono suggestivo per ischemia miocardica:

- Tipo di dolore: solitamente descritto come dolore oppressivo, costrittivo o come "sensazione di peso".
- Sede-irradiazione: tipicamente a localizzazione retrosternale (ma può presentarsi in sede epigastrica o interscapolare), con possibile irradiazione al collo, alla mandibola e agli arti superiori.
- Esordio e durata: generalmente l'esordio è improvviso, dalla durata prolungata (per definizione superiore ai 20 minuti), che non recede, anche se può attenuarsi, con l'assunzione di nitroderivati sublinguali.
- Manifestazioni neuro-vegetative: spesso accompagnato da diaforesi, sudorazione algida, malessere generalizzato, nausea e/o vomito.

In presenza di un paziente con una clinica suggestiva di infarto, dopo aver misurato i parametri vitali e aver reperito un accesso venoso, è necessario procedere con

l'esecuzione dell'ECG a 12 derivazioni (Figura 4). L'elettrocardiogramma è l'esame fondamentale per la diagnosi di STEMI, deve infatti essere presente un sopraslivellamento del tratto ST in almeno due derivazioni contigue ed essere superiore o uguale a 0.1 mV tranne che: in V2-V3 negli uomini sotto i 40 anni deve essere  $\geq 0.25$  mV; in V2-V3 negli uomini oltre i 40 anni deve essere  $\geq 0.2$  mV; in V2-V3 nelle donne deve essere  $\geq 0.15$  mV.

Nonostante la definizione di infarto preveda la misurazione dei marcatori di danno miocardico, preferibilmente troponina I o T, in questa condizione la clinica e l'ECG sono sufficienti per porre un elevato sospetto diagnostico e procedere con la terapia (6).



**Figura 4.** ECG di paziente STEMI. Progressivo sopraslivellamento del tratto ST e formazione di onda Q patologica in V2-5. Il sopraslivellamento si nota anche in D1 e aVL. È presente la reciproca depressione del tratto ST nella derivazione DII.

### 3.2.5. Trattamento dello STEMI in fase acuta

La quantità di tessuto cardiaco che diviene necrotica in seguito ad occlusione coronarica dipende da vari fattori, tra i più importanti: sede e durata dell'occlusione, quantità di sangue fornita dai circoli collaterali, richiesta di ossigeno dell'area miocardica resa ischemica, fattori endogeni che possono provocare una lisi precoce e spontanea del trombo e adeguatezza della riperfusione nella zona infartuata al ripristino del flusso. Mentre la zona centrale dell'infarto contiene del tessuto necrotico, irreversibilmente perso, il destino del tessuto ischemico limitrofo, ovvero la zona denominata "penombra ischemica", può essere migliorato dal tempestivo recupero della perfusione coronarica, dalla riduzione della richiesta di ossigeno e dalla prevenzione dell'accumulo di metaboliti tossici.

Fino a un terzo dei pazienti STEMI può andare incontro a riperfusione spontanea dell'arteria coronarica occlusa entro 24 ore (1). Nei restanti, si rende necessario un intervento di ripristino della perfusione, da effettuarsi il più precocemente possibile: l'intervallo temporale ottimale è 60-90 minuti dall'occlusione del vaso. L'obiettivo della terapia di riperfusione è rappresentato dal flusso TIMI di grado 3.

Le strategie terapeutiche a disposizione sono due (Figura 5) e la scelta deve essere effettuata analizzando quale terapia ha il maggior tasso di successo, contestualizzandola alle caratteristiche cliniche del paziente stesso:

- Angioplastica coronarica percutanea transluminale (PCI): strategia preferibile nei pazienti con STEMI entro 12 ore dall'esordio dei sintomi, a condizione che possa essere eseguita rapidamente, ovvero 120 minuti dalla diagnosi STEMI (18). Piccole differenze di tempo nel ripristino della perfusione determinano importanti differenze nella mortalità: per questo si raccomanda che il *door-to-balloon time* (tempo che intercorre tra il primo contatto medico e la PCI primaria) sia di 90 minuti o meno, in quanto correla con una migliore morbilità e minore mortalità (19). Nell'evenienza in cui si fosse di poco al di fuori della finestra temporale dei 90 minuti, è consigliato comunque il trasferimento in un ospedale abilitato alla PCI, poiché questa riduce la mortalità rispetto all'impiego di fibrinolisi ed è consigliata l'esecuzione se può essere completata in circa 120 minuti (20).

Nei pazienti con STEMI sottoposti a PCI primaria è raccomandata una duplice terapia antiaggregante, solitamente per 12 mesi. La combinazione tra l'aspirina e un inibitore del recettore piastrinico P2Y<sub>12</sub>, come prasugrel, ticagrelor o clopidogrel, ha la finalità di ridurre il rischio di restenosi, già contenuto dal posizionamento di stent a rilascio di farmaco (agenti antiproliferativi direttamente in sede di lesione) (21).

- Fibrinolisi: è una strategia di riperfusione adottata nei casi in cui la PCI è controindicata o qualora non si potesse eseguirla entro 120 minuti dalla diagnosi di STEMI (18). I farmaci fibrinolitici promuovono la conversione del plasminogeno endogeno in plasmina, la quale lisa la fibrina e dissolve i coaguli; quelli approvati dalla *U.S. Food and Drug Administration* per l'impiego endovenoso in corso di STEMI sono l'attivatore del plasminogeno tissutale (tPA), la streptochinasi, il tenecteplase (TNK) e il reteplase (rPA) (1).



### 3.2.6. Trattamento dello STEMI in fase cronica

In cronico si può procedere con l'eventuale completamento della rivascolarizzazione mediante PCI, se in sede di rivascolarizzazione primaria sono state riscontrate altre lesioni stenotiche importanti a carico dei vasi coronarici.

- È importante in questa fase pianificare una terapia che abbia i seguenti obiettivi: proteggere meccanicamente ed elettricamente il muscolo cardiaco, con la possibilità di scegliere, in base alle necessità, tra ACE-inibitori o sartani,  $\beta$ -bloccanti, calcio-antagonisti e diuretici.
- Attuare una prevenzione secondaria nei confronti di altre recidive, mediante:
  - Una corretta educazione comportamentale con l'eliminazione dei fattori di rischio quali calo ponderale in caso di obesità, ridurre/abolire l'assunzione di alcolici e di fumo e promuovere un incremento dell'attività fisica.
  - Una terapia farmacologica per il controllo dei principali fattori di rischio, come statine per l'effetto ipocolesterolemizzante e per l'azione protettiva verso l'endotelio delle coronarie, adeguata terapia antiipertensiva e controllo ottimale della glicemia.

### 3.2.7. Complicanze elettriche dell'infarto

L'ischemia miocardica induce profondi cambiamenti nell'elettrofisiologia cardiaca, che interessano sia il miocardio ischemico che quello normale, causando la formazione di un'instabilità elettrica che rappresenta il substrato per la genesi di complicanze elettriche.

Dopo l'occlusione coronarica acuta, la concentrazione extracellulare di ioni potassio aumenta, generando correnti di lesione verso aree miocardiche normali che portano alla depolarizzazione delle cellule miocardiche; la conduttanza degli ioni sodio diminuisce, rallenta la conduzione e infine si modifica la refrattarietà. Inoltre, l'occlusione induce cambiamenti pronunciati della durata del potenziale d'azione nella zona ischemica, con conseguente ripolarizzazione eterogenea attraverso il miocardio (11). Come risultato di questi cambiamenti, l'automaticità anomala e l'attività innescata possono causare l'insorgenza di aritmie che possono influire negativamente sulla funzione del cuore, estendere l'area necrotica o causare un aumento del consumo di ossigeno.

Le complicanze aritmiche conseguenti ad un infarto miocardico acuto possono essere così classificate:

- Aritmie ipercinetiche ventricolari: dalle più letali come la tachicardia ventricolare e la fibrillazione ventricolare, alle meno minacciose quali le extrasistoli ventricolari isolate, che talvolta però possono essere il preludio di aritmie più severe.
- Aritmie ipercinetiche sopraventricolari: tra le più importanti la fibrillazione atriale, la tachicardia sinusale e il flutter atriale. Anche se non intrinsecamente letali, queste aritmie necessitano di una diagnosi e di un trattamento precoce, in quanto possono aggravare l'ischemia e aumentare l'area di necrosi a causa dell'aumentato consumo di ossigeno conseguente l'aumento improvviso della frequenza cardiaca. In parallelo possono comportare un peggioramento del quadro emodinamico per riduzione della portata cardiaca (1,6).
- Aritmie ipocinetiche: le più frequenti sono la bradicardia sinusale e i blocchi di conduzione atrioventricolari, a sua volta distinti in base alla loro insorgenza. Si parla di blocchi nodali se vi è un interessamento del nodo atrioventricolare: di solito sono causati da ischemia ed edema perinfartuale e sono pertanto transitori. Viceversa, se è il fascio di His o una delle sue branche di suddivisione ad essere interessato da necrosi, si parla di blocchi sottohissiani; questi provocano alterazioni elettrofisiologiche ed emodinamiche decisamente più gravi, causando spesso un ritmo incompatibile con inadeguata gittata cardiaca (1,6).

### **3.2.8. Complicanze meccaniche ed emodinamiche dell'infarto**

La prevenzione primaria, il miglioramento nelle strategie di rivascularizzazione e nella terapia medica per lo STEMI, hanno portato ad una riduzione dei tassi di mortalità per IMA, ma l'incidenza delle complicanze meccaniche è rimasta relativamente invariata nel tempo. Questo può essere spiegato in parte dall'invecchiamento progressivo della popolazione, ma anche dalla crescente prevalenza di fattori di rischio cardiovascolari e dalla migliore capacità diagnostica di rilevare queste complicanze.

Le complicanze meccaniche dell'IMA sono molto gravi e sono associate a tassi di morbilità e mortalità elevati, specie nei pazienti più anziani, e per questo

necessitano di un tempestivo riconoscimento e di un'immediata gestione terapeutica. I soggetti che più frequentemente presentano queste complicanze sono donne, anziani, pazienti con storia di scompenso cardiaco ed insufficienza renale cronica e si presentano frequentemente in seguito al primo evento acuto (12).

Le principali complicanze meccaniche sono:

- Rigurgito mitralico acuto secondario a rottura del muscolo papillare.

L'incidenza è andata incontro ad una diminuzione nell'era della ri-perfusione ma la mortalità rimane tra il 10% e il 40%. La valvola mitralica è supportata da due muscoli papillari: quello anterolaterale che presenta un doppio apporto arterioso dato dall'arteria discendente anteriore sinistra e dal ramo marginale dell'arteria circonflessa e quello posteromediale che, a seconda della dominanza, è irrorato dall'arteria coronaria circonflessa o dall'arteria coronaria destra.

La rottura del muscolo anterolaterale, conseguente ad un'ischemia, è estremamente rara, in quanto l'irrorazione sanguigna è a carico di due rami coronarici; mentre la rottura del muscolo posteromediale è tipicamente associata ad infarti STEMI che coinvolgono la parete inferiore o laterale (12). Si possono verificare due diverse situazioni:

- Se la necrosi è seguita da una rottura del muscolo papillare, si instaura una disfunzione del muscolo papillare con conseguente disfunzione della valvola mitralica in sistole. La conseguenza consiste in una insufficienza mitralica con protrusione nella valvola in atrio sinistro.
- Se la necrosi non è seguita dalla rottura del muscolo papillare, si instaura un'insufficienza mitralica massiva, in genere incompatibile con la vita. Il paziente va incontro a morte per insufficienza cardiaca massiva e per edema polmonare acuto.

- Rottura del setto interventricolare.

Nella pratica cardiovascolare contemporanea, l'incidenza di tale difetto post-IMA è circa dello 0.3% e tipicamente si verifica da 3 a 5 giorni dopo l'infarto. La breccia che si crea conseguentemente alla necrosi transmurale a livello del setto, comporta l'instaurarsi di uno *shunt* sinistro-destro, rendendo conto di una clinica molto variabile: dal riscontro di un soffio accidentale all'auscultazione sino al collasso cardiocircolatorio. Si potrà

riscontrare dispnea e ortopnea, conseguente all'aumento della portata a livello del circolo polmonare e parallelamente ipotensione, ipoperfusione delle estremità e oliguria a causa della riduzione della portata sistemica.

Difetti del setto ventricolare anteriori ed apicali sono causati da infarti nel territorio dell'arteria discendente anteriore sinistra, mentre i difetti posteriori sono causati da infarti inferiori. I difetti del setto ventricolare tendono a verificarsi più frequentemente nell'infarto anteriore rispetto a quello inferiore/laterale, ma gli infarti inferiori sono associati a difetti più complessi con multiple e irregolari connessioni interventricolari.

Il tasso di mortalità associato a difetti non corretti è circa dell'80% a 30 giorni dall'infarto; si abbassa la mortalità al 30-40% in caso di intervento chirurgico dopo una settimana dalla diagnosi (6,12).

- Pseudoaneurismi e aneurismi del ventricolo sinistro.

Gli pseudoaneurismi si sviluppano quando la rottura del muscolo cardiaco è contenuta dall'adesione del pericardio. Ciò può avvenire solo dopo la creazione di fibrosi e aderenze del pericardio al muscolo cardiaco. Coinvolgono più frequentemente la parete inferiore o laterale, a causa dell'adesione del pericardio conseguente all'allettamento del paziente dopo IMA (13). Possono restare non diagnosticati per diversi mesi.

L'aneurisma in genere insorge come complicanza cronica conseguente al rimodellamento ventricolare post-IMA: il ventricolo tende ad espandersi e a diventare un vero e proprio aneurisma, non solo acinetico ma discinetico, cioè estroflettendosi durante la sistole. Le zone più frequentemente interessate sono l'apice e la parete anteriore del ventricolo sinistro. Oltre alle ripercussioni sulla cinetica ventricolare, tale condizione faciliterà la comparsa di insufficienza cardiaca, tachiaritmie ventricolari e trombi murali.

- Rottura di parete libera.

La sua vera incidenza non è nota in quanto solitamente si presenta come morte cardiaca improvvisa extraospedaliera. Il rischio di sviluppare questa complicanza è più elevato in caso di riperfusione ritardata, principalmente a causa di emorragia intramiocardica, di dissezione miocardica e successiva rottura (12).



Si presenta come un quadro di dissociazione elettromeccanica secondaria a tamponamento cardiaco, con mortalità vicino al 100%. Questo poiché ad ogni sistole viene espulsa dal ventricolo una quota più o meno importante di sangue che, attraverso la breccia, si accumula nello spazio pericardico. Ne consegue una progressiva ipoperfusione sistemica e, parallelamente, un progressivo accumulo di sangue nel pericardio con successivo tamponamento cardiaco. La clinica documenta una distensione giugulare, polso paradossale, toni cardiaci ovattati e crollo della pressione sistemica; a volte è presente anche nausea e dolore toracico.

La mortalità per i pazienti sottoposti a riparazione chirurgica d'emergenza resta comunque alta, maggiore del 35% (12).

- Shock cardiogeno.

Complica il 5-10% dei casi di IMA; la riperfusione immediata e il tempestivo intervento finalizzato a ridurre il tasso di incidenza delle altre complicanze sembra aver ridotto l'incidenza di shock cardiogeno dal 20% al 7% (1). Nell'80% dei casi l'infarto miocardico rappresenta esso stesso la causa primaria di shock cardiogeno; nel 20% dei casi invece lo shock è conseguente ad una complicanza dell'infarto, quali la rottura del muscolo papillare con rigurgito mitralico acuto o la rottura cardiaca.

Il severo stato di ipoperfusione sistemica che deriva dalla disfunzione cardiaca conduce il paziente ad un'insufficienza multiorgano, rendendo conto dell'alta mortalità di questa condizione. Nonostante i progressi negli approcci farmacologici e terapeutici, basati su vari dispositivi di supporto, negli ultimi 20 anni non è stato osservato alcun miglioramento significativo della mortalità. Da una recente analisi del *National Inpatient Sample* è risultato che l'incidenza di shock cardiogeno tra i pazienti STEMI è aumentata dal 6.5% al 10.1% tra il 2003 e il 2010; nello stesso periodo la mortalità intraospedaliera negli stessi pazienti è diminuita dal 44.6% al 33.8% (16).

- Insufficienza cardiaca.

L'insufficienza cardiaca che complica l'infarto miocardico è comune e rappresenta la principale causa di morte intraospedaliera dovuta a STEMI; in base alla temporalità di insorgenza si può identificare lo scompenso cardiaco insorto al momento della presentazione dell'IMA e lo scompenso

sviluppatosi durante l'ospedalizzazione. Comuni sono i fattori di rischio clinici che ne favoriscono l'insorgenza, quali età avanzata, sesso femminile, precedente infarto miocardico, ipertensione, diabete, insufficienza renale cronica, tachicardia e fibrillazione atriale (14,15). Se lo scompenso insorge al momento del ricovero per infarto, la patogenesi riconosce come elementi dirimenti:

- Lo stordimento miocardico e la necrosi.
- Le complicanze meccaniche.
- La risposta infiammatoria conseguente alla necrosi.
- La disfunzione microvascolare conseguente alla riperfusione che causa la produzione di specie reattive dell'ossigeno ed embolizzazione dei detriti trombotici.

Nel tempo, i tassi di incidenza dello scompenso cardiaco alla diagnosi di IMA si sono ridotti, probabilmente per l'introduzione della PCI e per la modifica dei criteri diagnostici di IMA. In merito allo scompenso cardiaco sviluppatosi durante o dopo il ricovero, esso è la diretta conseguenza della morte dei cardiomiociti, della successiva sostituzione del tessuto necrotico con tessuto cicatriziale, dell'upregolazione cronica di RAA e del rimodellamento ventricolare. Viene diagnosticato in circa il 13% dei pazienti a 30 giorni dall'IMA e nel 20-30% dei pazienti a 1 anno dalla dimissione. Indipendentemente dal tipo di scompenso, esiste una forte relazione tra il grado di insufficienza cardiaca e la mortalità: il rischio totale di mortalità è triplicato, mentre quadruplica la mortalità cardiovascolare (14).

### **3.3. RIMODELLAMENTO VENTRICOLARE POST INFARTO MIOCARDICO ACUTO**

#### **3.3.1. Definizione**

Il rimodellamento del ventricolo sinistro (LVR) descrive il (mal)adattamento del cuore a condizioni meccaniche, neurormonali e a modificazioni ereditarie, attraverso la regolazione della dimensione, della forma e della funzione ventricolare.

Tale adattamento non lo si riscontra esclusivamente post-IMA, ma si manifesta anche conseguentemente a condizioni che modificano l'equilibrio emodinamico esistente tra la forza di contrazione centrale e le resistenze periferiche, come ad esempio durante la crescita, la gravidanza o negli sportivi. Il rimodellamento che si sviluppa in tali contesti è considerato fisiologico in quanto la crescita dei cardiomiociti è armonica. Al contrario, è da considerarsi patologico il *remodeling* che si può manifestare come complicanza dell'infarto, in quanto sfocia in una condizione di insufficienza cardiaca, riducendo significativamente la sopravvivenza del paziente (23).

#### **3.3.2. Epidemiologia**

Il processo di *remodeling* della camera ventricolare sinistra, che si instaura dopo un evento infartuale, rappresenta la più importante sequela della necrosi miocardica. Questo fenomeno, oggi, è osservato sempre più frequentemente, in conseguenza ai maggiori tassi di sopravvivenza post-IMA raggiunti grazie alla diffusione del trattamento trombolitico e rivascolarizzante. La riperfusione precoce e la terapia farmacologica in fase riabilitativa ne hanno ridotto l'incidenza, anche se si stima che almeno il 30-50% dei pazienti mostrerà un grado variabile di rimodellamento anche dopo un IMA di ridotte dimensioni. La frequenza di tale fenomeno aumenta in caso di infarti ampi e transmurali: maggiore è l'estensione dell'infarto, sia in senso longitudinale sia in senso trasversale, più probabile e importante sarà il rimodellamento (24).

### 3.3.3. Fisiopatologia

Il rimodellamento ventricolare coinvolge sia la regione infartuata sia quella non infartuata. Infatti, si sviluppa gradualmente la dilatazione del ventricolo sinistro e l'ipertrofia da sovraccarico di volume, con progressiva perdita della funzione ventricolare. La legge di Laplace permette di comprendere le basi fisiopatologiche che causano questo fenomeno: la tensione della parete ventricolare è direttamente proporzionale alla pressione e al raggio della camera ventricolare e inversamente proporzionale al doppio dello spessore di parete. Quindi, a parità di pressione, un ventricolo di raggio minore o con maggiore spessore parietale, ha uno stress di parete minore.

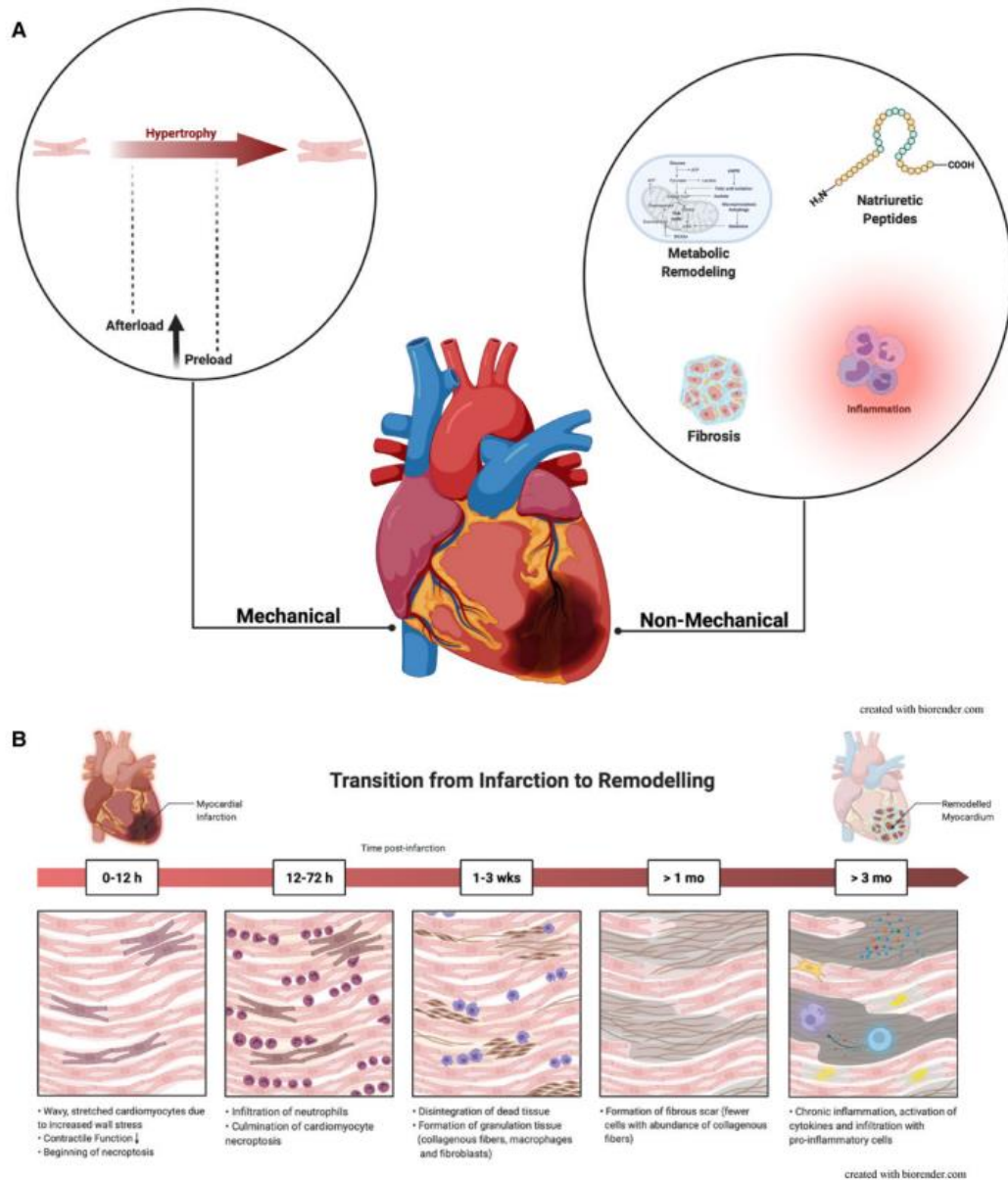
Nella fase precoce di IMA, la necrosi determina un'alterazione della contrattilità cardiaca che causa un aumento del volume ventricolare sinistro con conseguente incremento dello stress di parete e riduzione della gittata cardiaca. Il ventricolo, con lo scopo di mantenere costante la gittata cardiaca, sviluppa un'ipertrofia eccentrica, ma tale compenso permette di sopperire, almeno in parte, alla diminuzione di FE.

Il rimodellamento si determina attraverso due fasi principali: l'espansione dell'infarto e la dilatazione dell'area non infartuata. Questi due momenti sono solo in parte sovrapponibili dal punto di vista cronologico; infatti, si parla di rimodellamento precoce e rimodellamento tardivo. Il rimodellamento precoce, che inizia già poche ore dopo l'evento acuto, è un processo che coinvolge l'area che ha subito la necrosi e quella immediatamente circostante ed è definito come dilatazione acuta e assottigliamento dell'area infartuata. La fase del rimodellamento tardivo coinvolge maggiormente il miocardio non infartuato; avviene nelle settimane successive ed è progressivo in quanto basato su meccanismi che tendono ad autoalimentarsi. I miociti sopravvissuti all'infarto, essendo sottoposti ad un eccessivo carico di lavoro per sopperire al mancato contributo dei miociti necrotici, sviluppano ipertrofia che causa un aumento sproporzionato tra lo spessore di parete e il volume ventricolare. Contemporaneamente, l'allungamento delle fibre miocardiche e l'attivazione del sistema immunitario in senso proinfiammatorio, favoriscono l'attivazione e la proliferazione dei miofibroblasti, responsabili della formazione della cicatrice nell'area infartuata (24). Dapprima la fibrosi è interstiziale e reversibile; in seguito, i miociti necrotici vengono sostituiti dal collagene e la fibrosi diviene irreversibile (23). La formazione della cicatrice

riparativa con l'allungamento e l'assottigliamento della zona infartuata si ripercuotono sulla geometria cardiaca che da ellittica assume una configurazione più sferica, causando un ulteriore incremento del volume ventricolare (Figura 6). L'insieme di tutti questi cambiamenti contribuisce al progressivo declino delle prestazioni contrattili ventricolari, con aumento sia del volume telediastolico, che telesistolico, e ulteriore riduzione della frazione d'eiezione (24).

Si deve infine considerare che il rimodellamento patologico è strettamente legato anche all'attivazione di fattori neuroendocrini, paracrini e autocrini, che sono sovraregolati dopo il danno miocardico e lo squilibrio emodinamico. Tra questi, l'attivazione di RAAS svolge un ruolo importante, in quanto l'angiotensina II provoca l'incremento delle resistenze periferiche e quindi del postcarico, esplica un effetto ipertrofico sui cardiomiociti e proliferativo sui fibroblasti e media l'attivazione di geni fetali che favoriscono la trascrizione e la sintesi di fattori di crescita, tra cui il fattore di crescita trasformante (TGF). RAAS a sua volta attiva anche il sistema nervoso simpatico con produzione di catecolamine da parte della midollare del surrene.

Si citano infine anche i peptidi natriuretici (ANP, BNP e CNP) prodotti dai cardiomiociti atriali e ventricolari, conseguentemente all'aumento dello stress parietale. Agiscono principalmente come ormoni endocrini, modulando la diuresi, la natriuresi, la vasodilatazione e contrastando in parte l'impatto negativo dell'angiotensina II e la segnalazione ipertrofica dell'andotelina-1 (23,25).



**Figura 6. A.** Fisiopatologia del rimodellamento ventricolare sinistro post-IMA. A sinistra: l'aumento persistente del postcarico, e successivamente del precarico, promuove l'allungamento meccanico del tessuto cardiaco e l'attivazione di vie pro-ipertrofiche che portano alla crescita patologica dei miociti e allo sviluppo di rimodellamento. A destra: gli squilibri del metabolismo energetico, che causano una produzione subottimale di energia (rimodellamento metabolico), l'attivazione di RAAS e del sistema nervoso simpatico promuovono l'attivazione di vie pro-infiammatorie e deposizione di matrice extracellulare, portando allo sviluppo di fibrosi miocardica. Ciò determina un'espansione del rimodellamento ventricolare sinistro post-infarto miocardico.

**Figura 6. B.** Alterazioni istologiche nel cuore dopo IMA. Il sovraccarico volumetrico e pressorio causa un incremento dello stress parietale e un progressivo declino della funzione ventricolare sinistra. L'infiltrazione miocardica da parte di cellule immunitarie porta alla formazione di tessuto cicatriziale e alla morte progressiva dei cardiomiociti. L'infiammazione cronica, assieme ad altri stimoli, alimenta l'espansione della matrice extracellulare, promuovendo il rimodellamento cronico ventricolare (23).

### 3.3.4. Tecniche di valutazione del rimodellamento ventricolare

Lo studio della funzionalità ventricolare sinistra deve essere basato sul calcolo dello stroke volume, cioè la differenza tra volume telediastolico e volume telesistolico, e sulla frazione d'eiezione, calcolata come rapporto tra lo stroke volume e il volume telediastolico (24).

Negli ultimi anni, l'imaging cardiaco non invasivo è notevolmente progredito, fornendo una gamma sempre più accurata e sofisticata di strumenti per caratterizzare il rimodellamento ventricolare in vivo. Lo scopo principale dell'imaging clinico è quello di identificare la presenza e la gravità del rimodellamento, valutando la funzione ventricolare e la geometria camerale. I principali esami di imaging a disposizione sono: l'ecocardiografia transtoracica e la risonanza magnetica cardiaca (RMC). La RMC resta il gold standard per la misurazione del volume ventricolare sinistro, ma non è una tecnica ampiamente disponibile, in quanto non facilmente applicabile nei pazienti con dispositivi cardiaci impiantati, oltre alle tempistiche più lunghe di cui necessita. Un'altra tecnica disponibile per la valutazione di LVR è l'imaging basato su radionuclidi, che però non viene usata di routine (23).

L'ecocardiografia 2D standard è il test utilizzato in prima linea per rilevare LVR. Presenta diversi vantaggi in quanto può essere eseguita in quasi tutti i pazienti, compresi quelli gravemente malati, è ampiamente disponibile, facilmente ripetibile e non è associata ad alcuna esposizione a radiazioni. La valutazione del rimodellamento viene effettuata attraverso la determinazione della disfunzione contrattile e della geometria ventricolare. Tuttavia, è un esame che presenta dei limiti, dovuti al fatto che le stime dei volumi ventricolari, ricavate da immagini 2D, possono essere soggette a variabilità dipendenti dalla selezione del piano di imaging e da imprecisioni nella misurazione del bordo endocardico. L'imaging della deformazione, associato alla valutazione della contrattilità miocardica, fornisce un eccellente valore prognostico di scompenso cardiaco (23,25).

La risonanza cardiaca si configura come il gold standard per la valutazione dell'anatomia e della funzione cardiaca. Non solo rileva la presenza e la gravità del rimodellamento, con misurazioni più precise di volume, massa e spessore della parete, ma offre ulteriori strumenti per discriminare la composizione del tessuto miocardico, evidenziando le lesioni reversibili da quelle irreversibili. Oltre alla FE ventricolare sinistra, anche la misurazione del volume ventricolare sinistro e l'estensione dell'area infartuale offrono informazioni prognostiche aggiuntive post-IMA. Al di là del ruolo ricoperto nella diagnosi di LVR, la RMC con mezzo di contrasto ha dimostrato anche capacità di individuare il gruppo di pazienti infartuati maggiormente a rischio di svilupparlo; questo attraverso la ricerca di eventuali aree

edematose nelle sequenze T2 e la valutazione di aree che mostrano *late gadolinium enhancement* (LGE), ovvero zone di necrosi o di fibrosi miocardica (25). In aggiunta LGE può essere utilizzato anche per identificare l'ostruzione microvascolare post-infarto (MVO), valutando il fenomeno del no-reflow: nelle zone in cui non si ripristina il flusso di sangue nonostante la rivascolarizzazione effettuata, si instaurano molteplici meccanismi quali l'aumento della pressione tissutale indotta dall'infiammazione, l'occlusione delle arteriole ed emorragie dovute al danno capillare che contribuiscono all'espansione dell'area infartuata e quindi alla progressione a LVR (24).

### **3.3.5. Terapia del rimodellamento ventricolare**

Bisogna porre in atto tutte le misure atte a ridurre l'estensione dell'area infartuata e la progressione del processo che conduce al rimodellamento. La rivascolarizzazione precoce è in grado di contenere sia l'estensione del territorio infartuato che il successivo rimodellamento: consente infatti di restaurare la contrattilità dei miociti ancora vitali presenti all'interno della zona infartuata ed attualmente acinetici, diminuendo l'espansione e l'assottigliamento del territorio infartuato e riducendo lo *stunning* miocardico.

In secondo luogo, è importante pianificare una terapia farmacologica atta a scongiurare lo sviluppo di LVR, attraverso una regolazione precoce ed efficiente del precarico e del postcarico. I farmaci (23,26) che possono essere impiegati sono i seguenti:

- Nitroderivati: determinano una diminuzione delle resistenze periferiche, favorendo il rilasciamento della muscolatura liscia vasale. La dilatazione venosa riduce il sovraccarico diastolico e permette di controbilanciare in modo parziale la riduzione della contrattilità cardiaca, contribuendo a ridurre la distorsione ventricolare post-infartuale.
- ACE-inibitori: favoriscono la vasodilatazione periferica riducendo il postcarico, riducono la dilatazione ventricolare e mediano un effetto antiproliferativo. Lo studio AIRE (*Acute Infarction Ramipril Efficacy*) ha evidenziato che il ramipril è in grado di attenuare l'incidenza della distorsione ventricolare e dell'insufficienza cardiaca post-infartuale.
- Sartani: farmaci alternativi agli ACE-inibitori, che trovano impiego sia nel periodo post-infartuale precoce che tardivo. Conseguentemente



all'inibizione dell'attività dell'angiotensina II sui recettori AT<sub>1</sub>, riducono le resistenze periferiche, quindi il postcarico, inibiscono l'ipertrofia dei miociti, la proliferazione fibroblastica e la sintesi del collagene.

- $\beta$ -bloccanti: inibendo il legame delle catecolamine con i recettori  $\beta_1$  e  $\beta_2$  presenti nel tessuto specifico di conduzione e nel muscolo cardiaco, provocano una riduzione della frequenza cardiaca e della velocità di conduzione che nel medio-lungo termine impediscono il rimodellamento ventricolare, riducendo mortalità e morbilità nei pazienti post-IMA.
- Sono stati proposti nuovi target terapeutici, soprattutto dopo la scoperta del preponderante ruolo svolto dall'infiammazione nella patogenesi di LVR. La somministrazione di Canakinumab, un anticorpo monoclonale contro l'interleuchina-1  $\beta$ , in una coorte di pazienti post-IMA, ha ridotto gli eventi cardiovascolari e il rischio di ospedalizzazione per scompenso cardiaco.

### **3.4. OSTRUZIONE MICROVASCOLARE E NO-REFLOW**

#### **3.4.1. Definizione**

L'angioplastica percutanea primaria è la principale strategia di riperfusione per i pazienti STEMI; tuttavia, nonostante il tempestivo ripristino della pervietà del vaso coronarico epicardico, la PCI potrebbe non riuscire ad ottenere una riperfusione ottimale del tessuto miocardico. Questo fenomeno prende il nome di no-reflow (NR) e si verifica a causa di un danno strutturale e funzionale del microcircolo coronarico (MVO, *Microvascular Obstruction*). Si verifica in acuto nel 30-60% dei pazienti STEMI trattati con PCI primaria e nel 50% dei casi presenta una spontanea reversibilità, con recupero della perfusione capillare.

È fondamentale rilevarlo poiché il NR è un importante predittore di eventi cardiovascolari avversi al follow-up: è associato ad un'augmentata incidenza di riospedalizzazione per scompenso cardiaco, ad un elevato rischio di rimodellamento ventricolare avverso e di aritmie maligne e infine ad un'augmentata mortalità cardiovascolare (27). Inoltre, i pazienti con NR presentano al follow-up anche una maggiore incidenza di angina pectoris (28).

### 3.4.2. Patogenesi

I meccanismi fisiopatologici implicati nell'ostruzione microvascolare (Figura 7) sono:

- **Danno ischemico:** l'ischemia miocardica prolungata, definita come un flusso ematico  $< 40$  ml/min per 100 g di tessuto miocardico, provoca la necrosi dei cardiomiociti oltre al danno delle cellule endoteliali dei vasi coronarici. L'entità del danno è proporzionale alla durata del tempo di ischemia e alla sua estensione.

Inizialmente a livello dell'endotelio si osservano delle protrusioni endoteliali che ostruiscono il microcircolo. La successiva necrosi delle cellule endoteliali causa la distruzione delle giunzioni intercellulari con perdita dell'integrità vascolare e stravasamento degli eritrociti a livello extravascolare. L'aumento della permeabilità capillare inoltre è responsabile della formazione di edemi interstiziali che comprimono ab estrinseco il microcircolo, riducendo ulteriormente il flusso attraverso vasi già disfunzionanti (28,29).

- **Danno da riperfusione:** quando l'ischemia dura più di 3 ore, il danno associato a quest'ultima è potenziato dal danno da riperfusione (29). Il brusco ripristino del flusso ematico a livello del microcircolo danneggiato causa un danno diretto ai cardiomiociti, incrementando l'edema cellulare ed interstiziale, oltre ad accentuare la discontinuità endoteliale e lo status proinfiammatorio del miocardio ischemico. Infatti, all'infiltrazione neutrofilica e piastrinica conseguente alla riperfusione, segue la produzione di citochine infiammatorie, radicali liberi dell'ossigeno, sostanze vasoattive ed enzimi proteolitici che peggiorano la disfunzione microvascolare (28). Inoltre, può verificarsi anche un'emorragia intramiocardica, forte predittore di rimodellamento ventricolare sinistro: l'ipossia interrompe e danneggia la barriera endoteliale della microvascolarizzazione quindi, in sede di riperfusione, lo stravasamento delle cellule ematiche dal letto capillare può causare la formazione dell'emorragia (29).
- **Embolizzazione distale:** gli emboli possono originare sia spontaneamente a livello del trombo che ostruisce il vaso coronarico responsabile dell'infarto, quindi precedentemente alla manipolazione vasale, sia durante la procedura di perfusione (29). Il materiale embolizzato non determina solo

un'ostruzione meccanica ma è anche responsabile della produzione di una reazione infiammatoria locale con rilascio di sostanze vasoattive, tra cui l'endotelina-1 (30). Inoltre, attraverso l'analisi microscopica del materiale trombotico prelevato a livello del vaso infartuato (IRA), si è scoperta la presenza di trappole extracellulari di neutrofili (NETs, *Neutrophil Extracellular Traps*). I NETs sono filamenti di cromatina, rilasciata dai granulociti neutrofili attivati ed estrusa nell'ambiente extracellulare; si formano conseguentemente agli stimoli infiammatori e all'attivazione piastrinica nel sito di rottura della placca. Sembrano essere implicati nella propagazione della tromboinfiammazione, in quanto espongono il fattore tissutale, maggiore iniziatore in vivo della coagulazione (31).

- Predisposizione individuale alla disfunzione microvascolare:
  - Genetica: il polimorfismo 1976TC del gene per il recettore dell'adenosina (implicato nella vasodilatazione) è stato associato alla disfunzione microvascolare e al NR.

Inoltre, è stato dimostrato che variazioni genetiche all'interno di regioni definite dei geni VEGFA e CDKN2B-AS1 sono associate a disfunzione microvascolare coronarica, mentre le varianti alleliche sesso-specifiche dei geni MYH15, VEGFA e NT5E sono correlate ad aumentato rischio di disfunzione microvascolare coronarica negli uomini (28,29,32).

  - Acquisita: è determinata dai classici fattori di rischio cardiovascolari (ipercolesterolemia, ipertensione arteriosa sistemica e diabete) che contribuiscono a determinare la disfunzione microvascolare (28).

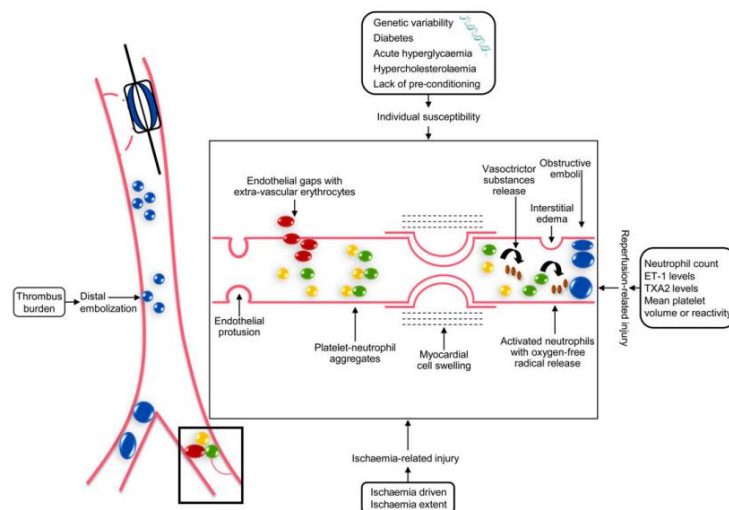


Figura 7. Patogenesi dell'ostruzione microvascolare coronarica (29).

### 3.4.3. Diagnosi

La diagnosi del no-reflow può essere posta mediante diverse tecniche:

- Tecniche invasive.

L'angiografia coronarica eseguita durante la PCI è stata la prima tecnica utilizzata per identificare il NR. È possibile valutare la qualità della riperfusione valutando il flusso sanguigno epicardico anterogrado angiografico, classificato come TIMI (*Thrombolysis in Myocardial Infarction*): un flusso TIMI 3 rappresenta un flusso normale, mentre un flusso TIMI da 0 a 2 è associato a NR. Nonostante il flusso TIMI sia un semplice strumento diagnostico, è dotato di bassa sensibilità e specificità (28).

È stata pertanto introdotta la valutazione angiografica del *blush* miocardico (MBG, *Myocardial Blush Grade*): permette di valutare l'intensità della radiopacità del tessuto miocardico, ottenuta con un'iniezione di contrasto nelle coronarie epicardiche e con la valutazione della rapidità con cui questa impregnazione diminuisce. Il MBG varia da 0 a 3 e un MBG da 0 a 1 è diagnostico per NR (28). Si ritiene tuttavia che l'uso di MBG rifletta solo indirettamente lo stato microvascolare (33).

Per una valutazione emodinamica più accurata, è possibile procedere con la misurazione della velocità del flusso sanguigno coronarico, utilizzando una guida doppler intracoronarica. Il tipico *pattern* di NR è caratterizzato da flusso sistolico retrogrado ( $> 10$  cm/sec), ridotto flusso sistolico anterogrado e rapida decelerazione del flusso diastolico ( $< 600$  m/sec) (29).

In alternativa, si può misurare la riserva di flusso coronarico, definita come il rapporto tra il flusso coronarico massimale e il flusso coronarico a riposo. In assenza di ostruzioni epicardiche, fornisce informazioni sul compartimento microvascolare, individuando MVO per valori di riserva di flusso  $< 2.0$  (con sensibilità del 79%).

- Tecniche non invasive.

La RMN con gadolino rappresenta il gold standard per la valutazione di MVO: attraverso tecniche, come il potenziamento contrastografico tardivo (DGE) e le immagini T2-pesate, è possibile visualizzare il danno miocardico. Le sequenze T2, oltre ad essere fondamentali per discriminare tra infarto miocardico acuto e cronico, consentono di individuare

l'emorragia intramiocardica. Nelle immagini, tale fenomeno appare come zone di attenuato segnale all'interno di aree edematose ad elevato segnale, a causa dell'effetto paramagnetico dei prodotti di degradazione dell'emoglobina che alterano l'omogeneità del campo magnetico, generando perdita di segnale. Nonostante la presenza di emorragia intramiocardica sia associata alla presenza di ostruzione microvascolare, l'identificazione di aree di MVO richiede l'utilizzo della tecnica contrastografica. Quindi si procede con l'imaging basato sul DGE che permette l'acquisizione di immagini T1 pesate dopo somministrazione di mezzo di contrasto a base di gadolino: questo ha una distribuzione extravascolare ed extracellulare quindi il *wash-out* del mdc è ritardato nelle aree con aumentato volume extracellulare/interstiziale come le aree di necrosi. MVO appare come un'area scura, ipointensa, circondata dall'iperintensità del miocardio necrotico.

Un ulteriore strumento non invasivo di diagnosi è la valutazione della morfologia del tratto ST all'ECG. Si parla di risoluzione del segmento ST quando c'è una riduzione del 50-70% dell'elevazione ST su tutte le derivazioni. A seconda del cut-off utilizzato, una risoluzione <50-70% dopo 60-90 minuti dalla ri-perfusione è indicativo di NR (27).

Infine, un ultimo strumento diagnostico è l'ecografia miocardica con contrasto: attraverso l'uso di microbolle di gas inerte, somministrate per via endovenosa e restanti all'interno del microcircolo, si è in grado di delineare l'area a rischio di necrosi durante l'occlusione coronarica acuta. Un persistente difetto di contrasto, nonostante la pervietà dell'arteria epicardica dopo la ri-perfusione, è correlato a MVO. Inoltre, studi hanno dimostrato che il versamento pericardico precoce, l'insufficienza cardiaca congestizia e le aritmie avverse si verificano in modo significativo e più frequentemente nei pazienti con MVO (33). L'ecocardiografia miocardica con contrasto presenta diverse limitazioni, in quanto è un esame operatore-dipendente, possiede una risoluzione spaziale moderata e fornisce una visualizzazione ventricolare sinistra incompleta, con una visualizzazione subottimale della parete laterale (29).

#### 3.4.4. Prognosi

La disfunzione microvascolare coronarica è un importante fattore predittivo di rimodellamento ventricolare avverso e di mortalità nei pazienti STEMI. In particolare, il flusso TIMI  $\leq 2$  è associato ad un aumentato rischio di rimodellamento avverso a 6 mesi e di mortalità a 5 anni. Il *blush* miocardico (MBG) di grado 0-1 aumenta il rischio di rimodellamento avverso a 6 mesi e di mortalità totale a 16 mesi di follow-up. L'ecocardiografia miocardica con contrasto, positiva per MVO, correla con un aumento del rischio di rimodellamento avverso a 6 mesi e di morte cardiaca dopo 46 mesi. La RMN cardiaca che rileva MVO aumenta il rischio di rimodellamento avverso a 6 mesi e di morte. Infine, la mancanza di risoluzione del sopraslivellamento del tratto ST aumenta il rischio di mortalità dopo 30 giorni, ma non riesce a prevedere in modo consistente il rimodellamento ventricolare avverso (29).

#### 3.4.5. Management del no-reflow

Nonostante i grandi progressi nella comprensione della fisiopatologia alla base di MVO e i numerosi dati sperimentali che mostrano l'effetto delle terapie applicate su modelli animali, questi trattamenti hanno dimostrato effetti benefici nell'uomo ma senza mai tradursi in un reale miglioramento in termini di *endpoint* clinici significativi, come la riduzione della mortalità cardiovascolare. Inoltre, negli studi effettuati si è sempre testato un singolo approccio terapeutico, quando probabilmente una terapia multi-target potrebbe dare risultati clinici migliori (28).

Nelle attuali linee guida STEMI della Società Europea di Cardiologia, l'unica terapia specifica proposta per il trattamento di MVO sono i farmaci antiaggreganti come gli inibitori della glicoproteina IIb/IIIa.

Ulteriori bersagli terapeutici sono i periciti, cellule contrattili proprie delle pareti capillari, responsabili della vasomotricità del microcircolo. Questi, dopo l'ischemia miocardica possono restringere irreversibilmente i capillari coronarici, riducendo così la perfusione e contribuendo a MVO (28). A tal proposito, si possono somministrare farmaci intracoronarici con lo scopo di vasodilatare il microcircolo:

- Calcio-antagonisti, quali verapamil, diltiazem, nicardipina.
- Adenosina, dotata anche di proprietà antiinfiammatorie contro neutrofilii e inibizione dell'aggregazione piastrinica. Favorisce inoltre il

precondizionamento ischemico, limitando il danno da riperfusione, e presenta effetti anti-apoptotici e pro-angiogenetici (28,34).

- Nitroprussiato di sodio, inibisce anche l'aggregazione piastrinica.
- Antagonisti del recettore A dell'endotelina.

È stato studiato anche il ruolo dei  $\beta$ -bloccanti nel MVO: in diversi modelli animali, la somministrazione di metoprololo prima della riperfusione, riduceva le dimensioni dell'area infartuata e l'insorgenza di NR, modulando la risposta infiammatoria e inibendo la formazione di aggregati piastrinici-neutrofili (27).

Anche l'adrenalina intracoronarica ha recentemente dimostrato risultati incoraggianti, soprattutto nel trattamento del NR refrattario ad altre terapie o in caso di controindicazioni a queste ultime. L'unico effetto collaterale da segnalare è la possibile insorgenza di aritmie maligne (27).

Accanto a queste, son possibili anche strategie di trattamento non farmacologiche. A tal proposito il condizionamento ischemico, mediante cicli di occlusione coronarica con palloncino e riperfusione, promuove la riduzione della dimensione dell'infarto. Per la riduzione del rischio di embolizzazione, si adoperano dei filtri coronarici distali di protezione, posizionati prima dell'impianto dello stent, anche se, in realtà, non hanno mai dimostrato un effettivo miglioramento del flusso microvascolare, dell'estensione dell'infarto o degli outcome clinici.

Infine come ultimo approccio invasivo vi è l'utilizzo di un dispositivo denominato PICSO (*Pressure-controlled Intermittent Coronary Sinus Occlusion*) prima dello stent: attraverso un'occlusione transitoria del seno coronarico a pressione controllata, si ottiene un aumento della pressione del circolo venoso cardiaco che causa un miglioramento di perfusione a livello del microcircolo (27).

Nuovi bersagli terapeutici promettenti potrebbero essere rappresentati da terapie mirate a modulare la risposta infiammatoria: essa si configura come un meccanismo protettivo di rimozione dei detriti nella zona ischemica ma contribuisce a MVO con formazione di edema visibile alla RMN. In cronico invece la persistenza dell'infiammazione contribuisce al rimodellamento ventricolare avverso e allo scompenso cardiaco (28).

### 3.5. ANGIOTENSINA II

Angiotensina II (Ang II) è un importante ormone endocrino octapeptidico, facente parte del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS). Con la sua azione a livello dei recettori tissutali AT<sub>1</sub>R e AT<sub>2</sub>R, svolge un ruolo cruciale nella regolazione della pressione arteriosa, nel bilancio elettrolitico e nell'omeostasi dei fluidi corporei.

#### 3.5.1. Sintesi dell'angiotensina II

Il sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS) è un sistema vitale per la sopravvivenza umana, poiché contribuisce alla regolazione della pressione arteriosa, attraverso le proprietà vasocostrittrici dell'angiotensina II, e regola l'equilibrio del volume extracellulare, attraverso la proprietà sodio-ritentiva dell'aldosterone.

Gli stimoli responsabili dell'attivazione del sistema RAA (1) e quindi della produzione di renina sono:

- Diminuzione della pressione o della tensione all'interno dell'arteriola renale afferente (per ipotensione sistemica o per riduzione di volemia).
- Diminuzione del trasporto di NaCl nella parte distale della porzione ascendente dell'ansa di Henle.
- Stimolazione delle cellule renina-secernente ad opera del sistema nervoso simpatico attraverso il recettore adrenergico  $\beta_1$ .
- Diminuzione di angiotensina II mediante meccanismo a *feedback* negativo.

La renina è un enzima proteolitico, costituito da 340 aminoacidi. È sintetizzata a livello della macula densa dell'apparato iuxtaglomerulare renale sottoforma di prorenina, un proenzima di 406 aminoacidi. La prorenina può essere secreta direttamente nella circolazione o può essere attivata all'interno delle cellule di secrezione renale dalla convertasi neuroendocrina 1 o dalla catepsina B ed essere rilasciata come renina (1,36,37). In circolo, la renina attivata agisce su un substrato sintetizzato principalmente a livello epatico (ma anche nel cervello, reni, surreni, arterie di grosso calibro e tessuto adiposo), l'angiotensinogeno, una  $\alpha_2$ -globulina di 118 aminoacidi, i cui livelli plasmatici sono regolati da corticosteroidi, estrogeni, ormoni tiroidei e angiotensina II (38).



L'angiotensinogeno viene clivato e si ottiene un decapeptide inattivo: l'angiotensina I. Quest'ultima diventa substrato dell'enzima ACE (*Angiotensin-Converting-Enzyme*), una dipeptidil-carbossipeptidasi localizzata principalmente nei capillari polmonari, nelle cellule endoteliali e in minima parte nelle cellule epiteliali renali. La reazione enzimatica, attraverso la rimozione di due aminoacidi C-terminali, porta alla formazione dell'angiotensina II (Ang II).

Negli anni 2000 è stato identificato un altro enzima facente parte di questo complesso sistema di regolazione, l'ACE2 (39). È espresso prevalentemente nelle cellule endoteliali del cuore e del rene e possiede differenti attività biochimiche rispetto ad ACE in quanto, agendo sull'angiotensina I, la converte in una serie di prodotti tra cui:

- Angiotensina 1-9, che non possiede nessun effetto noto sui vasi sanguigni.
- Angiotensina 1-7 che, attraverso l'interazione col recettore Mas (GPCR) espresso nella corticale del rene, a livello dell'epitelio del tubulo contorto prossimale e nelle arteriole efferenti, promuove una vasodilatazione grazie all'attivazione dell'ossido nitrico sintetasi endoteliale, che sintetizza ossido nitrico (40).

Quindi, parallelamente al classico asse endocrino RAA che causa vasocostrizione, aumento delle resistenze vascolari e ritenzione idrica, è presente un secondo sistema caratterizzato dall'azione di ACE2 che agisce sugli stessi substrati del primo ma causa un effetto finale contrario. L'equilibrio tra ACE e ACE2 è fondamentale per il controllo dei livelli di angiotensina II poiché ACE2 contrasta l'attività di ACE, riducendo la quantità di angiotensina II (quindi diminuendo la vasocostrizione) e aumentando i livelli di angiotensina 1-7 (quindi promuovendo la vasodilatazione) (36).

Inoltre, l'angiotensina II può essere substrato di altre aminopeptidasi che portano alla produzione di angiotensina III (Ang 2-8), dotata di effetti simili ad Ang II ma con potenza inferiore, e angiotensina IV (Ang 3-8) che aumenta il flusso sanguigno del rene e nel cervello, esercitando un ruolo protettivo (41).

### 3.5.2. Recettori AT<sub>1</sub>R e AT<sub>2</sub>R dell'angiotensina II

I principali effetti dell'angiotensina II a livello dei suoi organi bersaglio sono mediati da due recettori di membrana: il recettore dell'angiotensina II di tipo 1 (AT<sub>1</sub>R) e il recettore dell'angiotensina II di tipo 2 (AT<sub>2</sub>R). Entrambi appartengono alla classe di recettori accoppiati alle proteine G (GPCR) e la loro struttura è caratterizzata da (42):

- Un dominio extracellulare N-terminale, caratterizzato da tre siti di glicosilazione e dal sito recettoriale costituito da quattro residui di cisteina che formano ponti disolfuro essenziali per il legame con Ang II.
- Un dominio transmembrana costituito da sette  $\alpha$ -eliche idrofobiche.
- Un dominio intracellulare C-terminale contenente residui di serina e treonina, potenziali siti di fosforilazione ad opera di diverse chinasi.

AT<sub>1</sub>R è composto da 359 aminoacidi e il gene che codifica per il recettore umano è localizzato nel cromosoma 3. Il ligando principale è l'angiotensina II ma può legare anche l'angiotensina III (36). È espresso in tutte le cellule del sistema cardiovascolare quali cellule endoteliali, cellule muscolari lisce, fibroblasti, monociti, macrofagi e miociti cardiaci ma anche nel cervello, nei reni, nella ghiandola surrenale e nel tessuto adiposo (43).

Il legame di Ang II a AT<sub>1</sub>R comporta l'attivazione di molteplici vie di segnalazione convergenti: tradizionalmente si distingue il *pathway* cellulare correlato all'attivazione della proteina G intracellulare associata a recettore e il *pathway* proteina G indipendente (42). A seconda dei diversi tipi cellulari, i recettori stimolati possono attivare almeno quattro diverse vie effettrici, quali i canali del Ca<sup>2+</sup> voltaggio-dipendenti, la fosfolipasi C (PLC), la fosfolipasi D (PLD) e la fosfolipasi A-2 (PLA-2) e inibire l'adenilato ciclasi. L'attivazione della fosfolipasi C produce inositolo-1,4,5-trifosfato e diacilglicerolo. L'inositolo-1,4,5-trifosfato si lega al suo recettore sul reticolo sarcoplasmatico e apre un canale che abilita l'efflusso di Ca<sup>2+</sup> nel citoplasma. Lo ione si lega alla calmodulina e attiva la chinasi della catena leggera della miosina, che fosforila la catena leggera della miosina, migliorando l'interazione tra actina e miosina e inducendo la contrazione delle cellule muscolari lisce (43).

Inoltre, è stato dimostrato che AT<sub>1</sub>R espresso nel sistema cardiovascolare è in grado di attivare una grande varietà di chinasi, come la famiglia delle proteine chinasi

attivate da mitogeni (MAPK), di cui fan parte ERK1/2 e JNK che sono implicate nella differenziazione, proliferazione, migrazione e fibrosi, ma anche AKT/proteina chinasi B (PKB), varie isoforme della proteina chinasi C (PKC) e tirosin-chinasi con o senza funzione recettoriale. Queste chinasi probabilmente stimolano la NADPH ossidasi, la generazione di ROS e la sintesi proteica, causando ipertrofia e iperplasia, in particolare a livello cardiaco, e deterioramento renale (44). Oltre agli effetti di AT<sub>1</sub>R dipendenti dalla proteina G, la sua stimolazione da parte di Ang II può attivare meccanismi di trasduzione indipendenti dalla proteina G attraverso l'associazione con molecole di segnalazione, come b-arrestine, JAK, Cdc42 e Src (43).

I livelli di espressione di AT<sub>1</sub>R sono strettamente correlati ai livelli del suo agonista: aumenti in acuto di Ang II causano un aumento dei livelli di AT<sub>1</sub>R, mentre un'esposizione cronica ad Ang II riduce l'espressione di questi. Non solo, nelle cellule muscolari lisce vascolari l'insulina, il colesterolo LDL e il progesterone up-regolano il recettore, a differenza di interferone- $\gamma$ , estrogeni, EGF, PDGFR, che ne down-regolano l'espressione (42).

AT<sub>2</sub>R è identico a AT<sub>1</sub>R per il 34%. Dal punto di vista strutturale presenta cinque potenziali siti di glicosilazione all'estremità N-terminale, anziché i tre presenti in AT<sub>1</sub>R ed è composto da 363 aminoacidi. Il gene che codifica questo recettore si trova nel cromosoma X. Il principale ligando è l'angiotensina III, ma può essere attivato anche da angiotensina IV e angiotensina 1-7 (45).

È altamente espresso nel tessuto fetale in particolare nell'aorta fetale, nel rene, nel mesenchima gastro-intestinale, nel tessuto connettivo, nel sistema scheletrico, nel cervello e nella midollare del surrene. La sua espressione diminuisce dopo la nascita, suggerendo un possibile ruolo principale nello sviluppo fetale; nella vita adulta può essere indotto in particolari condizioni patologiche (43).

L'attivazione di AT<sub>2</sub>R contrasta la maggior parte degli effetti di AT<sub>1</sub>R, attraverso l'inattivazione della via delle MAP-chinasi (mediante inibizione di MKP1 e ERK1/2): il risultato è l'inibizione della proliferazione cellulare e della differenziazione, la promozione di vasodilatazione attraverso il rilascio di bradichinina e ossido nitrico e la riduzione di infiammazione e stress ossidativo. Nel rene questa attivazione recettoriale promuove la natriuresi, aumentando il flusso sanguigno renale mediante la vasodilatazione delle arteriole afferenti ed

efferenti. Inoltre una caratteristica peculiare è la sua maggior espressione nella guarigione dei tessuti, sia conseguentemente a ferite cutanee, sia dopo danni ischemici cardiaci o renali: tramite l'incremento di neovascolarizzazione, permette di ridurre l'infiammazione e la fibrosi, contenendo le dimensioni dell'area infartuata. Allo stesso modo, la stimolazione AT<sub>2</sub>R ha dimostrato effetti protettivi nel sistema vascolare e nel cervello.

I livelli di espressione del recettore AT<sub>2</sub>R sono modulati da diversi fattori genetici e ambientali. In particolare, il contesto infiammatorio (con l'aumento di interleuchina-1  $\beta$ ), la presenza di fattori di crescita e l'aumento insulinico comportano un aumento dell'attività recettoriale (45).

Di conseguenza l'appropriato equilibrio tra l'attivazione di AT<sub>1</sub>R e AT<sub>2</sub>R svolge un ruolo chiave nella regolazione delle funzioni fisiologiche del sistema renale e cardiovascolare. Sembra probabile che polimorfismi nei geni codificanti i due recettori siano implicati nello sviluppo di malattie cardiovascolari e renali: polimorfismi di AT<sub>1</sub>R sono stati associati ad un aumentato rischio di sviluppo di ipertensione, di infarto miocardico e ad una maggiore progressione del danno renale (45).

### **3.5.3. Ruolo fisiologico dell'angiotensina II**

L'angiotensina II media la maggior parte di effetti fisiologici, stimolando il recettore AT<sub>1</sub>R:

- Agisce a livello vascolare tramite la stimolazione dei recettori presenti sull'endotelio e sulle cellule della muscolatura liscia, promuovendo una vasocostrizione. Questa costrizione è responsabile dell'aumento della pressione sanguigna.
- Agisce a livello renale promuovendo il riassorbimento di sodio e di acqua nel tubulo contorto prossimale e contribuendo ulteriormente all'aumento pressorio. Inoltre, induce vasocostrizione delle arteriole glomerulari afferente ed efferente. Questo comporta la diminuzione del flusso sanguigno a livello glomerulare e l'aumento della pressione idrostatica a livello dei capillari glomerulari; in questo modo GFR viene mantenuta in un range di normalità, anche in presenza di alterazioni del flusso ematico nell'arteriola afferente.

- Stimola la secrezione di aldosterone a livello della zona glomerulare della corticale del surrene. Questo ormone aumenta il riassorbimento di sodio dal filtrato glomerulare, attraverso la stimolazione dei canali epiteliali sodio amiloride-sensibili (ENaC), espressi nel polo apicale delle cellule del dotto collettore renale. Contemporaneamente, l'aldosterone favorisce l'escrezione di potassio nell'ultrafiltrato.
- Agisce a livello del sistema nervoso centrale, attivando l'ortosimpatico e il centro della sete. Facilita a livello dell'ipotalamo il rilascio dell'ormone antidiuretico, la vasopressina: essa agendo sul dotto collettore renale, stimola il riassorbimento di acqua, contribuendo in modo indiretto al controllo del volume plasmatico e del tono vascolare.
- Promuove la secrezione di noradrenalina a livello delle terminazioni adrenergiche, causando ulteriore vasocostrizione.
- Funge da fattore mitogeno per le cellule muscolari lisce vascolari (VSMC), favorisce il rimodellamento tissutale e agisce come fattore profibrotico e proinfiammatorio.

### **3.6. ENDOTELINA-1**

La famiglia delle endoteline è formata da tre isoforme endogene, ET-1, ET-2, ET-3, ognuna costituita da 21 aminoacidi, e da due recettori associati a proteine G (GPCRs), ossia il recettore dell'endotelina di tipo A (ETAR) e il recettore dell'endotelina di tipo B (ETBR).

L'isoforma principale è l'endotelina-1 (ET-1), le cui azioni principali sono la vasocostrizione e la proliferazione cellulare.

#### **3.6.1. Sintesi dell'endotelina-1**

ET-1 è l'isoforma predominante nel sistema cardiovascolare. Il sito principale di produzione sono le cellule endoteliali (di qualsiasi tipo di vaso), anche se questo peptide può essere prodotto in una grande varietà di cellule, tra le quali VSMC, cellule epiteliali delle vie aeree, cardiomiociti, macrofagi, leucociti, fibroblasti,

cellule mesangiali e neuroni cerebrali. La produzione e la secrezione di ET-1 sono controllate a livello di trascrizione genica.

La sintesi inizia dalla trascrizione del gene *end1*, localizzato nel cromosoma 6, che produce un trascritto primario, preproET-1, un precursore inattivo di 212 aminoacidi. Il precursore viene trasportato al reticolo endoplasmatico dove una endopeptidasi lo scinde e produce un'isoforma di 39 aminoacidi biologicamente attiva: big ET-1. Successivamente big ET-1 viene scisso da una famiglia di metalloproteasi, ossia gli enzimi di conversione ET (ECE-1/2), che generano il prodotto finale di endotelina-1. La conversione finale da big-ET-1 a ET-1 è molto importante, in quanto il prodotto finale possiede una potenza vasocostrittrice di 140 volte superiore (46).

La trascrizione di ET-1 è regolata dall'equilibrio tra i diversi fattori che ne stimolano e ne inibiscono la sintesi. Tra i fattori stimolanti si cita angiotensina II, insulina, citochine infiammatorie (quali TGF- $\beta$ , IL-1) e trombina; tra i fattori inibenti vi sono prostaglandine, ossido nitrico, peptide natriuretico atriale (ANP), peptide natriuretico cerebrale (BNP) e peptide natriuretico di tipo C (CNP) (46). Inoltre, la sintesi di endotelina si attiva in risposta ai principali fattori di rischio cardiovascolare, come iperglicemia, ipercolesterolemia, ipertensione arteriosa, carenza di estrogeni e invecchiamento (47).

### **3.6.2. Recettori ETAR e ETBR**

Sia ETAR che ETBR sono dei recettori accoppiati a proteine G (GPCR), la cui attivazione comporta un aumento del calcio intracellulare.

ETAR è costituito da 420 aminoacidi e possiede una somiglianza con ETBR del 63%. Il gene che codifica questo recettore si trova nel cromosoma 4 e codifica per una proteina di 427 aminoacidi. È prevalentemente espresso a livello delle cellule muscolari lisce dei vasi sanguigni (48). Ha un'elevata affinità per ET-1, ET-2 e un'affinità 100 volte inferiore per ET-3 (47).

ETBR è codificato da un gene che si trova nel cromosoma 13 e codifica per una proteina lunga 442 aminoacidi (48). È prevalentemente espresso a livello delle cellule endoteliali dei vasi sanguigni, delle cellule epiteliali, cellule endocrine e nervose e ha un'affinità uguale per tutti i ligandi (47).

L'endotelina è un'importante regolatore del tono vascolare attraverso il rilascio di molecole vasoattive. Il legame di ET-1 con ETBR causa l'attivazione dell'enzima NO sintetasi endoteliale (eNOS) che determina la produzione di ossido nitrico, il quale promuove una vasodilatazione. Al contrario, se ET-1 lega ETAR l'aumento della produzione di perossido di idrogeno determina l'inibizione di eNOS, con minore produzione di ossido nitrico. Contemporaneamente si attiva la via della fosfolipasi C inositolo-trifosfato che, aumentando la concentrazione di calcio intracellulare, causa la fosforilazione della chinasi della miosina e, a sua volta, la contrazione delle cellule muscolari lisce di lunga durata e quindi vasocostrizione (49).

Per il suo effetto di vasocostrizione e per la sua azione riduttiva verso i livelli di ET-1 circolanti, ETAR è stato comunemente classificato come recettore 'cattivo'. Al contrario, ETBR è considerato il recettore 'buono' in quanto induce la vasodilatazione, stimolando il rilascio di prostaciclina e ossido nitrico. Inoltre, l'inibizione dell'ETBR aumenta i livelli circolanti di ET-1 e la pressione arteriosa nei soggetti sani (49).

### **3.6.3. Ruolo fisiologico dell'endotelina-1**

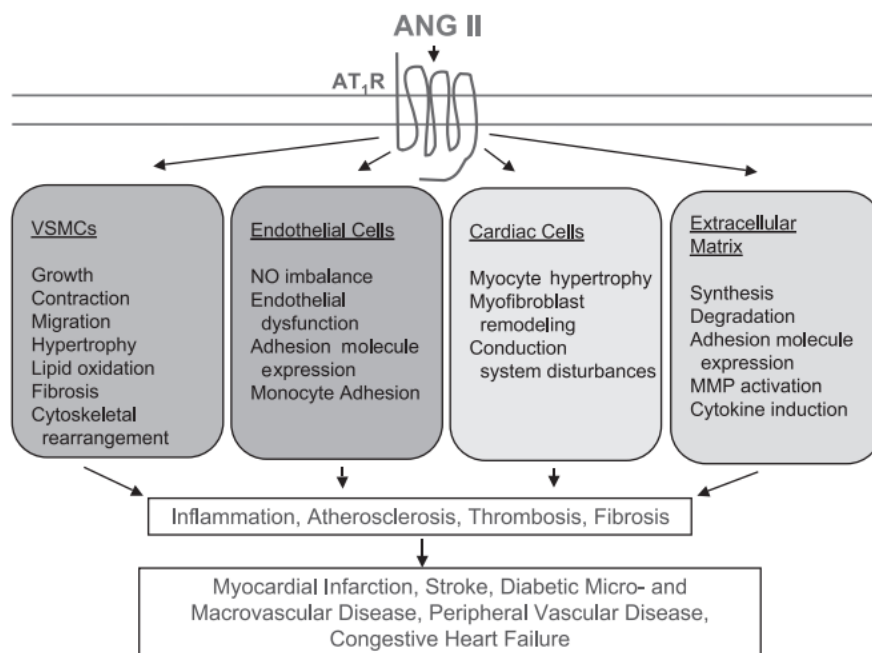
L'attivazione dei recettori ETAR e ETBR media molte funzioni fisiologiche importanti (47,49). L'endotelina-1:

- È un importante regolatore del tono vasale e contribuisce all'omeostasi cardiovascolare: attraverso la stimolazione di ETAR produce un'intensa costrizione della muscolatura liscia endoteliale, contribuendo al mantenimento del tono vascolare endogeno e aumentando la pressione sanguigna. ETBR, contrariamente, promuove una vasodilatazione.
- Ha un'azione proinfiammatoria e promuove l'adesione dei neutrofilii attivati.
- Ha un ruolo importante nel rimodellamento vascolare, in quanto promuove la proliferazione di VSMC, favorisce la proliferazione di matrice extracellulare (ECM) e modula l'espressione delle metalloproteinasi, principali enzimi preposti alla sua degradazione.
- Stimola la proliferazione cellulare, l'angiogenesi, la fibrosi e la riparazione dei tessuti inducendo la differenziazione dei fibroblasti.

### 3.7. EFFETTI FISIOPATOLOGICI DI ANGIOTENSINA II ED ENDOTELINA-1 SUL SISTEMA CARDIOVASCOLARE

L'angiotensina II e l'endotelina-1 ricoprono un ruolo fondamentale nell'omeostasi del sistema cardiovascolare. Oltre agli effetti fisiologici elencati nei paragrafi precedenti, Ang II e ET-1 sono implicate nella patogenesi di alcune patologie cardiovascolari. Essendo espresse entrambe in una grande varietà di cellule, qualsiasi cambiamento morfologico o fenotipico di queste cellule, o ancora variazioni di espressione genica e maggiore reattività agli stimoli, possono condurre a degli effetti patologici.

#### 3.7.1. Angiotensina II



**Figura 8.** Effetti fisiopatologici di angiotensina II (42).

##### 3.7.1.1. Infiammazione vascolare, disfunzione endoteliale e aterosclerosi

L'Ang II mediante il legame con il recettore AT<sub>1</sub>, agisce come mediatore infiammatorio, esercitando un effetto proinfiammatorio su leucociti, cellule endoteliali e cellule muscolari lisce vascolari. Inoltre, funge da fattore mitogeno per le cellule muscolari lisce vascolari, attiva *pathway* apoptotici e promuove la trombosi. Parallelamente, Ang II stimolando la NADPH ossidasi, causa la produzione di specie reattive dell'ossigeno (ROS) che provocano stress ossidativo,



uno dei fattori di rischio dell'aterosclerosi: questi composti infatti sono altamente reattivi e possono danneggiare le membrane cellulari, idrolizzando lipidi e proteine, ma anche acidi nucleici. In aggiunta, i ROS riducono la disponibilità di ossido nitrico, causando disfunzione endoteliale.

Oltre a questi effetti, Ang II favorisce la produzione di altri mediatori infiammatori, come citochine (IL-1, TNF- $\alpha$ ), chemochine e NF-kB che, a sua volta, richiamano altre cellule infiammatorie, aumentano l'espressione di molecole di adesione intracellulari e vascolari (ICAM-1 e VCAM-1), regolano la trascrizione di molti altri geni, determinando un effetto pro aterogenico a livello delle cellule muscolari lisce vascolari e a livello endoteliale (43,50).

### 3.7.1.2. Rimodellamento cardiovascolare

Esperimenti in vitro e in vivo hanno dimostrato che Ang II è un importante fattore di crescita in grado di causare proliferazione cellulare, ipertrofia di VSCM, differenziazione cellulare e apoptosi. Queste funzioni sono regolate dagli inibitori delle chinasi ciclina-dipendente (CDKs), la cui espressione è a sua volta regolata dall'angiotensina II: quest'ultima, sopprimendo CDKs, arresta il ciclo cellulare in fase G1 e di conseguenza stimola l'ipertrofia e non la proliferazione (51).

L'Ang II è in parte responsabile del rimodellamento cardiovascolare anche attraverso i suoi effetti a livello pressorio. Infatti, il sistema renina-angiotensina-aldosterone, assieme a TGF- $\beta$  e al sistema  $\beta$ -adrenergico, contribuisce al rimodellamento cardiaco: l'aumento dello shear stress a livello della parete cardiaca induce ipertrofia dei cardiomiociti, aumento della sintesi di matrice extracellulare, fibrosi e perdita della *compliance*, i quali agendo contemporaneamente, sono responsabili di outcome clinici sfavorevoli. Inoltre, Ang II stimola la trascrizione e l'aumento dell'espressione di TGF- $\beta$  nei cardiomiociti e nei fibroblasti cardiaci, inducendo una transdifferenziazione verso un fenotipo miofibroblastico, che causa come diretta conseguenza una disfunzione diastolica. L'espressione di TGF- $\beta$  induce, in aggiunta, la traslocazione delle proteine Smad nel nucleo, favorendo così la trascrizione di marcatori fibrotici quali collagene, fibronectina e fattori di crescita del tessuto connettivale (42,52).

Quindi l'associazione tra la stimolazione del recettore AT<sub>1</sub> dell'angiotensina e il rimodellamento cardiovascolare sembrerebbe essere spiegato dall'azione di queste proteine e citochine infiammatorie, dalla stimolazione cronica recettoriale e dalla disregolazione del controllo del ciclo cellulare.

### 3.7.1.3. Deposizione di matrice extracellulare (ECM)

L'Ang II, sia attraverso la stimolazione di AT<sub>1</sub>R che AT<sub>2</sub>R, svolge un ruolo importante nel controllo della deposizione di matrice extracellulare.

Mediante l'attivazione dei *pathway* EGFR e MAPK-dipendenti, favorisce la sintesi dei principali componenti della matrice extracellulare e ne promuove la deposizione: questo accumulo costituisce una componente importante nella patogenesi dell'aterosclerosi, nella restenosi vascolare post-IMA, nell'ipertrofia cardiaca e nella migrazione e adesione delle VSMC. Oltre a questo contributo, l'Ang II modula anche il turnover di ECM, controllando i livelli di trascrizione delle metalloproteasi della matrice, enzimi deputati allo smantellamento e alla degradazione dei componenti costitutivi di essa (42,50).

## 3.7.2. Endotelina-1

### 3.7.2.1. Aterosclerosi

L'aterosclerosi è una malattia infiammatoria sistemica cronica delle arterie di grosso e medio calibro.

L'endotelina-1, per i suoi effetti vasocostrittori, proinfiammatori, chemiotattici e mitogeni, fornisce un contributo principale per la disfunzione endoteliale nel letto arterioso coronarico e svolge un ruolo primario nello sviluppo dell'aterosclerosi.

Infatti, in corrispondenza delle placche aterosclerotiche, i suoi livelli sono elevati in quanto ET-1 è espressa a livello dei macrofagi, di VSMC, dei fibroblasti, ma anche dei globuli bianchi. Inoltre si è visto che i livelli circolatori e tissutali di ET-1 correlano con la gravità delle lesioni aterosclerotiche (47,49,53).

### 3.7.2.2. Ipertensione polmonare

L'ipertensione polmonare è una patologia caratterizzata da un aumento sostenuto della pressione a livello dell'arteria polmonare, dovuto ad un'elevata resistenza vascolare polmonare: ciò causa un rimodellamento arterioso polmonare, con fibrosi e perdita della *compliance* vascolare, che comportano lo sviluppo di un'ipertrofia ventricolare destra e conseguente insufficienza cardiaca destra. ET-1 è risultato un importante fattore patologico dell'ipertensione polmonare; infatti l'aumento della sua concentrazione a livello plasmatico correla con una maggiore severità della patologia.

I polmoni sono un importante sito di produzione di ET-1, ma anche dei suoi recettori ETAR e ETBR. Sembrerebbe che il livello di espressione di ETBR, recettore coinvolto nella clearance dell'endotelina-1, sia alterato nei pazienti con tale patologia: questo indica che i livelli elevati di ET-1 sono causati da una diminuita *clearance*, piuttosto che da un'augmentata produzione. A testimonianza di ciò, attualmente nel trattamento dell'ipertensione polmonare sono utilizzate molecole antagoniste selettive di ETAR e non selettive ETAR/ETBR (48,51).

### 3.7.2.3. *Infarto miocardico acuto e insufficienza cardiaca cronica*

Diversi studi hanno riportato livelli aumentati di ET-1 nel plasma dei pazienti con malattie coronariche come angina e infarto del miocardio; anche l'espressione dei suoi recettori si è vista potenziata.

In questi contesti, l'endotelina-1 generata localmente a livello cardiaco, contribuisce alla riparazione dei tessuti e al rimodellamento del cuore infartuato, tramite effetti paracrini e autocrini, esercitando in acuto un effetto benefico sul tessuto danneggiato, in quanto aumenta la contrattilità del muscolo cardiaco. Alcuni studi riportano come la somministrazione di ET-1 esogeno, prima dell'insorgenza dell'ischemia, determini effetti cardioprotettivi in quanto, attraverso la stimolazione di ETAR, mima gli effetti di pre-condizionamento a livello del miocardio.

Tuttavia, nel lungo termine gli elevati livelli locali di ET-1 hanno effetti negativi sul miocardio poiché inducono ipertrofia miocardica che si traduce in un effetto disadattivo sulla struttura e sulla funzionalità cardiaca, facendo evolvere così il quadro verso un'insufficienza cardiaca cronica (51,53). A tal proposito, si è visto che la somministrazione di antagonisti del recettore dell'endotelina (in particolare verso ETAR), riportano benefici nell'insufficienza cardiaca cronica, come evidenziato dalla riduzione della dimensione dell'infarto e dal miglioramento della microvascolarizzazione coronarica post riperfusione (54–57).

Presi insieme, gli studi preclinici e clinici suggeriscono quindi il potenziale terapeutico degli antagonisti dei recettori dell'endotelina in pazienti con CAD, SCA o IMA. Nei pazienti con STEMI ad alto rischio, i livelli di ET-1 al momento del ricovero predicono l'assenza di flusso dopo PCI, così come la mortalità a lungo termine; nei pazienti con STEMI, i livelli circolanti di ET-1 correlano con una ridotta riserva di flusso coronarico o ridotta frazione di eiezione; nei pazienti con

CAD avanzata, i livelli di ET-1 circolante sono risultati predittori della gravità della malattia e dell'esito clinico (47).

#### 3.7.2.4. *Aritmie cardiache*

Il sistema nervoso autonomo è un importante modulatore delle aritmie cardiache ma, anche le interazioni tra i neuroni simpatici e i miociti cardiaci mediate da ETAR, contribuiscono alla genesi di questi effetti elettrofisiologici. Infatti, l'endotelina-1 è implicata nell'aritmogenesi a livello atriale e ventricolare, sia nel post-IMA, sia indipendentemente da situazioni infartuali, a causa di effetti aritmogeni intrinseci (47).

I meccanismi attraverso i quali essa sembra favorire le aritmie cardiache sono: l'attivazione dei canali del calcio di tipo L, il potenziamento dell'insorgenza di post-depolarizzazioni (azione supportata anche attraverso la regolazione delle correnti di potassio, responsabili della durata del potenziale d'azione) e lo sviluppo di post-depolarizzazioni precoci (59). A sostegno di tale tesi, studi preclinici che prevedevano la somministrazione di antagonisti del recettore dell'endotelina, hanno dimostrato la soppressione o la cessazione della fibrillazione ventricolare associata a infarto miocardico (60,61). Inoltre, studi clinici hanno evidenziato che, un blocco selettivo del recettore ETAR in pazienti con CAD cronica, provoca cambiamenti negli intervalli QT e QTc, indicando un ruolo dell'endotelina nella conduzione cardiaca (47).

### **3.8. AUTOANTICORPI CONTRO AT<sub>1</sub>R E ETAR**

Il recettore dell'angiotensina II di tipo 1 (AT<sub>1</sub>R) e il recettore dell'endotelina-1 di tipo A (ETAR) sono recettori accoppiati a proteine G (GPCR), sono attivati rispettivamente dall'endotelina-1 e dall'angiotensina II e, come riportato nei paragrafi precedenti, sono espressi sulla superficie di una grande varietà di cellule. Esistono alcuni autoanticorpi specifici per questi recettori che possono regolarne la funzione, rispettivamente anticorpi anti-AT<sub>1</sub>R (AT<sub>1</sub>R-AA) e anticorpi anti-ETAR (ETAR-AA).

### 3.8.1. Epidemiologia

La loro prevalenza varia tra il 10% e il 40%, a seconda della popolazione considerata per il campionamento. La coesistenza di diversi livelli di cut-off per la quantificazione degli anticorpi, a seconda del contesto clinico e patologico studiato, rende difficile fornire dei dati univoci di prevalenza.

Nella popolazione generale, la loro presenza è associata ad un peggior controllo della pressione arteriosa e ad una maggiore fragilità, rappresentando un fattore di rischio indipendente per la morte e gli effetti avversi (58,62).

### 3.8.2. Significato fisiopatologico ed effetti degli anticorpi anti-AT<sub>1</sub>R e anti-ETAR

Gli anticorpi anti-AT<sub>1</sub>R e anti-ETAR sono anticorpi funzionali, in grado di attivare i loro recettori, in modo del tutto simile ai ligandi endogeni. Tuttavia, presentano delle differenze: mentre l'attivazione del recettore da parte del ligando naturale è transitoria, gli autoanticorpi sono in grado di determinare un'attivazione più sostenuta e prolungata nel tempo. Gli AT<sub>1</sub>R-AA inducono una vasocostrizione 10 volte più lunga rispetto ad Ang II; inoltre mentre Ang II attiva ugualmente AT<sub>1</sub>R e AT<sub>2</sub>R provocando una modulazione degli effetti di AT<sub>1</sub>R, gli AT<sub>1</sub>R-AA non attivano AT<sub>2</sub>R e ciò causa un'attivazione non regolata di AT<sub>1</sub>R.

Per quanto riguarda gli ETAR-AA, questi si legano a ETAR ma non a ETBR (58,62).

Attraverso l'induzione della via di segnalazione ERK, gli autoanticorpi mediano effetti a valle sovrapponibili a quelli promossi da Ang II ed ET-1 (62):

- Vasocostrizione.

In vivo gli anticorpi anti-AT<sub>1</sub>R sono associati a preeclampsia, patologia caratterizzata da ipertensione di nuova insorgenza, proteinuria, disfunzione endoteliale e danno d'organo terminale. In questi soggetti, gli anticorpi anti-AT<sub>1</sub>R stimolano vasocostrizione, secrezione di endotelina e generazione di specie reattive dell'ossigeno tramite il *pathway* di NADH/NADPH ossidasi. Nei pazienti sottoposti a trapianto renale con rigetto vascolare refrattario, livelli elevati di AT<sub>1</sub>R-AA sono stati associati a ipertensione refrattaria.

- Effetti profibrotici.

La stimolazione recettoriale AT<sub>1</sub>R e ETAR promuove la riparazione tissutale e la fibrosi. La presenza di AT<sub>1</sub>R-AA e ETAR-AA è stata associata allo sviluppo di malattie fibrosanti, quali fibrosi cistica e sclerosi sistemica; molti studi hanno dimostrato una correlazione positiva tra i livelli anticorpali e le malattie sopracitate. Questo suggerisce che entrambi gli anticorpi possano lavorare in sinergia per attivare i rispettivi recettori o addirittura che sia presente un *crosstalk* tra i due recettori. In queste patologie, si è evidenziato come le cellule stellate epatiche riportino dei differenti livelli di espressione di ETAR e AT<sub>1</sub>R nelle diverse fasi di progressione della fibrosi. AT<sub>1</sub>R è espresso maggiormente nella fase precoce di fibrosi e diminuisce nelle fasi successive; ETAR riporta livelli di espressione opposti, risultando prevalenti nelle fasi tardive della fibrosi. Quindi, probabilmente gli anticorpi anti-AT<sub>1</sub>R sono coinvolti nella patogenesi degli stadi iniziali di fibrosi, mentre gli anticorpi anti-ETAR diventano protagonisti nelle fasi più avanzate.

Inoltre, questi autoanticorpi sono implicati nella progressione fibrotica di fegato e reni trapiantati, influenzando negativamente sulla sopravvivenza dell'organo trapiantato stesso e aumentando il rischio di rigetto acuto.

- Effetti proinfiammatori.

AT<sub>1</sub>R-AA possono essere di classe IgG1 e IgG3; ETAR-AA sono di classe IgG1. Tutte queste sottoclassi di immunoglobuline sono in grado di legare il complemento con massima affinità.

- Migrazione cellulare.

AT<sub>1</sub>R-AA e ETAR-AA inducono l'attivazione delle cellule dell'endotelio microvascolare, con aumento della secrezione di IL-8, chemochina proinfiammatoria e profibrotica. Questa favorisce la migrazione dei neutrofili, la produzione di collagene di tipo 1 da parte dei fibroblasti e la generazione di ROS. Inoltre, attraverso l'attivazione della via ERK nelle VSMC, questi anticorpi promuovono l'attivazione di NF-κB, importante iniziatore della risposta immunitaria. In aggiunta, i linfociti T sono in grado di produrre Ang II che, in queste cellule, promuove la proliferazione, la differenziazione, la funzione effettrice, l'adesione e la migrazione dei linfociti stessi. Tutti questi effetti sono mediati da AT<sub>1</sub>R, il quale risulta

sovraespresso nelle cellule T durante l'attivazione, in vitro e in vivo. Inoltre questo recettore è coinvolto anche nella produzione e nella regolazione delle citochine proinfiammatorie, dei recettori delle chemochine e delle molecole di adesione (63).

### **3.8.3. Meccanismo di sviluppo degli anticorpi**

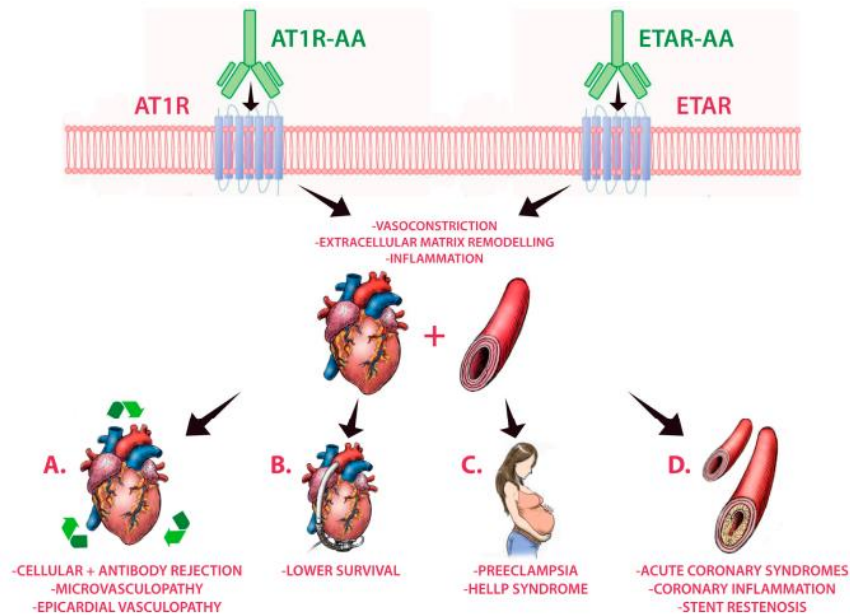
La genesi di questi autoanticorpi non è ancora del tutto compresa.

L'analisi della loro titolazione in contesto trapiantologico ha permesso di proporre, come *primum movens* della loro genesi, il danneggiamento dell'endotelio (sia nell'ospite che dell'organo trapiantato) e la conseguente eliminazione delle porzioni extracellulari dei recettori (64).

Nei pazienti con insufficienze d'organo a stadi terminali o organi recentemente trapiantati, questo danno endoteliale si verifica in un ambiente proinfiammatorio, determinando un aumentato processo di fagocitosi degli antigeni liberati. Gli auto-antigeni possono subire così modifiche post-traduzionali, con conseguente generazione di neo-antigeni che vengono riconosciuti come estranei e, verso i quali, si vengono a sviluppare risposte immunitarie. Inoltre è più probabile che gli autoanticorpi si sviluppino in condizioni associate a stress ossidativo e aumento dell'apoptosi (62).

### **3.8.4. Condizioni associate agli anticorpi anti-AT<sub>1</sub>R e anti-ETAR**

Poiché RAAS e il sistema ET sono fattori chiave nella fisiopatologia cardiovascolare, non sorprende che gli anticorpi anti-AT<sub>1</sub>R e anti-ETAR siano implicati nelle patologie cardiovascolari: i loro principali effetti vasocostrittori e proinfiammatori sistemici potrebbero svolgere un ruolo centrale in molte malattie cardiache e non, in cui la vasocostrizione e l'infiammazione sono i cardini primari (Figura 9).



**Figura 9.** Principali correlazioni tra anticorpi anti-AT1R e anti-ETAR e malattie cardiovascolari (58).

### 3.8.4.1. Preeclampsia

È una malattia sistemica che colpisce il 2-8% delle gravidanze, configurandosi come una delle principali cause di morbilità e mortalità materna. È caratterizzata dall'insorgenza di ipertensione, proteinuria e disfunzione endoteliale.

La patogenesi non è ancora del tutto compresa, ma si pensa sia multifattoriale. In presenza di predisposizione genetica, si verifica un'alterazione patologica a livello della circolazione utero-placentare, con ridotta penetrazione e dilatazione delle arterie spirali. Ciò determina ischemia placentare che si associa ad un metabolismo anomalo delle prostaglandine, all'attivazione del sistema di coagulazione intravascolare, alla ridotta attività di VEGF e ad una maggiore risposta vascolare verso agenti vasopressori come angiotensina II (65).

Si ritiene che l'angiotensina II, attraverso la produzione di ROS e l'induzione di ipercoagulabilità, sia coinvolta nella patogenesi di tale condizione: i suoi livelli circolanti non sono aumentati ma si è dimostrata la presenza di anticorpi anti-AT<sub>1</sub>R nella quasi totalità delle pazienti. Attraverso vari studi condotti su topi gravidi, si è dimostrata la possibilità di indurre ipertensione gestazionale e proteinuria, mediante la somministrazione di AT<sub>1</sub>R-AA. Questo ha suggerito che la preeclampsia potrebbe essere inquadrata come una malattia autoimmune indotta dalla gravidanza. Inoltre, con la somministrazione di antagonisti di AT<sub>1</sub>R, gli effetti provocati dall'iniezione degli anticorpi si riducevano (58).



Oltre ad AT<sub>1</sub>R-AA, in circa la metà delle pazienti con preeclampsia sono stati isolati anche ETAR-AA. A questi, generalmente, si associava una maggiore gravità della malattia e una presentazione più precoce.

Studiando la preeclampsia, l'ipertensione indotta in gravidanza o la sindrome di HELLP è stato inoltre possibile delineare con maggior chiarezza la cinetica e le tempistiche di produzione degli anticorpi: sia gli anti-AT<sub>1</sub>R che gli anti-ETAR non erano presenti nei campioni di siero raccolti nel primo trimestre, ma entrambi si sviluppavano successivamente, in relazione ai sintomi clinici. In dettaglio, quelli contro AT<sub>1</sub>R si sviluppano in concomitanza all'insorgenza di preeclampsia moderata mentre quelli contro ETAR si sviluppano nelle fasi di preeclampsia grave (58).

#### 3.8.4.2. *Fibrosi cistica*

La fibrosi cistica è una malattia autosomica recessiva, diffusa principalmente nella popolazione caucasica. La principale causa di morbilità e mortalità è il progressivo deterioramento della funzionalità polmonare, conseguente a quadri infiammatori e infettivi ripetuti, tra i quali si cita quello più frequente da *Pseudomonas aeruginosa* (66).

Nei pazienti con fibrosi cistica si sono riscontrati livelli aumentati di endotelina-1, sia nel sangue periferico che nelle vie aeree col lavaggio broncoalveolare (BAL). Inoltre negli stadi terminali di questa malattia si sono riscontrati anche livelli elevati di autoanticorpi contro ETAR e AT<sub>1</sub>R. Di fronte a questi dati, si è ipotizzato un loro possibile ruolo nella patogenesi di questa malattia: la comparsa di questi sarebbe conseguente alla progressione della malattia e alla cronica esposizione a infezioni batteriche, che causano una disregolazione del sistema immunitario con formazione di autoanticorpi. AT<sub>1</sub>R-AA e ETAR-AA potrebbero quindi avere un valore additivo nella prognosi della malattia per i pazienti affetti da fibrosi cistica (66,67).

#### 3.8.4.3. *Sclerosi sistemica (SSc)*

È una malattia multiorgano, eterogenea, di origine sconosciuta e con la mortalità più alta tra le malattie del connettivo. È caratterizzata da una triade di fattori: vasculopatia, autoimmunità e fibrosi. La sopravvivenza e la qualità di vita del paziente sono spesso determinate da complicanze vascolari che si sviluppano nei vari organi: una disregolazione della risposta infiammatoria e la persistente

attivazione dei fibroblasti porta ad un ridotto afflusso di sangue e ad un'eventuale fibrosi generalizzata negli organi coinvolti (68,69).

In questi pazienti si sono riscontrati molteplici autoanticorpi, tra cui quelli anti-AT<sub>1</sub>R e anti-ETAR, che svolgono un ruolo importante nella patogenesi di tale malattia e sono presenti a livelli aumentati in circa l'85% dei pazienti. Questi anticorpi correlano fortemente tra di loro e dimostrano un certo grado di cross reattività per entrambi i recettori implicati. Oltre che essere importanti fattori prognostici correlando con la mortalità, gli autoanticorpi sono principalmente associati a sintomi vascolari come ipertensione arteriosa polmonare, fibrosi polmonare, ulcere digitali e crisi renali (70).

I bloccanti del recettore dell'endotelina-1 possono migliorare la prognosi dei pazienti con SSc che sviluppano ipertensione polmonare arteriosa (principale causa di morte in questi pazienti). Inoltre, i bloccanti del recettore di tipo 1 dell'Ang II e i bloccanti del recettore di ET-1 sembrano alleviare alcune manifestazioni cliniche della patologia e favorire la vasodilatazione (70).

#### *3.8.4.4. Trapianto*

Sebbene il rigetto acuto che si può sviluppare dopo un trapianto d'organo, sia solitamente causato dalla formazione di anticorpi anti-HLA, quindi da anticorpi diretti contro MHC di classe I e II (cioè antigeni leucocitari umani specifici), al rigetto d'organo sono stati associati anche anticorpi non-HLA. Il ruolo degli anticorpi anti-HLA in tale contesto è ormai noto da anni, a differenza del ruolo degli anticorpi non-HLA il cui ruolo non è stato ancora del tutto chiarito.

Gli anticorpi anti-AT<sub>1</sub>R, riscontrati nel 20% dei pazienti prima del trapianto, e gli anticorpi anti-ETAR sono stati associati a rigetto acuto, ridotta funzionalità dell'organo trapiantato e perdita dello stesso. Il meccanismo mediante il quale gli autoanticorpi in esame esplicano queste funzioni non è stato del tutto spiegato, ma probabilmente agiscono attraverso dei meccanismi indipendenti dal complemento. Questi, in particolare AT<sub>1</sub>R-AA, stimolando i recettori, avviano delle cascate di segnale che inducono la fosforilazione di ERK1/2, nelle VSCM e nell'endotelio, e l'attivazione di una serie di molecole, tra cui NF-kB, implicate nella trascrizione di geni coinvolti nelle risposte infiammatorie e nella coagulazione. L'aumento di citochine, chemochine e la maggiore esposizione di fattore tissutale sia a livello

epiteliale che endoteliale, potrebbero spiegare l'angiopatia trombotica alla base dei fenomeni di rigetto (71).

Uno degli organi da cui si è partiti per studiare la correlazione tra il rigetto e gli anticorpi non-HLA è stato il rene. Studi hanno dimostrato che la positività agli autoanticorpi AT<sub>1</sub>R pre-trapianto, era associata ad un rischio più alto di rigetto acuto nei primi 4 mesi post-trapianto, rispetto a coloro che non li avevano sviluppati; questa positività inoltre correlava con un rischio 2.6 volte maggiore di fallimento del trapianto oltre i 3 anni dal trapianto (72). È poi emerso che pazienti positivi agli anticorpi anti-AT<sub>1</sub>R prima del trapianto, ma negativizzatisi subito dopo, non riportavano alcun impatto sulla sopravvivenza del *graft*. Al contrario, il 48% dei pazienti con presenza di anticorpi anti-AT<sub>1</sub>R pre-trapianto e il 64% di pazienti che li avevano sviluppati de novo dopo trapianto, andavano incontro a perdita dell'organo (64). Da ciò si evince che la ricerca di AT<sub>1</sub>R-AA preliminarmente al trapianto può essere uno strumento utile per ridurre e prevenire ulteriormente il rischio di rigetto acuto e *vascular injury*.

Analogamente a quanto osservato a livello renale, anche per quanto riguarda il trapianto di polmoni, gli anticorpi anti-AT<sub>1</sub>R (forse anche gli anti-ETAR) si sono rilevati determinanti di danno. Sono stati associati ad un maggior tasso di sviluppo sia di rigetto cellulare acuto, sia di rigetto anticorpo-mediato (73).

Le stesse considerazioni sono risultate altrettanto valide per il trapianto cardiaco. Il rigetto mediato da anticorpi colpisce fino al 15% di pazienti nel primo anno dopo il trapianto di cuore ortotopico e rimane una delle principali cause di morbidità e mortalità (74). Nei pazienti sottoposti a trapianto di cuore, l'attivazione endoteliale rappresenta l'elemento chiave nello sviluppo di vasculopatia da allotrapianto, importante predittore di morbidità e mortalità nel follow-up a lungo termine.

Elevati livelli di anticorpi anti-AT<sub>1</sub>R e anti-ETAR sono stati associati ad insorgenza precoce di microvasculopatie e vasculopatie epicardiche a 1 anno dal trapianto, con successiva perdita di organo (64). Ciò è stato confermato da studi che hanno dimostrato che i trapiantati di cuore che avevano sviluppato rigetto cellulo-mediato o anticorpo-mediato, avevano entrambi gli titoli anticorpali più alti rispetto a coloro che non avevano sviluppato il rigetto (58).

Inoltre, studi effettuati sia a livello renale che cardiaco, hanno dimostrato come i pazienti trapiantati, positivi sia per gli anticorpi anti-HLA sia per anticorpi anti-AT<sub>1</sub>R, avevano una sopravvivenza post-trapianto inferiore, in quanto vi era

maggior rischio di rigetto acuto anticorpo-mediato e cellulo-mediato. Questo probabilmente è testimonianza di un possibile sinergismo tra anticorpi anti-HLA e anti-AT<sub>1</sub>R nel promuovere il rigetto (75).

Infine sono stati segnalati livelli elevati di anticorpi anti-AT<sub>1</sub>R nei pazienti portatori di dispositivi di assistenza ventricolare sinistra (LVAD), come ponte per il trapianto. Oltre il 60% dei candidati al trapianto di cuore che erano AT<sub>1</sub>R negativi prima dell'impianto LVAD, ha sviluppato gli anticorpi de novo dopo la procedura, indipendentemente dall'utilizzo di emocomponenti (76).

#### 3.8.4.5. Covid-19

La sindrome da Coronavirus 2 (COVID-19) dal punto di vista clinico è molto variabile: da soggetti con polmonite asintomatica, a soggetti con distress respiratorio acuto e insufficienza multiorgano.

In un sottoinsieme di pazienti deceduti per COVID-19, a livello istologico, sono state evidenziate vasculopatia con danno alveolare diffuso, infiammazione angiocentrica e mitrotrombi. Prove crescenti mostrano che la disfunzione endoteliale gioca un ruolo importante nella coagulopatia associata alla malattia e nella progressione di quest'ultima.

Nei pazienti COVID-19 è stato riscontrato un aumento di autoanticorpi: in particolare, livelli elevati di anticorpi contro AT<sub>1</sub>R e ETAR sono presenti nei pazienti più gravi (come quelli ricoverati in terapia intensiva), rispetto a quelli con prognosi migliore.

La spiegazione di questo aumento non è stata ancora del tutto chiarita, ma due sono le ipotesi proposte:

- L'aumento degli AT<sub>1</sub>R-AA e ETAR-AA è la conseguenza di un danno endoteliale sviluppatosi in ambiente proinfiammatorio, importante trigger per l'autoimmunità.
- Livelli aumentati di questi anticorpi son presenti già precedentemente all'infezione, in quel gruppo di pazienti considerati ad alto rischio, quindi soggetti anziani e con patologie cardiovascolari.

Il danno vascolare riscontrato a livello polmonare nei pazienti COVID-19 si è dimostrato simile al danno riscontrato nei pazienti con rigetto dopo trapianto di polmone. Tale somiglianza ha sollevato la questione se meccanismi autoimmuni simili contribuiscano alla patogenesi dell'infezione stessa (66,67).

#### 3.8.4.6. *Sindrome coronarica acuta*

I pazienti con SCA hanno riportato livelli anticorpali più alti rispetto al gruppo con malattia coronarica stabile e al gruppo di controllo sano. La presenza di AT<sub>1</sub>R-AA promuove l'infiammazione mediante l'espressione di IL-6, di molecole di adesione delle cellule vascolari-1 (VCAM-1) e mediante l'attivazione di NF-kB (altro importante fattore di trascrizione implicato nella regolazione infiammatoria). Ciò, evidenzia il contributo di questi anticorpi nel promuovere l'aterosclerosi e quindi il loro possibile ruolo nella patogenesi della sindrome coronarica acuta, che riconosce nell'aterosclerosi il substrato principale (58).

Sembra inoltre che gli AT<sub>1</sub>R-AA, attraverso l'induzione della proliferazione delle VSMC e dell'iperplasia neointimale, siano implicati nella restenosi di stent. Infatti, la prevalenza di AT<sub>1</sub>R-AA nei pazienti con angina instabile era più alta rispetto ai controlli sani (35.8% vs. 10.2%), e il titolo anticorpale aumentava significativamente dopo l'impianto di stent (47.4%). Tuttavia, non è stata fornita alcuna spiegazione chiara sul motivo per cui i pazienti avevano livelli più elevati dopo l'impianto di stent, ma si è visto che la somministrazione di antagonisti dell'Ang II riduceva l'incidenza di restenosi dopo *stenting* coronarico (58,77).

In tale contesto, quindi, sono necessari ulteriori studi per ampliare le conoscenze degli effetti degli AT<sub>1</sub>R-AA e degli ETAR-AA nelle sindromi coronariche acute.



#### 4) SCOPO DELLO STUDIO

Sebbene lo studio degli anticorpi anti-AT<sub>1</sub>R e anti-ETAR sia stato abbondantemente approfondito nella patogenesi di molte condizioni mediche, le loro implicazioni nelle malattie cardiovascolari, in particolare nella sindrome coronarica acuta e nello STEMI, non sono ancora del tutto chiare.

Il seguente studio si è posto come obiettivo principale approfondire tale legame e, in particolare:

- Indagare la prevalenza degli anticorpi anti-AT<sub>1</sub>R e anti-ETAR nei pazienti affetti da infarto miocardico acuto tipo STEMI.
- Analizzare il possibile ruolo degli anticorpi anti-AT<sub>1</sub>R e anti-ETAR nello sviluppo del rimodellamento ventricolare sinistro (LVR) post-IMA.
- Attraverso il confronto tra i *remodelers* e i *no remodelers*, valutare la presenza di eventuali fattori (anamnestici, elettrocardiografici, ecocardiografici, di laboratorio, di RMN cardiaca, di CNG) in grado di predire, con una certa significatività statica, la probabilità di rimodellamento.
- Valutare eventuali correlazioni tra i titoli anticorpali anti-AT<sub>1</sub>R e anti-ETAR e MACE (*Major Adverse Cardiovascular Events*).





## 5) MATERIALI E METODI

### 5.1. PAZIENTI

I pazienti oggetto del seguente studio prospettico osservazionale sono stati ricoverati presso la Clinica Cardiologica dell'Azienda Ospedaliera di Padova, tra il 22/09/2020 e il 04/11/2022.

I criteri utilizzati per l'inclusione nello studio sono stati i seguenti:

- Ingresso per infarto miocardico acuto con diagnosi di STEMI, secondo le linee guida (18).
- Esecuzione di una coronarografia entro le 12 ore dall'esordio del dolore.
- Esecuzione di una procedura interventistica di angioplastica percutanea (PCI).
- Esecuzione di almeno una valutazione ecocardiografica durante il ricovero.
- Dosaggio ematico degli anticorpi anti-ETAR e anti-AT<sub>1</sub>R.
- Follow-up ecocardiografico, entro 6 mesi dalla dimissione, e follow-up clinico, previo contatto telefonico con il paziente.

Tutti i pazienti in oggetto hanno rilasciato, dopo previa informazione, il consenso al dosaggio degli anticorpi anti-ETAR e anti-AT<sub>1</sub>R. Le restanti procedure sono state svolte come da comune pratica clinica durante il ricovero ospedaliero; le informazioni relative al follow-up e al monitoraggio post ricovero sono state raccolte nell'Unità di Riabilitazione Cardiovascolare dell'Ospedale ai Colli.

### 5.2. RACCOLTA DATI

Sono stati raccolti dati anagrafici, anamnestici e antropometrici, terapia domiciliare, parametri vitali ed ECG all'ingresso, dati relativi all'ecocardiogramma transtoracico effettuato durante il ricovero, alla coronarografia, all'angioplastica primaria, alla risonanza cardiaca magnetica, agli esami ematochimici e di laboratorio. Nel follow-up, la raccolta dati si è incentrata prevalentemente su ecocardiogramma transtoracico.

### 5.2.1. Dati anagrafici, anamnestici e antropometrici

I dati antropometrici raccolti sono stati sesso, età, altezza e peso; si è proceduto con il calcolo dell'indice di massa corporea (BMI, *body mass index*) e col calcolo della superficie corporea, mediante metodo di Dubois.

Con la raccolta dei dati anamnestici è stata indagata la presenza dei più noti fattori di rischio cardiovascolare:

- Ipertensione arteriosa.
- Diabete mellito.
- Storia di fumo e/o tabagismo attivo.
- Familiarità per malattia arteriosa coronarica.
- Storia di malattia arteriosa coronarica.
- Pregresso *stenting* coronarico.
- Pregresso bypass aorto-coronarico.
- Dislipidemia.
- Iperuricemia.
- Vasculopatia periferica.
- Broncopneumopatia cronica ostruttiva.
- Insufficienza renale cronica.
- Pregressi eventi ischemici cerebrali, quali ictus o attacco ischemico transitorio.
- Patologie autoimmuni.

È stata raccolta l'anamnesi farmacologica dei pazienti prima del ricovero, andando ad indagare, in particolare, se assumevano anticoagulanti, antiaggreganti,  $\beta$ -bloccanti, ACE-inibitori o sartani, calcio-antagonisti, antidiabetici, antiaritmici, inibitori di pompa protonica, diuretici, statine e terapia ormonale.

### 5.2.2. Dati elettrocardiografici

Sono stati analizzati gli ECG effettuati al momento dell'ingresso, in ambiente protetto, ed è stato valutato se l'ECG all'ingresso rispettasse i criteri di diagnosi di STEMI. È stato considerato significativo un sopraslivellamento del tratto ST, evidenziabile nelle derivazioni V2-V3, di almeno 2.5 mm negli uomini con meno

di 40 anni, di almeno 2 mm negli uomini con più di 40 anni e di almeno 1.5 mm nelle donne, oppure di almeno 1 mm nelle altre derivazioni (18).

Successivamente sono state indagate le seguenti caratteristiche:

- Presenza di onde Q di necrosi.
- Specularità del sopraslivellamento del tratto ST e sede dell'infarto.
- Picco massimo di sopraslivellamento, misurato in millimetri (mm).

Negli ECG eseguiti successivamente, durante il ricovero, sono stati valutati:

- Permanenza del sopraslivellamento del tratto ST dopo il trattamento tramite PCI primaria, con eventuale misurazione del picco massimo di sopraslivellamento in millimetri (mm).
- Comparsa di onde T negative e l'eventuale giornata di comparsa.
- Eventuale normalizzazione del tratto ST e in quanto tempo questa si verificasse.
- Eventuale ripresa del sopraslivellamento del tratto ST.
- Comparsa di onde Q di necrosi.

È stata considerata patologica e indicativa di infarto miocardico, qualsiasi onda Q di durata superiore a 0.04 secondi e di altezza superiore ad un terzo dell'altezza dell'onda R del QRS successivo, in almeno due derivazioni per ogni sede valutata:

- Anteroseptale: V1, V2, V3, V4.
- Laterale: D1, aVL, V5, V6.
- Inferiore: D2, D3, aVF.

### **5.2.3. Dati ecocardiografici**

A tutti i pazienti, durante il ricovero, è stata effettuata almeno una valutazione ecografica cardiaca transtoracica a riposo. I dati che sono stati raccolti sono i seguenti:

- Ventricolo sinistro:
  - Volume telediastolico (VTD): volume di sangue presente nel ventricolo sinistro prima della sistole ventricolare, o al termine della diastole. È stato misurato in millilitri (mL) e indicizzato alla superficie corporea (mL/m<sup>2</sup>).

- Volume telesistolico (VTS): volume di sangue che rimane nel ventricolo sinistro alla fine della sistole, ovvero all'inizio del riempimento o diastole. È stato misurato in millilitri (mL) e indicizzato alla superficie corporea (mL/m<sup>2</sup>).
- Frazione di eiezione (FE): misurazione della percentuale di sangue che fuoriesce dal cuore ogni volta che si contrae (%).
- Massa: misurata in grammi e indicizzata alla superficie corporea (g/m<sup>2</sup>).
- Diametro diastolico (DD): misurato in centimetri (cm) e indicizzato alla superficie corporea (cm/m<sup>2</sup>).
- Spessore della parete posteriore (PPs): misurato in centimetri (cm).
- Spessore del setto interventricolare (SIVs): misurato in centimetri (cm).
- Rapporto E/E': rapporto tra flusso transmitralico e velocità anulare mitralica.
- Alterazione della cinetica cardiaca regionale e valutazione del *Wall Motion Score Index* (WMSI) (Figura 10).

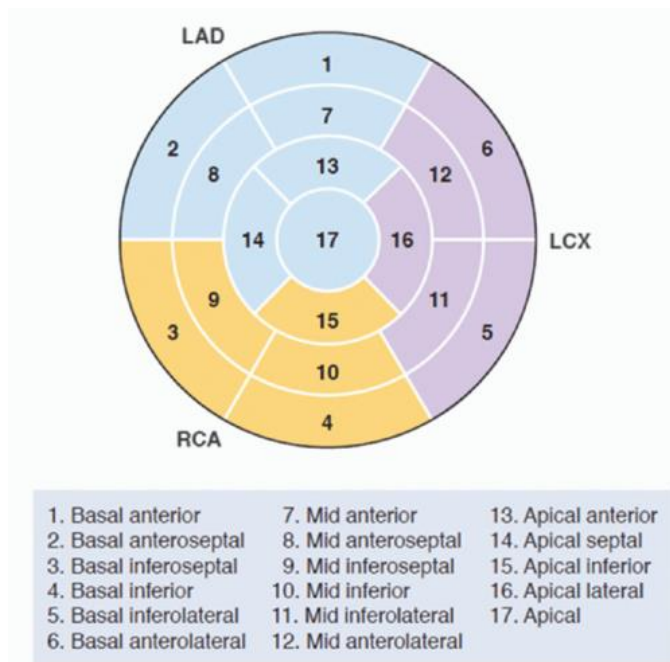
Mediante l'utilizzo del modello standardizzato di segmentazione miocardica, che suddivide una sequenza ecografica transtoracica in 17 segmenti, è stata valutata la cinetica di ciascun segmento attraverso l'attribuzione di un punteggio:

- Normocinesia (1 punto).
- Ipocinesia (2 punti).
- Acinesia (3 punti).
- Discinesia (4 punti).

Si è proceduto con la raccolta della massima alterazione cinetica presente e del numero totale di segmenti con cinetica alterata. Infine, si è calcolato WMSI, indice di cinesi cardiaca, che restituisce il contributo di ogni singolo segmento: è stato ottenuto dal rapporto tra la somma dei punteggi ricavati dalla valutazione cinetica e il numero dei segmenti totali.

- Atrio sinistro:
  - Volume sistolico: misurato in millilitri (mL) e indicizzato alla superficie corporea (mL/m<sup>2</sup>).

- Ventricolo destro:
  - TAPSE: escursione sistolica del piano anulare tricuspide, misurato in centimetri (cm).
  - Frazione di accorciamento (FA): misurata in percentuale (%).
- Valvola aortica:
  - Velocità transaortica massimale: misurata in metri al secondo (m/s).
  - Gradiente pressorio massimale della valvola aortica: misurato in millimetri di mercurio (mmHg).
  - Gradiente pressorio medio della valvola aortica: misurato in millimetri di mercurio (mmHg).
  - Rigurgito aortico (indicato come presente in caso fosse almeno di grado moderato).
- Valvola mitrale:
  - Onda E (*early*): rappresenta il picco di velocità di riempimento rapido e precoce, misurato in metri al secondo (m/s).
  - Onda A (*atrial*): rappresenta il picco di velocità del riempimento telediastolico dovuto alla sistole atriale, misurato in metri al secondo (m/s).
  - Rapporto E/A: utilizzato per identificare i *pattern* di riempimento.
  - Tempo di decelerazione dell'onda E: utilizzato per identificare i *pattern* di riempimento, misurato in millisecondi (ms).
  - Rigurgito mitralico (indicato come presente in caso fosse almeno di grado moderato).
- Arteria polmonare:
  - PAPs: pressione sistolica dell'arteria polmonare, misurata in millimetri di mercurio (mmHg).



**Figura 10.** Segmentizzazione miocardica del ventricolo sinistro per la valutazione della cinetica e del *Wall Motion Score Index*.

#### 5.2.4. Dati ematochimici

Dai campioni ematici prelevati e analizzati sono stati studiati i seguenti parametri:

- Conta degli elementi corpuscolati: globuli bianchi, globuli rossi e piastrine.
- Dosaggio dell'emoglobina.
- PCR (proteina C reattiva).
- INR (*International Normalized Ratio*) e D-dimero.
- Transaminasi: AST (aspartato aminotransferasi) e ALT (alanina aminotransferasi).
- Profilo lipidico: colesterolo totale, HDL, LDL e trigliceridi.
- Profilo glucidico: glicemia ed emoglobina glicata.
- Funzionalità renale: creatinina e calcolo dell'eGFR (secondo la formula CKD-EPI).
- Funzionalità tiroidea: TSH (ormone tireostimolante).
- Gruppo sanguigno (AB0) e fattore Rh.
- Indici reumatologici: IL-6 (Interluchina-6), TNF $\alpha$  (*Tumor Necrosis Factor*), TGF $\beta$  (*Tumor Grow Factor*), IL-1 $\beta$  (Interluchina-1  $\beta$ ).
- BNP (Peptide Natriuretico di tipo B) e troponina I ad alta sensibilità.

Per ogni analita è stata considerata la prima valutazione, ad eccezione della troponina I per la quale è stato studiato l'andamento, considerando quindi più misurazioni: è stato raccolto il suo valore all'ingresso, è stato individuato il picco e infine valutato il tempo trascorso, in giorni, tra il suo valore massimale e l'ultima misurazione effettuata durante il ricovero.

Nel siero dei pazienti sono stati ricercati anche gli anticorpi anti-AT<sub>1</sub>R e anti-ETAR. Il sangue venoso è stato prelevato e posto in provette prive di anticoagulante, lasciandolo coagulare per un massimo di 45 minuti. Avvenuta la coagulazione, si è separata la componente liquida e fatta centrifugare a 4 000 rpm per 10 minuti a +4°C, per dividere il siero (supernatante) dai globuli rossi. Il siero è stato poi stoccato in aliquote a -80°C.

La quantificazione degli anticorpi è stata effettuata con tecnica di dosaggio immuno-assorbente legato a un enzima (ELISA), utilizzando una micropiastra a 96 pozzetti, rivestita con estratti di AT<sub>1</sub>R o ET-A nelle loro configurazioni native (One Lambda). I campioni di siero sono stati diluiti 1:100 con il diluente fornito dal kit commerciale. Inoltre, i campioni di siero, gli standard, i controlli positivi e negativi sono stati testati in duplicato; 100 µl di ciascun campione sono stati aggiunti alla piastra e successivamente incubati a +4°C per 2 ore. Dopo tre lavaggi, le piastre sono state incubate per 60 minuti a temperatura ambiente con un anti-IgG umano marcato con perossidasi di rafano, utilizzato per il rilevamento. Dopo il lavaggio, ad ogni pozzetto è stata aggiunta una soluzione di tetrametilbenzidina (TMB). La reazione è stata bloccata dopo un'incubazione di 20 minuti, aggiungendo una soluzione di H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 1 M e l'assorbanza è stata analizzata a 450 nm con un lettore ELISA (iEMS Reader MF Multiskan, Thermo). Per consentire un'accurata quantificazione degli anticorpi nei campioni dei pazienti, in ciascuna piastra sono state incluse curve standard con punti a concentrazione nota di anti-AT<sub>1</sub>R e anti-ETAR (2.5, 5, 10, 20, 40 U/mL). Le misurazioni sono state considerate valide quando il controllo positivo rientrava nell'intervallo previsto ( $20 \pm 6$  U/mL) e il controllo negativo risultava essere inferiore al valore soglia di 10 U/mL.

I risultati del test sono stati espressi in due intervalli:

- Positivo: superiore a 10 U/mL.
- Negativo: inferiore a 10 U/mL

### 5.2.5. Dati relativi alla risonanza magnetica cardiaca

Durante il ricovero o nel periodo conseguente ad esso, i pazienti studiati sono stati sottoposti ad una risonanza magnetica cardiaca. I dati che sono stati analizzati sono i seguenti:

- Ventricolo sinistro:
  - Volume telediastolico, indicizzato alla superficie corporea (mL/m<sup>2</sup>).
  - Volume telesistolico, indicizzato alla superficie corporea (mL/m<sup>2</sup>).
  - Gittata sistolica, misurata in millilitri (mL).
  - Frazione di eiezione, misurata in percentuale (%).
  - Massa, indicizzata alla superficie corporea (g/m<sup>2</sup>).
  - Alterazioni della cinesia (acinesia, ipocinesia, discinesia) con relativa localizzazione.
- Ventricolo destro:
  - Volume telediastolico, indicizzato alla superficie corporea (mL/m<sup>2</sup>).
  - Volume telesistolico, indicizzato alla superficie corporea (mL/m<sup>2</sup>).
  - Gittata sistolica, misurata in millilitri (mL).
  - Frazione di eiezione, misurata in percentuale (%).
  - Alterazione della cinesia (acinesia, ipocinesia, discinesia) con relativa localizzazione.
- Presenza di versamento pleurico e/o pericardico.
- Presenza di edema, ipoperfusione miocardica, *dark zone* e *late gadolinium enhancement*.
- *Infact size*: estensione dell'area di necrosi. Predice il rimodellamento inverso post-infartuale del ventricolo sinistro e fornisce informazioni riguardo la transmuralità e la vitalità miocardica. È stata misurata in millilitri (mL) e in percentuale di volume miocardico (%) (78).
- *Microvascular Obstruction* (MVO): aree di disfunzione del microcircolo miocardico, esitante nel fenomeno del no-reflow, dove il flusso sanguigno non può penetrare oltre il letto capillare. Queste zone, nelle sequenze tardive dopo contrasto, appaiono nere (*hypoenhancement*) e sono situate nel contesto di aree di *late gadolinium enhancement* (79).
- *Area at risk*: zona di miocardio ipoperfusa che, in assenza del ripristino del flusso ematico coronario, va incontro a necrosi. La misurazione è avvenuta in millilitri (mL) e come percentuale di volume miocardico (%) (80).



- *Myocardial salvage*: differenza tra l'*area at risk* e l'*infarct size*, misurata in millilitri (mL) e come percentuale del volume miocardico (%) (80).
- *Myocardial salvage index*: proporzione dell'area a rischio salvata, misurata come percentuale del volume miocardico (%).
- *Hypointense core*: nucleo infartuale ipointenso visibile in risonanza magnetica con pesatura T2. La misurazione è avvenuta in millilitri (mL) e in percentuale di volume miocardico (%) (81).

### 5.2.6. Dati relativi alla coronarografia e alla PCI primaria

Sono stati analizzati i seguenti dati relativi alla coronarografia e alla PCI primaria:

- Tempistica di esecuzione della metodica, espressa in ore, dalla comparsa dei sintomi.
- Arteria coronarica coinvolta nell'ischemia (IRA, *infarct-related artery*).
- Assenza o presenza di stenosi (indicata in percentuale) negli altri rami coronarici.
- Esecuzione della PCI primaria con *stenting* indicando:
  - Il numero di vasi stentati.
  - Il numero di stent posizionati.
  - Il valore del TIMI Grade Flow pre e post-PCI.
- Utilizzo di farmaci in sala quali adenosina, nitrati, cangrelor, abiciximab.
- Presenza di no-reflow o slow-flow.

I vasi coronarici analizzati per ogni paziente sono stati i seguenti: tronco comune, discendente anteriore, rami diagonali, ramo circonflesso, rami marginali obliqui, coronaria destra, ramo discendente posteriore.

Inoltre per ogni arteria coronarica correlata all'ischemia è stato valutato il TIMI Grade Flow, pre e post-PCI. Tale metodica ha permesso di valutare il flusso di sangue a livello delle coronarie mediante l'iniezione di mezzo di contrasto, permettendo di attribuire così al vaso in oggetto quattro diversi gradi (82):

- TIMI 0 (assenza di perfusione): totale occlusione del vaso con conseguente assenza di flusso anterogrado oltre il punto di occlusione.
- TIMI 1 (penetrazione senza perfusione): il mezzo di contrasto oltrepassa l'area dell'ostruzione ma non opacizza l'intero letto coronarico distale.

- TIMI 2 (perfusione parziale): il mezzo di contrasto oltrepassa l'ostruzione e opacizza il letto coronarico distalmente all'ostruzione, ma con una velocità inferiore al normale.
- TIMI 3 (perfusione completa): riperfusione completa del vaso, con velocità di opacizzazione del letto coronarico normale rispetto a un'arteria sana.

### 5.3. ANALISI STATISTICA

Le variabili quantitative con distribuzione normale sono state presentate come media  $\pm$  deviazione standard (DS); le variabili quantitative a distribuzione non normale sono state rappresentate come mediana con primo e terzo quartile (Q1-Q3). I confronti tra i gruppi sono stati eseguiti utilizzando il test U di Mann-Whitney per variabili continue. Le variabili categoriche sono state riassunte come frequenze e percentuali; il confronto tra i gruppi è stato effettuato utilizzando il test del chi-quadrato o il test esatto di Fisher, a seconda dei diversi casi.

La differenza tra i gruppi sulla base del rimodellamento ventricolare sinistro è stata analizzata con l'uso di un modello di regressione logistica, che ha permesso di restringere il modello ai fattori di rischio più predittivi. I fattori di rischio sono stati testati utilizzando la funzione Likelihood ratio  $\chi^2$ ; i fattori di rischio non significativi sono stati rimossi se non risultavano statisticamente significativi nel modello. Sono stati riportati *odds ratio* (OR) grezzi e aggiustati con il corrispondente intervallo di confidenza al 95% (CI). Dopo l'aggiustamento per le variabili correlate, è stata utilizzata la regressione logistica multivariata per analizzare l'associazione tra autoanticorpi e rischio di MACE. La capacità predittiva del modello finale è stata quantificata utilizzando il C-Index (area sotto la curva ROC) e il test di Hosmer-Lemeshow per la bontà dell'adattamento.

Tutti i test erano bilaterali e la significatività statistica era fissata a  $p < 0.05$ .

## 6) RISULTATI

### 6.1. CARATTERISTICHE DELLA POPOLAZIONE

Nel seguente studio sono stati arruolati 131 pazienti, di cui 112 maschi (86%) e 19 femmine (14%) con un'età media di  $61.45 \pm 10.97$  anni (range 27 - 88) ed un BMI medio di  $26.98 \pm 4.40$  kg/m<sup>2</sup> (range 17.3 – 44.1).

Analizzando i principali fattori di rischio cardiovascolare, si è evidenziata la presenza di familiarità per cardiopatia ischemica nel 29.8% dei casi, ipertensione arteriosa nel 46.6%, diabete mellito nel 13.7% e dislipidemia nel 31.3%. Altri fattori di rischio meno rilevanti includevano iperuricemia (0.8%), vasculopatia periferica (7.6%), broncopatia cronica ostruttiva (1.5%), insufficienza renale cronica (0.8%), pregressi ictus o attacchi ischemici transitori (3.8%) e patologie autoimmuni (4.6%). I fumatori attivi erano il 40.5% della popolazione mentre i pazienti che presentavano storia di fumo erano il 54.2% dei casi. Infine, il 9.2% riportava una storia di cardiopatia ischemica, 7 pazienti avevano effettuato un pregresso intervento di rivascolarizzazione coronarica con posizionamento di stent e 1 solo paziente un intervento di bypass aorto-coronarico.

Tutti i seguenti dati sono stati riassunti nella Tabella I.

Variabili		Pazienti
Età (media $\pm$ DS) (range)	Anni	$61.45 \pm 10.97$ (27 – 88)
Sesso	M/F (%/%)	112/19 (86%/14%)
BMI (media $\pm$ DS) (range)	Kg/m <sup>2</sup>	$26.98 \pm 4.40$ (17.3 – 44.1)
Familiarità per CAD	n (%)	39 (29.8%)
Ipertensione arteriosa	n (%)	61 (46.6%)
Diabete mellito	n (%)	18 (13.7%)
Dislipidemia	n (%)	41 (31.3%)
Iperuricemia	n (%)	1 (0.8%)
Vasculopatia periferica	n (%)	10 (7.6%)
BPCO	n (%)	2 (1.5%)
IRC	n (%)	1 (0.8%)
Pregresso ictus/TIA	n (%)	5 (3.8%)
Patologie autoimmuni	n (%)	6 (4.6%)
Fumatore attivo	n (%)	53 (40.5%)
Storia di fumo	n (%)	71 (54.2%)
Pregresso <i>stenting</i>	n (%)	7 (5.3%)
Pregresso CABG	n (%)	1 (0.8%)

**Tabella I. Caratteristiche demografiche ed anamnestiche dei pazienti oggetto di studio.**

*BMI, indice di massa corporea; CAD, malattia coronarica; BPCO, broncopneumopatia cronica ostruttiva; IRC, insufficienza renale cronica; TIA, attacco ischemico transitorio; CABG, bypass aortocoronarico.*

## 6.2. DATI ELETTROCARDIOGRAFICI

Sono stati considerati gli ECG di 99 pazienti su 131 (76%).

All'ingresso, 68 pazienti presentavano un sopraslivellamento del tratto ST con sede anteriore, 11 con sede anterolaterale, 5 con sede laterale, 10 con sede inferiore, 1 con sede infero-laterale, 1 con sede infero-posteriore e 3 con sede posteriore.

La presenza di onde Q patologiche si sono riscontrate, all'ingresso, in 20 pazienti su 99; mentre in 40 pazienti su 99 questo reperto patologico si è sviluppato durante il ricovero. La normalizzazione del tratto ST è stata registrata durante il ricovero in 78 pazienti su 99 e in 71 pazienti su 99 si sono sviluppate onde T negative nelle derivazioni interessate dall'evento ischemico. Infine, si è valutata la permanenza o la risoluzione del sopraslivellamento del tratto ST al ritorno in Unità Coronarica, dopo l'intervento di rivascularizzazione: in 41 pazienti il sopraslivellamento era ancora presente all'ECG dopo la rivascularizzazione.

I risultati sono stati riassunti nella Tabella II.

Variabili		Pazienti
Presenza di sopraslivellamento ST all'ingresso:		
- Sede ST anteriore	n (%)	68 (69%)
- Sede ST anterolaterale	n (%)	11 (11%)
- Sede ST laterale	n (%)	5 (5%)
- Sede ST inferiore	n (%)	10 (10%)
- Sede ST infero-laterale	n (%)	1 (1%)
- Sede ST infero-posteriore	n (%)	1 (1%)
- Sede ST posteriore	n (%)	3 (3%)
Presenza di onde Q all'ingresso	n (%)	20 (20%)
Massimo sopraslivellamento ST (media $\pm$ DS)	mm	3.78 $\pm$ 2.53
Specularità del tratto ST	n (%)	52 (52%)
Permanenza del sopraslivellamento ST post-PCI	n (%)	41 (41%)
Massimo sopraslivellamento ST post-PCI (media $\pm$ DS)	mm	2.06 $\pm$ 1.76
Comparsa onde T negative	n (%)	71 (71%)
Tempo di comparsa di onde T negative (media $\pm$ DS)	giorni	3.27 $\pm$ 6.13
Normalizzazione del tratto ST	n (%)	78 (78%)
Tempo di normalizzazione del tratto ST (media $\pm$ DS)	ore	26.01 $\pm$ 54.07
Ripresa del tratto ST	n (%)	1 (1%)
Comparsa di onde Q	n (%)	40 (40%)

**Tabella II. Caratteristiche elettrocardiografiche della popolazione oggetto di studio.**

*PCI, intervento coronarico percutaneo.*

### 6.3. DATI ECOCARDIOGRAFICI

Tutti i pazienti arruolati nello studio sono stati sottoposti ad almeno un ecocardiogramma transtoracico durante il ricovero; il primo esame è avvenuto mediamente  $2.44 \pm 2.42$  giorni dopo il ricovero.

La Tabella III riassume i risultati del primo ecocardiogramma, espressi come media  $\pm$  deviazione standard (range di valori).

Variabili		Pazienti
<b>Ventricolo sinistro</b>		
VTD	ml	$112.11 \pm 30.40$ (57 – 265)
VTDi	ml/m <sup>2</sup>	$57.61 \pm 14.59$ (31 – 154)
VTS	ml	$58.97 \pm 23.93$ (23 – 166)
VTSi	ml/m <sup>2</sup>	$30.35 \pm 12.02$ (13 – 96)
FE	%	$48.29 \pm 10.24$ (18 – 68)
Massa	g	$186.80 \pm 51.50$ (76 – 306)
Massa indicizzata	g/m <sup>2</sup>	$96.44 \pm 24.62$ (42.6 – 172.6)
DD	cm	$4.75 \pm 0.61$ (3.1 – 6.3)
DD indicizzato	cm/m <sup>2</sup>	$2.47 \pm 0.35$ (1.72 – 3.57)
PPs	cm	$1.04 \pm 0.17$ (0.6 – 1.5)
SIVs	cm	$1.1 \pm 0.18$ (0.5 – 1.5)
E/E'		$9.76 \pm 3.49$ (3.7 – 23.27)
Wall Motion Score Index		$1.69 \pm 0.37$ (1 – 2.65)
Segmenti alterati		$6.8 \pm 3.66$ (0 – 17)
Velocità transaortica massima	m/s	$1.23 \pm 0.31$ (0.7 – 2.7)
Gradiente aortico massimale (mmHg)	mmHg	$6.16 \pm 3.70$ (1 – 26)
Gradiente aortico medio (mmHg)	mmHg	$6.00 \pm 3.98$ (2 – 16)
Velocità E	m/s	$0.72 \pm 0.19$ (0.31 – 1.25)
Velocità A	m/s	$0.70 \pm 0.18$ (0.28 – 1.15)
Rapporto E/A		$1.10 \pm 0.42$ (0.48 – 2.42)
Tempo di decelerazione E	ms	$186.98 \pm 58.90$ (102 – 404)
<b>Atrio sinistro</b>		
Volume sistolico	ml	$59.75 \pm 17.76$ (31 – 122)
Volume sistolico indicizzato	ml/m <sup>2</sup>	$30.83 \pm 8.21$ (16 – 64)
<b>Ventricolo destro</b>		
TAPSE	cm	$2.09 \pm 0.36$ (1.51 – 2.96)
FA	%	$43.35 \pm 7.42$ (19 – 63)
PAPs (mmHg)	mmHg	$26.42 \pm 7.83$ (0 – 44)

**Tabella III. Dati ecocardiografici dei pazienti oggetto di studio.**

*VTD, volume telediastolico; VTS, volume telesistolico; FE, frazione di eiezione; DD, diametro diastolico; PPs, spessore di parete posteriore; SIVs, spessore setto interventricolare; E/E', rapporto tra la velocità E e la velocità protodiastolica misurata mediante Doppler tissutale a livello mitralico (onda E'); TAPSE, escursione sistolica del piano dell'anello tricuspide; FA, frazione di accorciamento; PAPs, pressione sistolica dell'arteria polmonare.*

## 6.4. DATI DI LABORATORIO

Tutti i pazienti sono stati sottoposti, durante il ricovero, a prelievi ematici ripetuti per il dosaggio di diversi analiti. Nella Tabella IV sono stati riportati i valori delle prime misurazioni effettuate durante il ricovero, ad eccezione della troponina I per la quale si è valutato il suo andamento, mediante la misurazione del suo primo valore, del suo picco e dell'ultima misurazione.

<b>Variabili</b>		<b>Media <math>\pm</math> deviazione standard</b>
Globuli bianchi	$10^9$ u/L	11.65 $\pm$ 3.51
Globuli rossi	$10^{12}$ u/L	4.75 $\pm$ 0.59
Emoglobina	g/L	138.33 $\pm$ 29.18
Piastrine	$10^9$ u/L	222.54 $\pm$ 57.40
PCR	mg/L	18.66 $\pm$ 33.50
INR		1.24 $\pm$ 1.00
D-Dimero	ug/L	746.99 $\pm$ 2767.69
Colesterolo totale	mmol/L	4.73 $\pm$ 1.22
LDL	mmol/L	3.17 $\pm$ 1.06
HDL	mmol/L	1.16 $\pm$ 0.33
Trigliceridi	mmol/L	1.35 $\pm$ 0.79
Acido Urico	mmol/L	0.32 $\pm$ 0.09
Creatinina	umol/L	90.56 $\pm$ 71.55
eGFR	CDK-EPI	88.87 $\pm$ 19.36
ALT	u/L	44.28 $\pm$ 40.60
AST	u/L	140.65 $\pm$ 158.83
Troponina all'ingresso	ng/L	16400.22 $\pm$ 41999.48
Picco di troponina	ng/L	98846.21 $\pm$ 101520.18
Ultima troponina	ng/L	10808.33 $\pm$ 30634.45
Giorni tra picco e ultima troponina	n	5.93 $\pm$ 5.51
BNP	ng/L	233.87 $\pm$ 434.57
Emoglobina glicata	mUI/L	40.47 $\pm$ 12.54
TSH	mUI/L	1.79 $\pm$ 1.75
IL-6	ng/L	39.11 $\pm$ 102.40
TNF- $\alpha$	ng/L	12.95 $\pm$ 16.46
TGF- $\beta$	ng/L	49.45 $\pm$ 15.85
IL-1 $\beta$	ng/L	7.69 $\pm$ 6.08
FR	kU/L	11.62 $\pm$ 10.26

**Tabella IV. Dati ottenuti dai prelievi ematici della popolazione oggetto di studio.**

*TNF- $\alpha$ , fattore di necrosi tumorale alfa; TGF- $\beta$ , fattore di crescita trasformante beta; FR, fattore reumatoide.*

## 6.5. DATI CORONAROGRAFICI

Tutti i pazienti dello studio sono stati sottoposti ad un'indagine coronarografica urgente entro  $11.61 \pm 31.73$  ore dall'esordio della sintomatologia (con mediana di 3 ore e range 3 – 240). Nella Tabella V sono stati riassunti i dati relativi alla procedura di coronarografia: è stata riscontrata una malattia monovasale in 26 pazienti (19.8%), bivasale in 29 pazienti (22.1%) e nei restanti 76 (58.1%) la malattia è trivasale. Per ogni paziente, si è inoltre analizzato quale fosse l'*infarct-related artery* (IRA): in 79 pazienti (60.3%) è risultata essere la discendente anteriore, in 18 (13.7%) pazienti la coronaria circonflessa, in 33 (25.5%) la coronaria destra e in un solo paziente (0.8%) il tronco comune.

Durante le coronarografie sono stati valutati anche i fenomeni di no-reflow e slow-reflow: il no-reflow è stato osservato in 15 pazienti su 131, mentre 11 pazienti hanno riportato slow-reflow.

In 127 pazienti su 131, nel corso della stessa seduta della coronarografia, è stata eseguita la rivascularizzazione percutanea con posizionamento di stent. Si è analizzata la necessità di utilizzare farmaci durante la procedura stessa (oltre all'eparina, usata di default): 41 pazienti, pari al 31.1% della popolazione, ha ricevuto la somministrazione farmacologica. Nello specifico, i farmaci utilizzati sono stati:

- Adenosina: in 19 pazienti (14.5%).
- Nitrati: in 17 pazienti (13.0%).
- Cangrelor: in 6 pazienti (4.6%).
- Abiximab: in 14 pazienti (10.7%).

Variabili		Pazienti
Coronaropatia:		
- Monovasale	n (%)	26 (19.8%)
- Bivasale	n (%)	29 (22.1%)
- Trivasale	n (%)	76 (58.1%)
Infarct-related artery (IRA):		
- Discendente anteriore	n (%)	79 (60.3%)
- Circonflessa	n (%)	18 (13.7%)
- Coronaria destra	n (%)	33 (25.2%)
- Tronco comune	n (%)	1 (0.8%)
No-reflow	n (%)	15 (11.5%)
Slow reflow	n (%)	11 (8.4%)

**Tabella V. Dati coronarografici della popolazione studiata.**

## 6.6. CARATTERISTICHE ALLA RISONANZA MAGNETICA

52 pazienti su 131 totali sono stati sottoposti a risonanza magnetica cardiaca; l'esame è stato svolto in media a  $21.67 \pm 19.72$  giorni dal ricovero (range 3 - 100). Nella Tabella VI si riportano i valori medi, la deviazione standard e l'errore standard della media dei parametri analizzati alla risonanza.

Per altri parametri, quali la presenza di versamento pleuro-pericardico, edema, ipoperfusione miocardica, *dark zone* miocardica, formazioni trombotiche e *late gadolinium enhancement* è stato considerato il valore assoluto e la prevalenza in percentuale del gruppo di pazienti.

Variabili		Media (range)	Deviazione standard	Errore standard
EDV Vsx	ml/m <sup>2</sup>	90.37 (58 – 126)	16.93	2.35
ESV Vsx	ml/m <sup>2</sup>	49.13 (21 – 91)	17.28	2.40
SV Vsx	ml	79.52 (41 – 116)	16.94	2.35
FE Vsx	%	46.64 (21 – 68)	10.71	1.49
Massa indicizzata	g/m <sup>2</sup>	57.06 (35 – 83)	10.29	1.43
EDV Vdx	ml/m <sup>2</sup>	71.37 (40 – 104)	14.26	1.98
ESV Vdx	ml/m <sup>2</sup>	30.52 (13 – 59)	8.98	1.25
SV Vdx	ml	79.15 (44 – 122)	19.61	2.72
FE Vdx	%	58.37 (26 – 104)	10.06	1.39
Infarct size	ml	28.84 (0 – 68.8)	19.04	2.64
Infarct size	%	31.18 (0 – 66.5)	16.31	2.26
MVO	ml	2.15 (0 – 27.4)	4.54	0.63
MVO	%	2.76 (0 – 24.4)	5.45	0.76
Area at risk	ml	43.62 (0 – 110.3)	29.68	4.12
Area at risk	%	41.97 (0 – 92.6)	23.33	3.24
Myocardial salvage	ml	15.60 (-15.4 – 48.9)	18.00	2.50
Myocardial salvage	%	13.28 (-21.8 – 74.8)	19.01	2.64
Myocardial salvage index	%	0.10 (-1.8 – 0.8)	0.49	0.17
Hypointense core	ml	0.62 (0 – 5.5)	1.22	0.17
Hypointense core	%	0.51 (0 – 5.5)	1.04	0.15
<b>Pazienti</b>				
Versamento pleuro-pericardico	n (%)	21 (40.38%)		
Edema	n (%)	45 (86.5%)		
Ipoerfusione miocardica	n (%)	37 (71.5%)		
Dark zone	n (%)	26 (50%)		
Formazioni trombotiche	n (%)	8 (15.4%)		
Late enhancement	n (%)	50 (96.2%)		

**Tabella VI. Dati dei 52 pazienti sottoposti a risonanza magnetica cardiaca.**

EDV, volume telediastolico; ESV, volume telesistolico; SV, volume sistolico; FE, frazione di eiezione; MVO, microvascular obstruction.



## 6.7. DOSAGGIO DEGLI ANTICORPI ANTI-AT<sub>1</sub>R E ANTI-ETAR

Il dosaggio degli anticorpi è avvenuto tramite tecnica di immunoassorbimento enzimatico a sandwich (ELISA), utilizzando il siero dei pazienti. Il prelievo ematico da cui si è ottenuto il siero utilizzato nel dosaggio è avvenuto in media dopo  $2.82 \pm 2.50$  giorni dal ricovero (range 0 - 16). Il siero prelevato è stato conservato a  $-80^{\circ}\text{C}$  fino al dosaggio. La Tabella VII riassume media, mediana, deviazione standard ed errore standard degli anticorpi anti-AT<sub>1</sub>R e anti-ETAR nei 131 pazienti indagati.

	<b>Anticorpi anti-AT<sub>1</sub>R (U/mL)</b>	<b>Anticorpi anti-ETAR (U/mL)</b>
Media	9.04	8.95
Mediana	6.76	6.43
Deviazione standard	7.85	8.58
Errore standard	0.69	0.75

**Tabella VII. Titoli anticorpali anti-AT<sub>1</sub>R e anti-ETAR.**

Il cut-off scelto per indicare la positività agli anticorpi è di 10 U/mL.

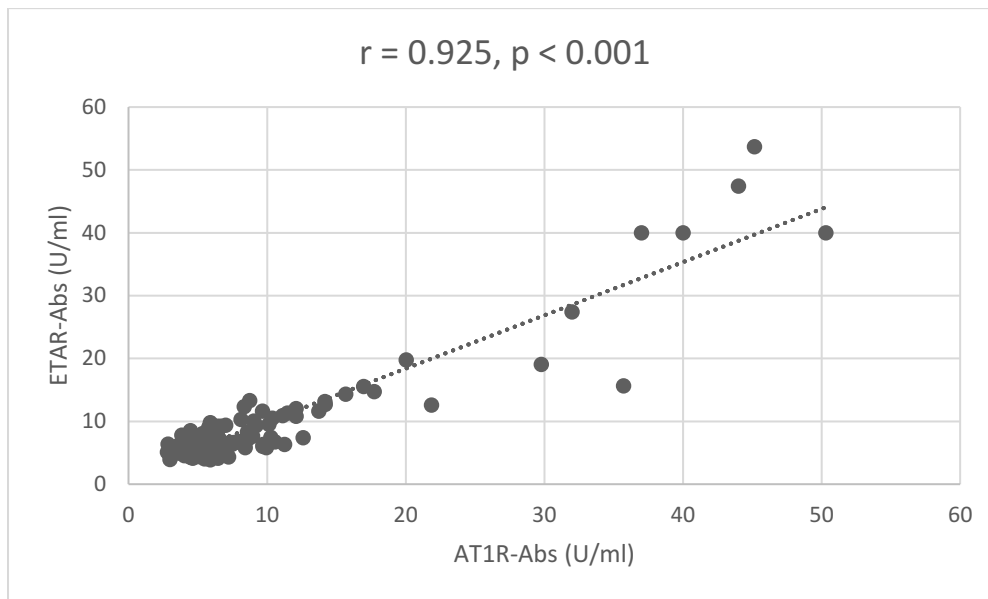
Analizzando gli anticorpi anti-AT<sub>1</sub>R, i risultati dimostrano che:

- 105 pazienti (80.2%) hanno presentato un dosaggio anticorpale anti-AT<sub>1</sub>R negativo con media  $6.42 \pm 1.40$  (range 3.87 – 9.76).
- 26 pazienti (19.8%) hanno presentato un dosaggio anticorpale anti-AT<sub>1</sub>R positivo con media  $19.63 \pm 13.01$  (range 10.03 – 53.69).

Considerando gli anticorpi anti-ETAR, è emerso che:

- 105 pazienti (80.2%) hanno presentato un dosaggio anticorpale anti-ETAR negativo con media  $5.83 \pm 1.77$  (range 2.8 – 9.94).
- 26 pazienti (19.8%) hanno presentato un dosaggio anticorpale anti-ETAR positivo con media  $21.55 \pm 12.91$  (range 10.12 – 50.30).

È stata studiata la forza di relazione tra il titolo anticorpale anti-AT<sub>1</sub>R e anti-ETAR: dalla Figura 11, si evidenzia la forte correlazione positiva tra il titolo dei due autoanticorpi nella popolazione oggetto di studio. Questo è stato confermato dall'indice di Pearson  $r$  che è risultato essere 0.925 e dal livello di significatività  $p$ -value <0.001.



**Figura 11.** Analisi di correlazione tra gli anticorpi anti-AT<sub>1</sub>R e gli anticorpi anti-ETAR nella popolazione oggetto di studio.

## 6.8. LVR E ANTICORPI ANTI-AT<sub>1</sub>R E ANTI-ETAR

Il rimodellamento ventricolare sinistro è stato definito come l'incremento del 20% del volume telediastolico indicizzato del ventricolo sinistro (VTDi). Considerando i 131 pazienti STEMI, si è calcolato l'aumento percentuale di VTDi mediante il confronto tra la misurazione di VTDi raccolta all'ecocardiografia transtoracica effettuata durante il ricovero e il valore VTDi misurato all'ecocardiografia di follow-up effettuata entro 6 mesi dalla dimissione.

A partire da tali misurazioni, è risultato che:

- 41 pazienti (31%) hanno riportato un incremento di VTDi  $\geq 20\%$ , sviluppando quindi rimodellamento ventricolare sinistro (LVR+): *Remodelers*.
- 90 pazienti (69%) hanno riportato una diminuzione, un leggero incremento o mantenuto uguale il VTDi, non sviluppando rimodellamento ventricolare sinistro (LVR-): *No remodelers*.

Si è calcolata la prevalenza di positività ai due autoanticorpi analizzati, sia nei pazienti che avevano rimodellato sia in quelli senza rimodellamento; i risultati ottenuti sono stati riassunti nella Tabella VIII.

131 STEMI (100%)	
41 Remodelers (31%)	90 No Remodelers (69%)
ETAR-AA + 15 pazienti (37%)	ETAR-AA + 11 pazienti (12%)
ETAR-AA - 26 pazienti (63%)	ETAR-AA - 79 pazienti (88%)
AT <sub>1</sub> R-AA + 16 pazienti (39%)	AT <sub>1</sub> R-AA + 10 pazienti (11%)
AT <sub>1</sub> R-AA - 25 pazienti (61%)	AT <sub>1</sub> R-AA - 80 pazienti (89%)

Tabella VIII. Prevalenza degli anticorpi anti-ETAR e anti-AT<sub>1</sub>R nei *remodelers* e nei *no remodelers*.

Nell'immagine sottostante si sono confrontate le titolazioni anticorpali nei pazienti che non presentavano il rimodellamento e in coloro che invece rimodellavano. Nella Figura 12A si nota come i livelli degli anticorpi anti-AT<sub>1</sub>R siano maggiori nei *remodelers* (mediana = 7.9, Q1 = 6.2, Q3 = 11.8) rispetto ai *no remodelers* (mediana = 6.6, Q1 = 5.7, Q3 = 7.8). La differenza ottenuta nelle due sottopopolazioni è risultata statisticamente significativa ( $p$ -value=0.009).

Analoghe considerazioni sono state fatte per gli anticorpi anti-ETAR: nella Figura 12B si osserva una differenza statisticamente significativa ( $p$ -value=0.01) del titolo anticorpale anti-ETAR che risulta essere maggiore in chi rimodella (mediana = 8.3, Q1 = 4.5, Q3 = 12.3), rispetto a chi non rimodella (mediana = 6.0, Q1 = 4.5, Q3 = 7.5).

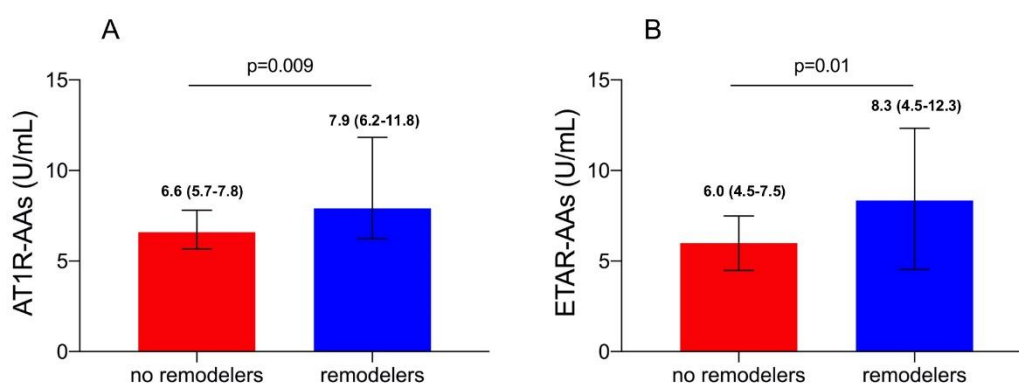
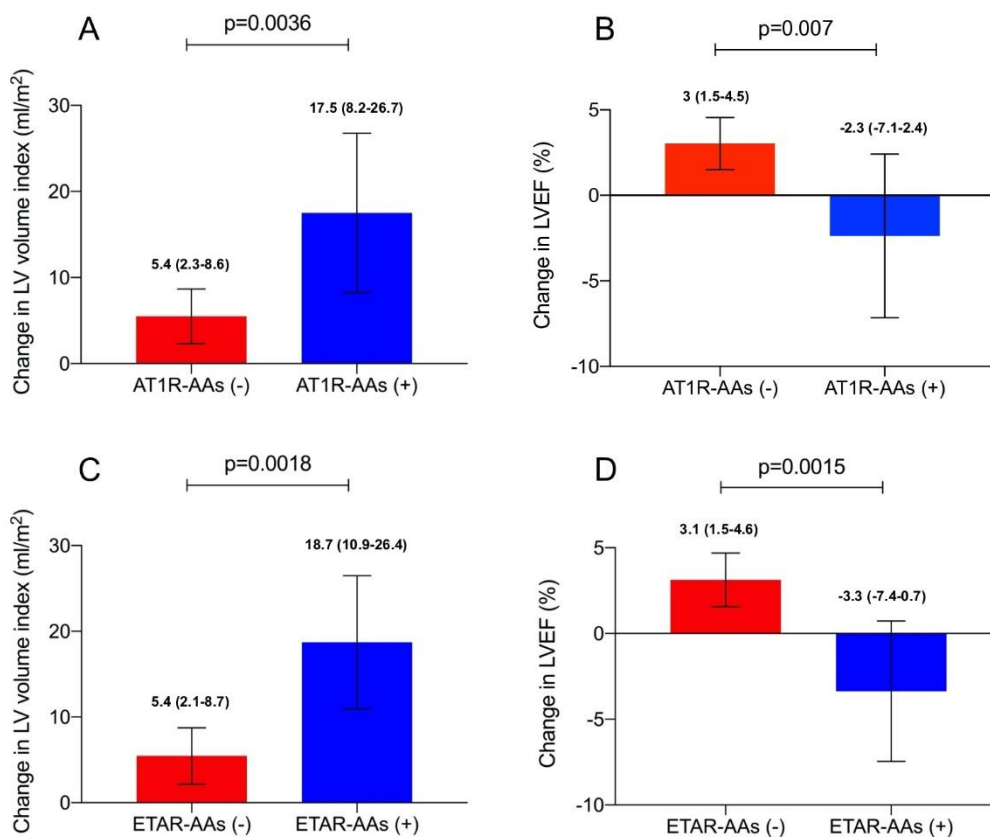


Figura 12A e B. Associazione tra il rimodellamento ventricolare sinistro post-STEMI e i livelli anticorpali anti-AT<sub>1</sub>R e anti-ETAR.

Nel follow-up, è emerso che nei pazienti sieropositivi ad entrambi gli autoanticorpi, si sono verificati degli aumenti di VTDi maggiori rispetto alla popolazione sieronegativa. Nella Figura 13A si nota come nei pazienti positivi a AT<sub>1</sub>R-AA le variazioni volumetriche indicizzate son state maggiori (mediana = 17.5, Q1 = 8.2, Q3 = 26.7) di quelle riscontrate nei negativi a AT<sub>1</sub>R-AA (mediana = 5.4, Q1 = 2.3, Q3 = 8.6), con un livello di significatività statistica di 0.0036. Osservando la Figura 13C si nota come, anche nei pazienti positivi agli anti-ETAR, l'incremento di VTDi è risultato maggiore (mediana = 18.7, Q1 = 10.9, Q3 = 26.4) rispetto alle variazioni riscontrate nei pazienti negativi agli anti-ETAR (mediana = 5.4, Q1 = 2.1, Q3 = 8.7) e, anche in questo caso, la differenza è risultata statisticamente significativa, con *p-value* di 0.0018.

In Figura 13B e D invece sono analizzate le variazioni della frazione d'eiezione ventricolare sinistra (LVFE) registrata al follow-up: nei sieropositivi per AT<sub>1</sub>R e ETAR la frazione d'eiezione subisce una riduzione percentuale, con un livello di significatività rispettivamente di 0.007 e 0.0015.



**Figura 13.** **A.** Correlazione tra l'incremento di VTDi e la positività agli anticorpi anti-AT<sub>1</sub>R. **B.** Associazione tra la riduzione di FE V<sub>sx</sub> e la positività agli anticorpi anti-AT<sub>1</sub>R. **C.** Correlazione tra l'incremento di VTDi e la positività agli anticorpi anti-ETAR. **D.** Associazione tra la riduzione di FE V<sub>sx</sub> e la positività agli anticorpi anti-ETAR.

### 6.8.1. Confronto tra *remodelers* e *no remodelers*

Nella Tabella IX sono state considerate alcune caratteristiche demografiche, antropologiche, cliniche, coronarografiche, ecocardiografiche e di laboratorio, raccolte nella popolazione oggetto di studio e si sono analizzati i loro valori nella popolazione dicotomizzata in base alla presenza o assenza del rimodellamento ventricolare. Lo scopo era quello di individuare l'esistenza di parametri in grado di predire il possibile rimodellamento ventricolare post-IMA. I valori di analisi delle variabili qualitative sono stati riportati come frequenza numerica e valore percentuale; i valori delle variabili quantitative sono state riportate come mediana, primo quartile e terzo quartile.

	<b>Pazienti STEMI (n=131)</b>	<b>LVR + (n=41)</b>	<b>LVR – (n=90)</b>	<b><i>p</i></b>
Età – anni	59 (54-69)	60 (59-69)	59 (52-70)	0.131
Maschi – no. (%)	112 (85)	6 (15)	13 (14)	0.977
BMI – Kg/m <sup>2</sup>	26 (24-29)	26 (24-29)	26 (23-29)	0.949
BSA – m <sup>2</sup>	1.93 (1.78-2.06)	1.99 (1.86-2.12)	1.91 (1.75-2.05)	0.460
sBP – mmHg	144 (125-154)	140 (120-150)	145 (126-160)	0.815
dBp – mmHg	80 (73-95)	80 (70-95)	80 (75-95)	0.518
HR – bpm	80 (70-92)	81 (74-92)	76 (65-93)	0.571
Fumo attivo – no. (%)	53 (40)	16 (39)	37 (41)	0.821
Familiarità CAD	39 (30)	17 (41)	22 (24)	<b>0.048</b>
Diabete mellito – no. (%)	18 (14)	8 (19)	10 (11)	0.195
Iperensione – no. (%)	61 (46)	18 (44)	43 (48)	0.680
Dislipidemia – no. (%)	41 (31)	15 (37)	26 (29)	0.378
Storia di angina – no. (%)	12 (9)	5 (12)	7 (8)	0.416
Vasculopatia periferiche – no. (%)	10 (8)	5 (12)	5 (6)	0.184
IRC – no. (%)	1 (0.8)	1 (2.4)	0 (0)	0.313
IM anteriore – no. (%)	79 (60)	28 (68)	51 (57)	0.207
MVD – no. (%)	55 (42)	13 (32)	42 (47)	0.108
TIMI flow grade finale < 3 – no. (%)	10 (7.6)	6 (15)	4 (4)	<b>0.042</b>
No reflow – no. (%)	15 (11)	6 (15)	9 (10)	0.440

Picco di troponina I – ng/L	57699 (25244-122250)	108450 (42481-203475)	49451 (21946-75277)	<b>&lt;0.001</b>
BNP – pg/MI	111 (46-226)	149 (42-284)	94 (48-187)	0.051
eGFR (mL/min/1.73 m <sup>2</sup> )	92 (85-100)	93 (86-98)	91(85-103)	0.328
Pain-to-balloon time – min	200 (124-385)	197 (121-429)	210 (124-375)	0.226
Door-to-balloon time – min	78 (48-142)	70 (45-142)	77(46-104)	0.942
LVEDV – mL/m <sup>2</sup>	54 (47-64)	49 (43-59)	58 (49-67)	0.062
LVESV – mL/m <sup>2</sup>	27 (21-35)	27 (21-36)	28 (21-34)	0.625
LVEF - %	50 (42-57)	46 (36-52)	51 (43-57)	<b>0.011</b>
WMSI	1.59 (1.35-1.88)	1.76 (1.39-2.1)	1.53 (1.35-1.76)	<b>0.047</b>
E/A	0.99 (0.78-1.33)	0.98 (0.71-1.27)	1.01 (0.78-1.36)	0.987
Dct – ms	177 (151-211)	174 (154-204)	179 (141-225)	0.519
E/e'	9.17 (7.02-11.39)	9.36 (7.34-11.25)	9.14 (7.02-11.46)	0.901
MR moderato – no. (%)	4 (3)	2 (2.2)	2 (4.9)	0.413
<b>Farmaci alla dimissione</b>				
Aspirina – no. (%)	124 (95)	39 (95)	85 (94)	0.873
β – bloccanti – no. (%)	115 (88)	38 (93)	77 (86)	0.248
Statine – no. (%)	123 (94)	37 (90)	86 (96)	0.239
ACE-inibitori – no. (%)	98 (75)	25 (61)	73 (81)	<b>0.014</b>
ARB – no. (%)	16 (12)	9 (22)	7 (8)	<b>0.022</b>
Diuretici – no. (%)	41 (31)	16 (39)	25 (28)	0.198
Ticagrelor -no. (%)	29 (22)	8 (19)	21 (23)	0.625
Prasugrel – no. (%)	72 (55)	23 (56)	49 (54)	0.860
Clopidogrel – no. (%)	23 (18)	7 (17)	16 (18)	0.922

**Tabella IX. Dati demografici, antropologici, anamnestici, coronarografici, sierologici e ecocardiografici della popolazione dicotomizzata in base presenza di rimodellamento ventricolare (LVR).**

È emersa una significatività statistica riguardante alcuni parametri:

- Familiarità CAD: *p-value* = 0.048.
- TIMI flow grade finale < 3: *p-value* = 0.042.
- Picco di concentrazione di troponina I: *p-value* < 0.001.
- Frazione d'iezione del ventricolo sinistro (LVEF): *p-value* = 0.011.

- WMSI:  $p$ -value = 0.047.
- Assunzione di ACE-inibitori in dimissione:  $p$ -value = 0.014.
- Assunzione di sartani (ARB) in dimissione:  $p$ -value = 0.022.

È stata poi condotta un'analisi multivariata per identificare se gli anticorpi anti-AT<sub>1</sub>R e anti-ETAR fossero associati a LVR in modo indipendente. A tale scopo, nel modello di regressione logistica multivariata sono state incluse anche le variabili che hanno mostrato un'associazione significativa con LVR all'analisi univariata. L'assunzione di linearità per le variabili continue incluse nel modello è stata confermata dal Test di Hosmer e Lemeshow ( $\chi^2 = 6.560$ ;  $p=0,585$ ; R2 del modello 0.801).

L'analisi di regressione logistica univariata riportata in Tabella X, identifica la sieropositività di ETAR e AT<sub>1</sub>R come ulteriore fattore predittivo di LVR.

Nell'analisi di regressione logistica multivariata, solo la sieropositività agli anticorpi anti-AT<sub>1</sub>R è risultata predittore significativo di LVR (OR=4.25,  $p$ -value=0.002), insieme al picco di concentrazione di troponina I ( $p$ -value=0.01).

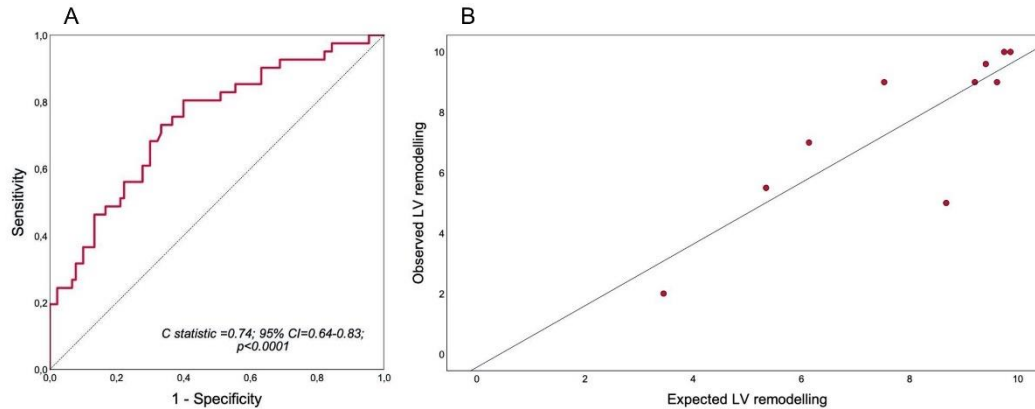
Variabile dipendente	Analisi univariata			Analisi multivariata		
	OR	95% CI	$p$	OR	95% CI	$p$
Picco di troponina I	1.428	1.257-1.874	<b>0.002</b>	1.006	1.002-1.010	<b>0.01</b>
LVEF	1.052	1.011-1.090	<b>0.011</b>	0.99	0.92-1.08	0.960
WMSI	2.853	1.010-8.062	<b>0.041</b>	1.61	0.40-6.37	0.497
ETAR-AA +	4.149	1.692 -10.101	<b>0.002</b>	1.29	0.19-3.14	0.721
AT1R-AA +	5.128	2.061-12.658	<b>&lt;0.001</b>	4.25	1.66-10.86	<b>0.002</b>

**Tabella X. Analisi univariata e multivariata dei predittori di LVR.**

OR, odds ratio; CI, intervallo di confidenza;  $p$ ,  $p$ -value.

Il modello multivariabile ha predetto in modo significativo il verificarsi di LVR (modello  $\chi^2 = 16.952$ , probabilità  $<0.001$ ). Nella Figura 14A si osserva come il modello sia riuscito a discriminare in modo ottimale tra i pazienti che hanno sviluppato il rimodellamento e coloro che non lo hanno sviluppato (ROC: 0.748; IC 95% = 0.641-0.831,  $p <0.0001$ ).

La figura 14B rappresenta come il modello multivariabile sia stato ben calibrato tra il rischio osservato e quello previsto (Hosmer-Lemeshow  $\chi^2 = 6.560$ , probabilità 0.585), con una probabilità osservata e attesa altamente correlate ( $R = 0.874$ , probabilità  $<0.001$ ).



**Figura 14 A.** *C-statistic* che rivela il potere discriminatorio del modello di regressione logistica multivariabile per la previsione di LVR. **B.** Grafico di calibrazione dei tassi di rimodellamento LV osservati e previsti.

## 6.9. MACE E ANTICORPI ANTI-AT<sub>1</sub>R

Nella popolazione oggetto di studio si sono ricercati possibili eventi cardiovascolari avversi maggiori (MACE, *Major Adverse Cardiovascular Events*), verificatisi dopo lo STEMI. Sono stati considerati MACE, i seguenti eventi:

- Morte cardiovascolare.
- Nuovo ricovero per scompenso cardiaco: definito come un ricovero in ospedale di almeno 24 ore, con diagnosi primaria di scompenso cardiaco, in cui il paziente ha manifestato insorgenza di sintomi tipici di *heart failure* o ha riportato un peggioramento della sintomatologia già presente, con necessità di intensificazione terapeutica.
- Re-infarto miocardico acuto non fatale, sia STEMI che NSTEMI.

Nel follow-up di 6 mesi, 21 pazienti su 131 (16%) hanno manifestato MACE; gli eventi che si sono sviluppati sono stati riportati nella Tabella XI.

MACE	Pazienti – no. (%)
Morte cardiovascolare	6 (29%)
Ricovero per scompenso cardiaco	8 (38%)
Re-IMA	7 (33%)

**Tabella XI:** MACE che si sono manifestati nei 131 pazienti STEMI in un follow-up di 6 mesi.



Si è calcolata la sieropositività agli anticorpi anti-AT<sub>1</sub>R sulla popolazione dicotomizzata in base al verificarsi o meno degli eventi avversi precedentemente citati. I risultati sono stati riassunti nella Tabella XII.

131 STEMI (100%)	
21 MACE (16%)	110 No MACE (84%)
AT <sub>1</sub> R-AA + 9 pazienti (43%)	AT <sub>1</sub> R-AA + 17 pazienti (15%)
AT <sub>1</sub> R-AA - 12 pazienti (57%)	AT <sub>1</sub> R-AA - 94 pazienti (85%)

**Tabella XII. Frequenza numerica e percentuale dei pazienti sieropositivi agli AT<sub>1</sub>R nella popolazione di pazienti con MACE e senza MACE.**

È stata svolta un'analisi di regressione logistica multivariata per esplorare la possibile associazione tra AT<sub>1</sub>R-AA e il rischio di MACE (Tabella XIII). Nell'analisi *unadjusted* emerge da subito che la positività agli AT<sub>1</sub>R-AA riesce a predire il rischio di MACE con una significatività statistica pari a 0.006.

Dopo previo e progressivo aggiustamento dei fattori confondenti (quali età, sesso, ipertensione, diabete, no-reflow, vasculopatia multidistrettuale, IMA anteriore, diuretici, ARB/ACE-inibitori,  $\beta$ -bloccanti), si nota come il rischio di MACE nei pazienti positivi a AT<sub>1</sub>R-AA è significativamente più alto del rischio nei pazienti negativi per AT<sub>1</sub>R-AA.

	$\beta$ -coefficient (SE)	OR (95% CI)	<i>p</i> -value
<b>Unadjusted</b>	1.412 (0.514)	4.09 (1.49-11.23)	0.006
<b>Model 1<sup>a</sup></b>	1.527 (0.532)	4.6 (1.62-12.98)	0.004
<b>Model 2<sup>b</sup></b>	1.939 (0.656)	6.94 (1.92-25)	0.003
<b>Model 3<sup>c</sup></b>	2.980 (0.962)	19.6 (2.81-31.25)	0.002

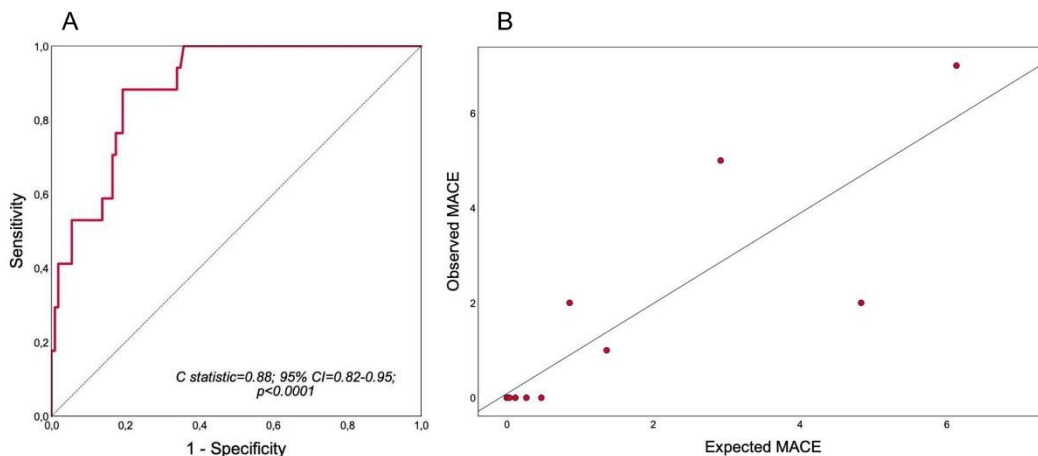
**Tabella XIII. Analisi di regressione logistica tra AT<sub>1</sub>R-AA e MACE nei pazienti con infarto miocardico acuto con sopraslivellamento del tratto ST (n=131) \***

<sup>a</sup>Aggiustato per età, sesso, ipertensione e diabete.

<sup>b</sup>Aggiustato per variabili di Modello 1, no-reflow angiografico, vasculopatia multistrettuale, IMA anteriore.

<sup>c</sup>Aggiustato per variabili di Modello 2, diuretici, sartani/ACE-inibitori,  $\beta$ -bloccanti.

Nella figura sottostante è stato analizzato il potere discriminante del modello di regressione logistica multivariabile per la previsione di MACE (modello  $\chi^2=29.686$ , valore di probabilità  $<0.001$ ). In Figura 15A si può osservare come tale modello sia riuscito a discriminare in modo soddisfacente tra pazienti con MACE e senza MACE (ROC: 0.889; IC 95% =0.823-0.955,  $p <0.0001$ ). Inoltre, il modello era ben calibrato tra rischio osservato e previsto (Hosmer-Lemeshow  $\chi^2=7.598$ , probabilità 0.474), con probabilità osservata e attesa altamente correlata ( $R = 0.895$ , valore di probabilità  $<0.001$ ), come si osserva in Figura 15B.



**Figura 15. A.** *C-statistic* che rivela il potere discriminatorio del modello di regressione logistica multivariabile per la previsione di MACE. **B.** Grafico di calibrazione di MACE osservati e previsti.

## 7) DISCUSSIONE E CONCLUSIONE

### 7.1. ASSOCIAZIONE TRA ANTICORPI ANTI-AT<sub>1</sub>R E ANTICORPI ANTI-ETAR

Molti degli studi disponibili in letteratura che trattano gli anticorpi anti-AT<sub>1</sub>R e anti-ETAR, li analizzano in modo mutualmente esclusivo. Tuttavia, studiando il funzionamento fisiologico del sistema dell'angiotensina II (RAA) e dell'endotelina-1, si possono evidenziare molteplici analogie sia di sede d'azione, in modo particolare a livello dell'endotelio vascolare e delle cellule muscolari lisce vascolari, sia in termini di effetti.

L'analisi statistica effettuata sul titolo anticorpale anti-AT<sub>1</sub>R e anti-ETAR nella popolazione oggetto di studio, ha confermato la stretta associazione tra le due titolazioni, con un livello di significatività  $<0.0001$ . Questa stretta correlazione trova nell'evento ischemico del miocardio la spiegazione eziopatogenetica. Secondo quanto riportato in letteratura, una delle ipotesi che potrebbe spiegare la genesi di questi autoanticorpi è la seguente: un qualsiasi insulto a livello vascolare potrebbe facilmente interessare sia il recettore AT<sub>1</sub> che il recettore ETA, in quanto largamente espressi nell'endotelio e nelle VSCM, e ciò comporterebbe l'esposizione di antigeni endogeni e/o la formazione di neo-antigeni. Questi ultimi, non venendo riconosciuti come *self* dal sistema immunitario, scatenano una risposta immunitaria che esita nella formazione degli autoanticorpi. Quindi la correlazione tra IMA e gli anticorpi è statisticamente significativa e la formazione di questi ultimi sembrerebbe essere un epifenomeno dell'ischemia stessa.

## 7.2. ASSOCIAZIONE TRA ANTICORPI E RIMODELLAMENTO VENTRICOLARE

I recettori AT<sub>1</sub> ed ET-A sono coinvolti nella riparazione tissutale e in numerose patologie fibrosanti. La fibrosi costituisce uno dei momenti chiave nella patogenesi del rimodellamento ventricolare post-IMA. Considerando la popolazione oggetto di studio e ricercando coloro i quali avevano sviluppato il rimodellamento ventricolare nei 6 mesi di follow-up consecutivi allo STEMI, si è constatato che i pazienti che avevano sviluppato tale complicanza, riportavano prevalenze di sieropositività maggiori rispetto a coloro che non l'avevano sviluppata. Infatti, il 37% dei rimodellati era risultato positivo agli anticorpi anti-ETAR, mentre in coloro che non avevano rimodellato la sieropositività era pari al 12%. Differenze pressoché sovrapponibili sono emerse analizzando gli anticorpi anti-AT<sub>1</sub>R: tra i rimodellati vi erano il 39% di pazienti positivi agli AT<sub>1</sub>R-AA e tale percentuale si abbassava all'11% tra coloro che non avevano rimodellato. Inoltre, il titolo degli autoanticorpi era significativamente più alto nei pazienti con LVR. A supporto di tale associazione, nei pazienti positivi agli anti-ETAR e agli anti-AT<sub>1</sub>R, si sono evidenziati incrementi maggiori di VTDi (parametro utilizzato per identificare il campione di popolazione che aveva rimodellato), con un livello di significatività rispettivamente di 0.0018 e 0.0036. Analogamente, i pazienti con anticorpi anti-ETAR e anti-AT<sub>1</sub>R hanno riportato maggiore riduzione percentuale di FE rispetto ai sieronegativi, con *p-value* rispettivamente di 0.0015 e 0.007.

Passando ai modelli di regressione logistica, è stato possibile evidenziare eventuali variabili in grado di predire il rimodellamento ventricolare. Dall'analisi univariata emerge che, indipendentemente dalle altre variabili, sia la positività agli AT<sub>1</sub>R-AA che la positività agli anti-ETAR, predice il rischio di LVR, con *p-value* rispettivamente <0.001 e 0.002. Ulteriori variabili predittive di LVR sono la familiarità per CAD, il picco sierico di troponina I, un TIMI flow grade finale < 3, la FE ventricolare sinistra, il WMSI e la terapia in dimissione con ACE-inibitori o Sartani. Successivamente, l'analisi multivariata basata sulle variabili risultate significative all'analisi univariata, ha riconfermato la sieropositività ad AT<sub>1</sub>R-AA come il più forte predittore di LVR (*p-value*=0.002), con un rischio 4.25 volte maggiore di sviluppare l'evento in presenza di tali anticorpi. Per quanto riguarda,

invece, la positività agli anti-ETAR, l'analisi multivariata non si è dimostrata statisticamente significativa nell'identificarli come fattori predittivi.

Il contributo fornito da tali anticorpi allo sviluppo di LVR può essere evidenziato nel loro effetto pro-fibrotico: l'aumentata fibrosi miocardica determina l'alterazione del rilasciamento ventricolare che conduce il cuore verso un rimodellamento geometrico e una disfunzionalità progressiva. Inoltre, questi anticorpi stimolano la proliferazione delle cellule endoteliali e delle VSCM, favorendo l'ipertrofia miocitica, e contribuiscono a determinare MVO, fenomeno che a sua volta è predittore di LVR.

### **7.3. ASSOCIAZIONE TRA ANTICORPI ANTI-AT<sub>1</sub>R E MACE**

Il secondo *endpoint* di questo studio è stato indagare la relazione tra gli autoanticorpi anti-AT<sub>1</sub>R e MACE.

L'analisi e l'elaborazione dei dati raccolti nella popolazione oggetto di studio, ha evidenziato che 21 pazienti su 131 hanno sviluppato MACE. Si sono ritrovate prevalenze maggiori di sieropositivi ad AT<sub>1</sub>R-AA nel campione di pazienti che aveva manifestato MACE (43%), rispetto al campione di pazienti che non li aveva manifestati (15%). L'analisi logistica multivariata, condotta per verificare questa possibile correlazione, ha confermato che il rischio di MACE nei pazienti positivi agli anticorpi anti-AT<sub>1</sub>R è significativamente più alto rispetto al rischio nei pazienti negativi per AT<sub>1</sub>R-AA. Utilizzando un modello *unadjusted*, quindi considerando solo questi autoanticorpi, il rischio relativo di sviluppare MACE è circa 4 volte maggiore nei sieropositivi rispetto ai sieronegativi (OR=4.09, *p-value*=0.006). Anche nei successivi modelli indagati (modello 1a, 2b, 3c), con previo aggiustamento di fattori confondenti, il rischio di MACE nei pazienti sieropositivi era significativamente più alto rispetto a coloro che non possedevano tali anticorpi. Questa correlazione può essere spiegata considerando che gli anticorpi esaminati sono associati a LVR e a MVO, importanti fattori di rischio per morte cardiovascolare e morbilità, tra le quali insufficienza cardiaca. Inoltre, fungendo da agonisti del recettore di tipo 1 dell'angiotensina II, gli anticorpi favoriscono e

stimolano l'aterogenesi e i processi infiammatori, incrementando il rischio di SCA con conseguente necrosi miocitica.

La positività agli ETAR-AA, al contrario, non ha raggiunto significatività statistica tale da considerarli fattori predittori di MACE.

#### **7.4. LIMITI DELLO STUDIO**

Questo studio ha riportato alcuni limiti. Il campione sul quale è stato condotto è costituito da un numero limitato di pazienti, in particolare di sesso maschile; lo studio in una coorte numericamente maggiore e più equilibrata permetterebbe di ottenere dati maggiormente significativi sull'argomento. Inoltre, visto il carattere di emergenza/urgenza della condizione clinica presa in esame, non è stato applicato un protocollo standardizzato per la raccolta dati, soprattutto per quanto concerne le tempistiche di raccolta del prelievo ematico, con il conseguente dosaggio anticorpale, e l'intervento di riperfusione coronarica. Si segnala anche la mancanza di alcuni dati, in particolar modo esami di ECG e di RMN cardiaca, i quali non sono stati effettuati a tutta la popolazione oggetto di studio e questo può aver influito sulla possibilità di analizzare altre correlazioni. Infine, anche la raccolta dei dati di follow-up ecocardiografici e MACE non è stata completa, ma carente in alcuni parametri che eventualmente avrebbero potuto mettere in luce altre correlazioni che non sono emerse.

Sarebbe consigliabile, in ottica futura, la pianificazione di un protocollo condiviso con tutto il *team* di professionisti coinvolti nella gestione dell'infarto miocardico acuto, con l'obiettivo di ottenere risultati più completi e affidabili, favorendo una standardizzazione.

## 7.5. CONCLUSIONI

Questo studio ha permesso di valutare, l'incidenza e i fattori predittori di rimodellamento ventricolare in una popolazione di pazienti affetti da STEMI. In particolare, è stata evidenziata una correlazione statisticamente significativa tra la positività agli anticorpi anti-AT<sub>1</sub>R e anti-ETAR e il rischio di sviluppare LVR: la sieropositività ad entrambe le classi anticorpali influenza l'outcome dei pazienti infartuati, in quanto predice il rischio di sviluppare il rimodellamento ventricolare sinistro.

Inoltre, i dati e le informazioni raccolte relative al periodo conseguente all'infarto hanno deposto a favore di un possibile coinvolgimento di AT<sub>1</sub>R-AA nella patogenesi di eventi cardiovascolari avversi (MACE), quali morte cardiovascolare, insufficienza cardiaca o re-infarto miocardico acuto non fatale.

L'evidenza di tali associazioni potrebbe contribuire a fornire una migliore comprensione fisiopatologica dei meccanismi che favoriscono l'insorgenza di LVR e lo sviluppo di MACE, permettendo di predirne lo sviluppo e fornendo ulteriori target terapeutici con lo scopo di migliorare l'outcome dei pazienti con STEMI.





## 8) BIBLIOGRAFIA

1. Jameson JL, Kasper DL, Longo DL, Fauci AS, Hauser SL, Loscalzo J. Harrison Principi di Medicina Interna. 20<sup>a</sup> edizione. 2021, Vol.2, Parte 6, Sez. 5. 2050–2094.
2. Ministero della Salute. Alleanza Italiana per le malattie cardio-cerebrovascolari. Maggio 2017. 1–6.
3. Severino P, D'amato A, Pucci M, Infusino F, Adamo F, Birtolo LI, et al. Ischemic heart disease pathophysiology paradigms overview: from plaque activation to microvascular dysfunction. Vol. 21, International Journal of Molecular Sciences. MDPI AG; 2020. 1–30.
4. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA, et al. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018). J Am Coll Cardiol. 2018 Oct 30;72(18): 2231–64.
5. Vafaie M. State-of-the-art diagnosis of myocardial infarction. Vol. 3, Diagnosis. Walter de Gruyter GmbH; 2016. 137–42.
6. Iliceto S, Razzolini R. Manuale di Cardiologia. Cap.8. 2019. 207–237.
7. D'Amati G, Della Rocca C. Gallo d'Amati. Anatomia Patologica - La sistematica. 2nd ed. D'Amati G, Della Rocca C, editors. Vol. 1. 2018. 119–251.
8. Pape HC, Kurtz A, Silbernagl S. Fisiologia. 4th ed. Pape HC, Kurtz A, Silbernagl S, editors. Vol. 1. 2017. 170–212.
9. Buja LM. Myocardial ischemia and reperfusion injury. Vol. 14, Cardiovascular Pathology. 2005. 170–5.
10. Crea F, Infusino F, Lamendola P. Aspetti anatomo-clinici della cardiopatia ischemica - Clinical and pathophysiological aspects of ischemic heart disease. Vol. 4, Giornale Italiano dell'Arteriosclerosi. 2013.
11. Kolettis TM. Ventricular tachyarrhythmias during acute myocardial infarction: The role of endothelin-1. Vol. 118, Life Sciences. Elsevier Inc.; 2014. 136–40.
12. Damluji AA, Van Diepen S, Katz JN, Menon V, Tamis-Holland JE, Bakitas M, et al. Mechanical Complications of Acute Myocardial Infarction: A Scientific Statement From the American Heart Association. Vol. 144, Circulation. Lippincott Williams and Wilkins; 2021. E16–35.

13. Frances C, Romero A, Grady D, Francisco S. Left Ventricular Pseudoaneurysm. 1998.
14. Jenča D, Melenovský V, Stehlik J, Staněk V, Kettner J, Kautzner J, et al. Heart failure after myocardial infarction: incidence and predictors. Vol. 8, ESC Heart Failure. Wiley-Blackwell; 2021. 222–37.
15. Bahit MC, Kochar A, Granger CB. Post-Myocardial Infarction Heart Failure. Vol. 6, JACC: Heart Failure. Elsevier Inc.; 2018. 179–86.
16. Kapur NK, Thayer KL, Zweck E. Cardiogenic Shock in the Setting of Acute Myocardial Infarction. *Methodist DeBakey Cardiovasc J.* 2020;16(1): 16–21.
17. Baran DA, Grines CL, Bailey S, Burkhoff D, Hall SA, Henry TD, et al. SCAI clinical expert consensus statement on the classification of cardiogenic shock. *Wiley Online Library.* 2019 Apr 23;94(1): 29–37.
18. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. Vol. 39, *European Heart Journal.* Oxford University Press; 2018. 119–77.
19. Cannon CP, Gibson CM, Lambrew CT, Shoultz DA, Levy D, French WJ, et al. Relationship of Symptom-Onset-to-Balloon Time and Door-to-Balloon Time With Mortality in Patients Undergoing Angioplasty for Acute Myocardial Infarction. *JAMA.* 2000 Jun14;283(22): 2941-7.
20. Widimský P, Budesinsky T, Voráč D, Groch L, Želízko M, Aschermann M, et al. Long distance transport for primary angioplasty vs immediate thrombolysis in acute myocardial infarction: Final results of the randomized national multicentre trial-PRAGUE-2. In: *European Heart Journal.* 2003. 94–104.
21. Pasceri V, Patti G, Speciale G, Pristipino C, Richichi G, Di Sciascio G. Meta-analysis of clinical trials on use of drug-eluting stents for treatment of acute myocardial infarction. *Am Heart J.* 2007 May;153(5): 749–54.
22. Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials. *Lancet.* 2003 Jan 4;361(9351): 13–20.
23. Frantz S, Hundertmark MJ, Schulz-Menger J, Bengel FM, Bauersachs J. Left ventricular remodelling post-myocardial infarction: pathophysiology, imaging, and novel therapies. Vol. 43, *European Heart Journal.* Oxford University Press; 2022. 2549–61.

24. Di Cesare E, Limbucci N, Masciocchi C. Risonanza magnetica vs ecocardiografia nello studio della funzione ventricolare sinistra nel rimodellamento post-ischemico. *Giornale Italiano di Ecografia* 2005;8(1): 21–26.
25. Marvin A, Konstam, Daniel G, Kramer, Ayan R, Patel, Martin S, Maron, James E, Udelson. *Left Ventricular Remodeling in Heart Failure - Current concepts in Clinical Significance and Assessment*. Vol. 4, JACC: Cardiovascular Imaging. Boston, Massachusetts; 2011.
26. St John Sutton MG, Sharpe N. *Left Ventricular Remodeling After Myocardial Infarction Pathophysiology and Therapy*. *Clinical Cardiology: New Frontiers*. Vol. 101, Circulation. 2000.
27. Annibali G, Scrocca I, Aranzulla TC, Meliga E, Maiellaro F, Musumeci G. “No-Reflow” Phenomenon: A Contemporary Review. Vol. 11, *Journal of Clinical Medicine*. MDPI; 2022.
28. Montone RA, Camilli M, Del Buono MG, Meucci MC. “No-reflow”: update su diagnosi, fisiopatologia e strategie terapeutiche. 2023 Mar.
29. Niccoli G, Scalone G, Lerman A, Crea F. *Coronary microvascular obstruction in acute myocardial infarction*. Vol. 37, *European Heart Journal*. Oxford University Press; 2016. 1024–33.
30. Heusch G, Kleinbongard P, Böse D, Levkau B, Haude M, Schulz R, et al. *Coronary microembolization: From bedside to bench and back to bedside*. Vol. 120, *Circulation*. 2009. 1822–36.
31. Badimon L, Vilahur G. *Neutrophil extracellular traps: A new source of tissue factor in atherothrombosis*. Vol. 36, *European Heart Journal*. Oxford University Press; 2015. 1364–6.
32. Yoshino S, Cilluffo R, Prasad M, Best PJM, Atkinson EJ, Aoki T, et al. *Sex-specific genetic variants are associated with coronary endothelial dysfunction*. *J Am Heart Assoc*. 2016 Apr 1;5(4).
33. Bekkers SCAM, Yazdani SK, Virmani R, Waltenberger J. *Microvascular Obstruction. Underlying Pathophysiology and Clinical Diagnosis*. Vol. 55, *Journal of the American College of Cardiology*. 2010. 1649–60.
34. Allencherril J, Jneid H, Atar D, Alam M, Levine G, Kloner RA, et al. *Pathophysiology, Diagnosis, and Management of the No-Reflow Phenomenon*. Vol. 33, *Cardiovascular Drugs and Therapy*. Springer; 2019. 589–97.
35. Rezkalla SH, Stankowski R V, Hanna J, Kloner RA. *State-of-the-art review Management of No-Reflow Phenomenon in the Catheterization Laboratory*. 2017.

36. Vargas Vargas RA, Varela Millán JM, Fajardo Bonilla E. Renin-angiotensin system: Basic and clinical aspects - A general perspective. Vol. 69, *Endocrinología, Diabetes y Nutrición*. Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición; 2022. 52–62.
37. Patel S, Rauf A, Khan H, Abu-Izneid T. Renin-angiotensin-aldosterone (RAAS): The ubiquitous system for homeostasis and pathologies. *Biomedicine and Pharmacotherapy*. 2017 Oct 1; 94:317–25.
38. Verdecchia P, Angeli F, Mazzotta G, Gentile G, Reboldi G. The renin angiotensin system in the development of cardiovascular disease: role of aliskiren in risk reduction. Vol. 4, *Vascular Health and Risk Management*. 2008.
39. Boehm M, Nabel EG. Angiotensin-converting enzyme 2 - a new cardiac regulator. *New England Journal of Medicine*. Vol. 347, No. 22. 2002 Nov 28.
40. Santos RAS, Simoes E Silva AC, Maric C, Silva DMR, Machado RP, De Buhr I, et al. Angiotensin-(1-7) is an endogenous ligand for the G protein-coupled receptor Mas. *PNAS*. Vol. 100, No. 14. 2003, Jul 8: 8258–8263.
41. Lavoie JL, Sigmund CD. Minireview: Overview of the renin-angiotensin system - An endocrine and paracrine system. In: *Endocrinology*. 2003. 2179–83.
42. Mehta PK, Griendling KK, Griendling KK. Angiotensin II cell signaling: physiological and pathological effects in the cardiovascular system. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2007; 292:82–97.
43. Dasgupta C, Zhang L. Angiotensin II receptors and drug discovery in cardiovascular disease. Vol. 16, *Drug Discovery Today*. 2011. 22–34.
44. Kawai T, Forrester SJ, O'Brien S, Baggett A, Rizzo V, Eguchi S. AT1 receptor signaling pathways in the cardiovascular system. Vol. 125, *Pharmacological Research*. Academic Press; 2017. 4–13.
45. Matavelli LC, Siragy HM. AT2 receptor activities and pathophysiological implications. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2015;65(3):226–32.
46. Horinouchi T, Terada K, Higashi T, Miwa S. Endothelin receptor signaling: New insight into its regulatory mechanisms. Vol. 123, *Journal of Pharmacological Sciences*. Japanese Pharmacological Society; 2013. 85–101.
47. Barton M, Yanagisawa M. Endothelin: 30 years from discovery to therapy. Vol. 74, *Hypertension*. Lippincott Williams and Wilkins; 2019. 1232–65.

48. Davenport AP, Hyndman KA, Dhaun N, Southan C, Kohan DE, Pollock JS, et al. Endothelin. Vol. 68, *Pharmacological Reviews*. American Society for Pharmacology and Experimental Therapy; 2016. 357–418.
49. Thorin E, Webb DJ. Endothelium-derived endothelin-1. Vol. 459, *Pflugers Archiv European Journal of Physiology*. Springer Verlag; 2010. 951–8.
50. Dandona P, Dhindsa S, Ghanim H, Chaudhuri A. Angiotensin II and inflammation: The effect of angiotensin-converting enzyme inhibition and angiotensin II receptor blockade. Vol. 21, *Journal of Human Hypertension*. 2007. 20–7.
51. Ohkita M, Tawa M, Kitada K, Matsumura Y. Pathophysiological roles of endothelin receptors in cardiovascular diseases. Vol. 119, *Journal of Pharmacological Sciences*. Japanese Pharmacological Society; 2012. 302–13.
52. Braun-Dullaeus RC, Mann MJ, Ziegler A, Von Der Leyen HE, Dzau VJ. A novel role for the cyclin-dependent kinase inhibitor p27(Kip1) in angiotensin II-stimulated vascular smooth muscle cell hypertrophy. *Journal of Clinical Investigation*. 1999;104(6):815–23.
53. Rodríguez-Pascual F, Busnadiego O, Lagares D, Lamas S. Role of endothelin in the cardiovascular system. Vol. 63, *Pharmacological Research*. 2011. 463–72.
54. Reriani M, Raichlin E, Prasad A, Mathew V, Pumper GM, Nelson RE, et al. Long-term administration of endothelin receptor antagonist improves coronary endothelial function in patients with early atherosclerosis. *Circulation*. 2010 Sep 7;122(10):958–66.
55. Pernow J, Wang QD. *Cardiovascular Research Review Endothelin in myocardial ischaemia and reperfusion*. Vol. 33, *Elsevier Cardiovascular Research*. 1997. 518-526.
56. Galiuto L, Demaria AN, Ughetta Del Balzo, May-Newman K, Flaim SF, Wolf PL, et al. Ischemia-Reperfusion Injury at the Microvascular Level Treatment by Endothelin A-Selective Antagonist and Evaluation by Myocardial Contrast Echocardiography. *Circulation*. 2000, Dec 19/26.
57. Brunner F, Opie LH. Role of Endothelin-A Receptors in Ischemic Contracture and Reperfusion Injury. *Journal of the American Heart Association*. 1998.
58. Civieri G, Iop L, Tona F. Antibodies against Angiotensin II Type 1 and Endothelin 1 Type A Receptors in Cardiovascular Pathologies. Vol. 23, *International Journal of Molecular Sciences*. MDPI; 2022.

59. Duru F, Barton M, Luscher TF, Candinas R. Endothelin and cardiac arrhythmias: do endothelin antagonists have a therapeutic potential as antiarrhythmic drugs? Vol. 49, *Cardiovascular Research*. 2001. 272–280.
60. Crockett TR, Scott GA, McGowan NWA, Kane KA, Wainwright CL. Anti-arrhythmic and electrophysiological effects of the endothelin receptor antagonists, BQ-123 and PD161721. Vol. 432, *European Journal of Pharmacology*. 2001. 71–77.
61. Baltogiannis GG, Tsalikakis DG, Mitsi AC, Hatzistergos KE, Elaiopoulos D, Fotiadis DI, et al. Endothelin receptor - A blockade decreases ventricular arrhythmias after myocardial infarction in rats. *Cardiovasc Res*. 2005 Sep 1;67(4):647–54.
62. Philogene MC, Johnson T, Vaught AJ, Zakaria S, Fedarko N. Antibodies against Angiotensin II Type 1 and Endothelin A Receptors: Relevance and pathogenicity. Vol. 80, *Human Immunology*. Elsevier Inc.; 2019. 561–7.
63. Silva-Filho JL, Caruso-Neves C, Pinheiro AAS. Angiotensin II type-1 receptor (AT1 R) regulates expansion, differentiation, and functional capacity of antigen-specific CD8+ T cells. *Sci Rep*. 2016 Oct 26;6.
64. Zhang Q, Reed EF. The importance of non-HLA antibodies in transplantation. *Nature*, Vol. 12. 2016 Jul.
65. Dechend R, Müller DN, Wallukat G, Homuth V, Krause M, Dudenhausen J, et al. Activating auto-antibodies against the AT1 receptor in preeclampsia. Vol. 4, *Autoimmunity Reviews*. 2005. 61–5.
66. Budding K, van de Graaf EA, Hoefnagel T, Kwakkel-van Erp JM, van Kessel DA, Dragun D, et al. Anti-ETAR and anti-AT1R autoantibodies are elevated in patients with endstage cystic fibrosis. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2015 Jan 1;14(1):42–5.
67. Lachenal F, Nkana K, Nove-Josserand R, Fabien N, Durieu I. Prevalence and clinical significance of autoantibodies in adults with cystic fibrosis. *European Respiratory Journal*. 2009 Nov;34(5):1079–85.
68. Cabral-Marques O, Riemekasten G. Vascular hypothesis revisited: Role of stimulating antibodies against angiotensin and endothelin receptors in the pathogenesis of systemic sclerosis. Vol. 15, *Autoimmunity Reviews*. Elsevier B.V.; 2016. 690–4.
69. Varga J, Abraham D. Systemic sclerosis: A prototypic multisystem fibrotic disorder. Vol. 117, *Journal of Clinical Investigation*. 2007. 557–67.
70. Riemekasten G, Philippe A, Näther M, Slowinski T, Müller DN, Heidecke H, et al. Involvement of functional autoantibodies against vascular receptors in systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*. 2011 Mar;70(3):530–6.

71. Liu C, Kang ZY, Yin Z, Xiao Y, Liu W, Zhao Y, et al. Levels of angiotensin II type-1 receptor antibodies and endothelin-1 type-A receptor antibodies correlate with antibody-mediated rejection and poor graft function in kidney-transplantation patients. *Transpl Immunol*. 2022 Oct 1;74.
72. Deltombe C, Gillaizeau F, Anglicheau D, Morelon E, Trébern-Launay K, Le Borgne F, et al. Is pre-transplant sensitization against angiotensin II type 1 receptor still a risk factor of graft and patient outcome in kidney transplantation in the anti-HLA Luminex era? A retrospective study. *Transplant International*. 2017 Nov 1;30(11):1150–60.
73. Reinsmoen NL, Mirocha J, Ensor CR, Marrari M, Chaux G, Levine DJ, et al. A 3-Center study reveals new insights into the impact of Non-HLA antibodies on lung transplantation outcome. *Transplantation*. 2017;101(6):1215–21.
74. Moreno JD, Verma AK, Kopecky BJ, Dehner C, Kostecky N, Vader JM, et al. Angiotensin II Type 1 Receptor Antibody-mediated Rejection Following Orthotopic Heart Transplant: A Single-center Experience. *Transplantation*. 2022 Feb 1;106(2):373–80.
75. Reinsmoen NL, Lai CH, Mirocha J, Cao K, Ong G, Naim M, et al. Increased negative impact of donor HLA-specific together with non-HLA-specific antibodies on graft outcome. *Transplantation*. 2014 Mar 15;97(5):595–601.
76. Urban M, Slavcev A, Gazdic T, Ivak P, Besik J, Netuka I. The impact of angiotensin II type 1 receptor antibodies on post-heart transplantation outcome in Heart Mate II bridged recipients. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2016 Mar 1;22(3):292–7.
77. Peters S. Comparison of Efficacy of Low-(80 mg/day) and High-(160-320 mg/day) Dose Valsartan in the Prevention of In-Stent Restenosis after Implantation of Bare-Metal Stents in Type B2/C Coronary Artery Lesions. Vol. 8, *Am J Cardiovasc Drugs*. 2008.
78. Marra MP, Cacciavillani L, Iliceto S. La risonanza magnetica cardiaca nell'infarto miocardico acuto. Implicazioni cliniche. *Cardiology Science*, Vol. 8. 2010.
79. Abbas A, Matthews GH, Brown IW, Shambrook JS, Peebles CR, Harden SP. Cardiac MR assessment of microvascular obstruction. Vol. 88, *British Journal of Radiology*. British Institute of Radiology; 2015.
80. Pennell D. Myocardial salvage: Retrospection, resolution, and radio waves. Vol. 113, *Circulation*. Lippincott Williams and Wilkins; 2006. 1821–3.

81. Eitel I, Kubusch K, Strohm O, Desch S, Mikami Y, De Waha S, et al. Prognostic value and determinants of a hypointense infarct core in T2-weighted cardiac magnetic resonance in acute reperfused ST-elevation-myocardial infarction. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2011 Jul;4(4):354–62.
82. Sarkar A, S. Grigg W, J. Lee John. TIMI Grade Flow. *StatPearls*. 2023, Apr 24.
83. Benigni A, Cassis P, Remuzzi G. Angiotensin II revisited: New roles in inflammation, immunology and aging. Vol. 2, *EMBO Molecular Medicine*. 2010. 247–57.
84. Cohen IR, Abel Lajtha NS, Lambris JD, Paoletti R. Hypertension: from basic research to clinical practice. Springer, *Advances in Experimental Medicine and Biology* 956. Vol. 2, 2017 Aug.









