

Università degli Studi di Padova

Corso di Laurea Magistrale a ciclo unico in Medicina e
Chirurgia

Dipartimento di Medicina

Direttore: Prof. Roberto Vettor

TESI DI LAUREA

DISSEZIONE CORONARICA SPONTANEA: IL RUOLO DELLA TC CARDIACA NEL FOLLOW-UP

Relatore: Prof.ssa Raffaella Motta

Correlatore: Dott.ssa Valeria Pergola

Laureando: Alessandro Gentili

Anno Accademico 2021/2022

INDICE

RIASSUNTO	1
ABSTRACT	3
1. INTRODUZIONE	5
1.1 Epidemiologia.....	5
1.2 Fisiopatologia.....	6
1.3 Fattori di rischio.....	9
1.4 Presentazione clinica.....	12
1.5 Diagnosi.....	13
1.6 Trattamento della fase acuta.....	17
1.7 Terapia della fase post acuta.....	23
1.8 Follow up.....	24
2. SCOPO DELLO STUDIO	29
3. MATERIALI E METODI	30
3.1 Scelta del Campione.....	30
3.2 Diagnostica invasiva e non invasiva.....	31
3.3 Raccolta Dati.....	31
3.4 Statistica.....	34
4. RISULTATI	35
4.1 Caratteristiche baseline dei pazienti	35
4.2 Caratteristiche anatomiche dei pazienti	37
4.3 Terapia della fase acuta.....	39
4.4 Follow up clinico e radiologico.....	40
4.5 Analisi del sottogruppo.....	42

5. DISCUSSIONE.....	44
5.1 Limiti.....	46
6. CONCLUSIONI.....	47
BIBLIOGRAFIA.....	48

Riassunto

Introduzione: Ogni anno l'infarto miocardico risulta colpire circa 126 milioni di individui (1.665 ogni 100.000), quindi circa l'1,72% della popolazione globale è interessata da questa patologia che si pone quindi come la prima causa di morte nel mondo. La dissezione coronarica spontanea (SCAD) rappresenta una delle cause di sindrome coronarica acuta, infarto miocardico e morte improvvisa. La popolazione principalmente colpita è quella femminile (fino al 90% delle casistiche), giovane (età media di circa 50 anni) e con pochi, o senza alcun, fattore di rischio aterosclerotico convenzionale. I fattori di rischio non sono del tutto conosciuti ma sembra collegarsi a: arteriopatie, fattori genetici, influenze ormonali, patologie infiammatorie sistemiche e fattori precipitanti ambientali. Il meccanismo fisiopatologico alla base risulta essere la presenza di un ematoma intramurale (IMH) che va a formare un falso lume il quale, crescendo, andrà ad ostruire il vero lume con conseguente ischemia a valle. La diagnosi di questa patologia è al momento principalmente angiografica, mentre il trattamento può essere di tipo conservativo con terapia medica oppure interventistico tramite angioplastica coronarica (PCI) o tramite bypass (CABG). I pazienti colpiti da SCAD presentano un rischio di sviluppare eventi cardiaci maggiori (MACE) di circa il 20% nel breve termine, soprattutto di infarto miocardico (MI), e nel lungo termine del 15-37%, soprattutto di recidiva di SCAD.

Materiali e Metodi: All'interno di questo studio sono stati raccolti i dati di una serie di 57 pazienti affetti da SCAD con follow up radiologico tramite TC, composta al 18% da uomini con un'età $51,9 \pm 11,1$. Essi sono stati poi divisi in base a caratteristiche che riguardano sia il paziente, che la patologia, che il trattamento effettuato. A questo punto sono stati valutati gli outcomes clinici, quindi principalmente la morte e il ricovero per cause cardiache, che gli outcomes radiologici, quindi l'evoluzione del paziente da un punto di vista di imaging.

Statistica: La distribuzione delle variabili categoriche tra i gruppi sono state comparate utilizzando il test χ^2 , mentre per le variabili continue è stato utilizzato il Wilcoxon-Mann-Whitney test

Risultati: Dei 57 pazienti inclusi 46 sono andati incontro ad un trattamento conservativo (80,7%), mentre 11 sono andati incontro ad un trattamento invasivo (19,3%). Rispettivamente le popolazioni hanno il 15,2% di sesso maschile contro il 27,3% di sesso maschile ($p=0,387$), mentre l'età media è di $52,8\pm 11,1$ contro $48,0\pm 10,7$ ($p=0,201$). Dall'analisi è emerso che i pazienti che procedevano al trattamento invasivo percutaneo differivano dai pazienti con trattamento medico per la maggior incidenza di tabagismo (45,5% vs 15,2%; $p=0,042$) e arteriopatie periferiche (18,2% vs 0%; $p=0,034$), nonché per condizioni cliniche più complesse quali un picco troponinico mediamente più alto ($40425,8$ vs 13436 ; $p=0,011$) e una frazione di eiezione più bassa ($51,4\pm 11,0$ vs $57,1\pm 7,6$; $p=0,050$). Anche a livello angiografico mostravano un più comune interessamento multivasale (72,7% vs 6,5%; $p<0,001$) e del tronco comune (45,4% vs 0%; $p<0,001$) e della arteria circonflessa (45,4% vs 2,2%; $p=0,001$). Al follow-up clinico e radiologico i due gruppi non presentano differenze significative per gli outcomes analizzati. Per quanto riguarda invece i pazienti trattati con terapia medica conservativa, il tasso di recidiva di SCAD al follow-up risulta maggiore per i pazienti trattati con DAPT rispetto a quelli trattati con SAPT (33,3% vs 5,9%; $p=0,033$).

Conclusioni: Nella SCAD la CCTA rappresenta un esame non invasivo sicuro e utile per il follow-up nei pazienti. La terapia medica conservativa costituisce un'opzione sovrapponibile al trattamento interventistico, soprattutto in caso di interessamento monovasale o in assenza di instabilità emodinamica. Infatti, la percentuale di eventi avversi appare contenuta in entrambi i gruppi, fatta eccezione per il tasso di recidiva di SCAD. Infine, la SAPT appare più sicura della DAPT per quanto riguarda il tasso di recidive nel follow up.

Abstract

Introduction: Every year is estimated that myocardial infarction affects globally around 126 million individuals (1.655 per 100.000), which is approximately 1.72% of the world population and it represents the first cause of death in the world. The spontaneous coronary artery dissection (SCAD) is one of the causes of acute coronary syndrome (ACS), myocardial infarction and sudden death. This pathology is often found in women (90% of the total SCAD population), young age (the mean age is around 50 years old) with a few, or without any, conventional atherosclerotic risk factors. In fact, the main risk factors are: arteriopathies, genes, hormonal influences, systemic inflammatory disease and environmental triggers. The main pathophysiological mechanism behind this disease is the formation of the intramural hematoma (IMH) that create a false lumen which grows until it blocks the flow in the true lumen, causing the ischemia of the downstream tissue. The main way to diagnose this disease is with the angiography, while the treatment revolves around the conservative approach with medical therapy or the invasive approach with percutaneous coronary intervention (PCI) or bypass (CABG). In the follow up the patients have a risk of 20% to have some Major Adverse Cardiac Events (MACE) in the short term, with the myocardial infarction as the main event, while, in the long term this risk is around 15-37%, with the relapse of SCAD as the main event.

Materials and Methods: In this study we have examined a cohort of 57 patients affected by SCAD in follow up with the TC, composed by 18% of men with a mean age of $51,9 \pm 11,1$. Then, it was divided by the clinical characteristics, the angiotype and the treatment they received. At this point we evaluate the clinical outcome, like death and the number of accesses in emergency room, and the radiological outcome, so the evolution of the patients at the imaging.

Statistics: The distribution of the categorical variables in the two groups is compared using the χ^2 test, while for the continuous variables it's used Wilcoxon-Mann-Whitney test

Results: In our study the population of 57 patients was divided in 46 patients undergoing a conservative treatment (80,7%) and 11 patients undergoing a PCI treatment (19,3%). Respectively, the first population is composed by 15,2% of male patients and the second is composed by 27,3% of males ($p=0,387$), while the mean age is $52,8\pm 11,1$ vs $48,0\pm 10,7$ ($p=0,201$). The comparison between these two groups indicates that the population who was treated with PCI has a significative more incidence of smokers (45,5% vs 15,2%; $p=0,042$) and patients affected with peripheral arteriopathy (18,2% vs 0%; $p=0,034$). Also, this population has a higher troponin peak (40425,8 vs 13436; $p=0,011$) and a lower ejection fraction ($51,4\pm 11,0$ vs $57,1\pm 7,6$; $p=0,050$). Moreover, in the angiography emerges that this population has a more common multivessel involvement (72,7% vs 6,5%; $p<0,001$) and of the truncus communis (45,4% vs 0%; $p<0,001$) and the circumflex coronary artery (45,4% vs 2,2%; $p=0,001$). In the end, at the clinical and radiological follow up these two populations have no major difference in terms of the analyzed outcomes. About the group with the conservative therapy, the recurrence of SCAD was more frequent in patients treated with DAPT than in patients treated with SAPT (33,3% vs 5,9%; $p=0,033$).

Conclusions: For the SCAD the CCTA is a safe and non-invasive option for the follow up. The medical therapy is comparable at the PCI treatment, particularly in the patients who only have one vessel involved or who are not hemodynamically instable. Also, the percentage of adverse events in the two group is comparable, except for the recurrence of SCAD. Lastly, SAPT appears to be more secure than DAPT because recurrence in the follow up is less frequent.

CAPITOLO 1: Introduzione

La dissezione coronarica spontanea (SCAD) viene definita come lo scollamento longitudinale della tonaca intima dovuto alla lacerazione che avviene all'interno della parete di un vaso coronarico; ciò consente al sangue di penetrare nella struttura connettivale della parete del vaso stesso separando gli strati della parete di un'arteria coronaria. Questo processo porta alla formazione di due lumi: il lume nativo, o vero lume, e il falso lume. Infine, per definirsi spontaneo, il processo non deve essere associato ad aterosclerosi o a traumi di qualsiasi natura, sia iatrogeni che non. In questa patologia il meccanismo predominante di danno risulta essere l'ostruzione del vero lume dell'arteria coronaria causato dalla formazione di un ematoma intramurale e dalla conseguente espansione del falso lume¹.

Inizialmente, questa patologia veniva considerata, alla luce di una serie di case report, come una rara causa di infarto miocardico/sindrome coronarica acuta/morte improvvisa quasi esclusiva del periodo post-partum^{2,3}. Oggi, invece, questa malattia è stata riconosciuta come una malattia fortemente sottodiagnosticata e sicuramente più frequente nella popolazione generale rispetto a quello che emergeva dai pregressi studi. Inoltre, questa patologia rimane associata non solo allo stato di gravidanza ma anche in donne per lo più giovani indipendentemente dallo stato gravidico^{4,5}.

1.1 Epidemiologia

A livello epidemiologico la patologia interessa principalmente il sesso femminile, che vanta l'88,5% dei casi totali, con un'età media che va dai 40 ai 63 anni e una percentuale di donne in post-menopausa sul totale poco superiore alla metà (55%). Queste pazienti in genere sono caratterizzate dall'averne nessuno (33.9%) o pochi dei classici fattori di rischio cardiovascolari, elemento che le distingue dal tipico profilo del paziente con infarto miocardico acuto su base aterosclerotica⁶.

Purtroppo, vari studi di popolazione per individuare una reale prevalenza e/o l'incidenza della SCAD sono limitati da una scarsità di dati clinici, una erronea diagnosi differenziale con altre cause di infarto miocardico acuto e l'utilizzo di criteri angiografici obsoleti. Anche alla luce di questi elementi limitanti, gli studi più ampi hanno individuato che la prevalenza di questo disturbo è di poco minore dell'1% nella popolazione femminile con infarto miocardico^{7,8}.

1.2 Fisiopatologia

La SCAD è una forma acuta di malattia coronarica legata allo sviluppo di un ematoma intramurale all'interno, o fra, uno qualsiasi dei tre strati della parete vasale (tonaca intima, tonaca media o tonaca avventizia) che porta alla separazione dello stesso dai restanti componenti del vaso. Esistono due ipotesi principali che spiegano la genesi del danno:

1. La prima ipotesi, denominata "inside out", prevede che ci sia in primis una alterazione a livello endoteliale con la formazione di un "flap" del tessuto. Successivamente, questo flap, a causa del continuo afflusso di sangue, va incontro ad un ingrandimento e diventa un punto di entrata per la creazione di un ematoma intramurale, andando a creare un falso lume. Il continuo accumulo e ingrandimento di questo ematoma porterà poi alla separazione delle tonache della parete arteriosa⁹;
2. La seconda ipotesi, detta "outside-in", prevede che l'ematoma non si formi da un "flap" iniziale ma che abbia una genesi *de novo* all'interno della tonaca media. In questo caso gli studi indicano come possibile evento scatenante una emorragia all'interno della parete arteriosa dovuta ad una rottura spontanea dei vasa vasorum¹⁰. (Figura 1)

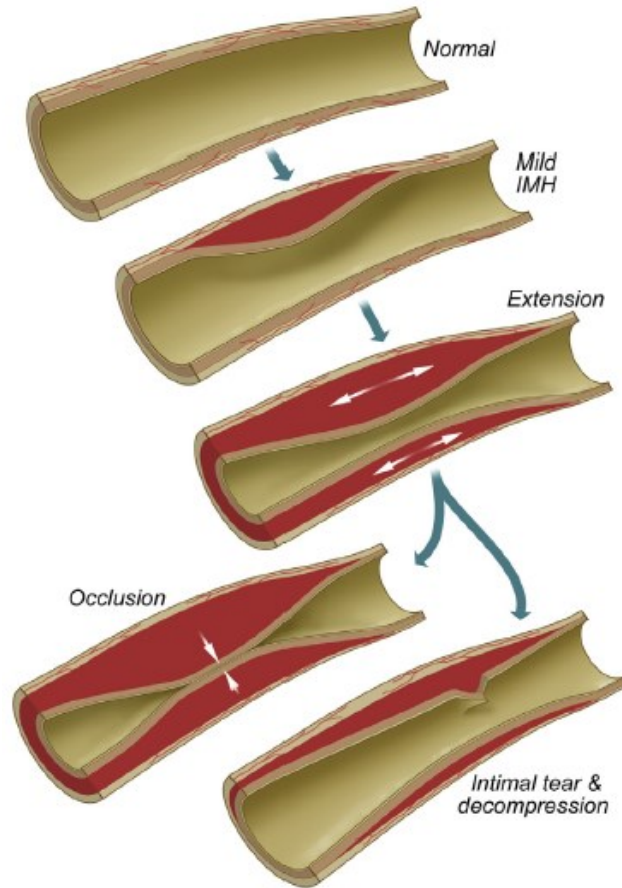


Figura 1. Patogenesi e storia naturale della SCAD: in figura sono presenti i primi step di formazione di dell'ematoma intramurale (IMH) che generalmente va incontro ad una guarigione con riassorbimento. Successivamente alla fase di estensione si vede come gli esiti ipotizzati siano due: l'occlusione per espansione dell'IMH oppure la rottura della parete con alterazione del flusso.

In particolare, uno studio si è occupato di indagare quale delle due ipotesi fosse la più probabile tramite l'utilizzo della tomografia ottica a coerenza di fase concludendo a favore della “inside-out”, in quanto la fenestrazione portava ad un incremento pressorio tale per cui era più probabile che si avesse una compressione del vaso con esiti ischemici¹¹.

Oltre al meccanismo principale del danno, un interessante dettaglio anatomopatologico consiste nella presenza di un infiltrato infiammatorio misto a prevalenza eosinofila che spesso si riscontra in questi pazienti^{12,13,14,15} (Figura 2). Infatti, alcuni autori sostengono che il ruolo dell'infiammazione a prevalenza eosinofila è patognomonico e possa essere una chiave per future terapie mirate. È

stato proposto, infatti, che gli eosinofili potrebbero avere un ruolo fondamentale nel danno per due possibili motivi: tramite il rilascio di prodotti citotossici su stimolo dei fattori infiammatori oppure tramite lo stimolo alla neoangiogenesi, con quindi la formazione di nuovi vasa vasorum fragili e più suscettibili alla rottura con conseguente espansione dell'ematoma intramurale^{16,17}.

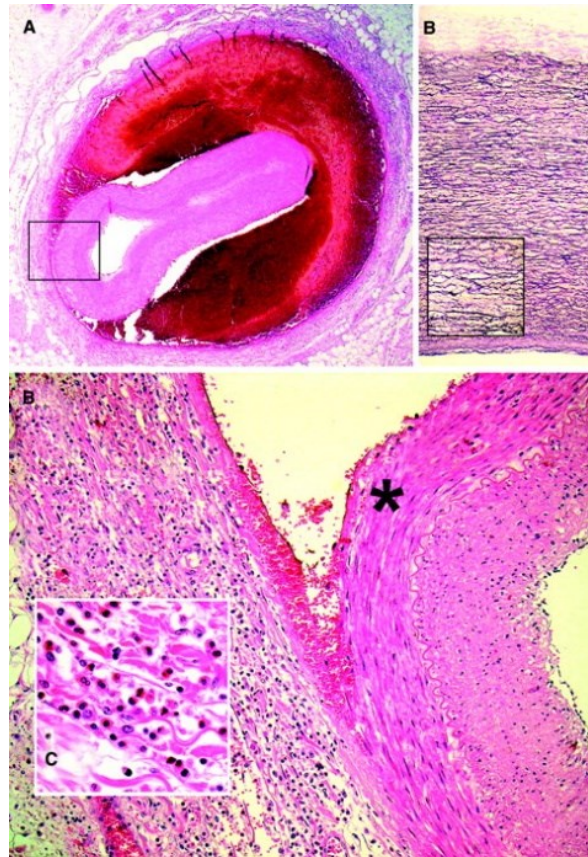


Figura 2. (A) – sezione istologica di una coronaria dissecata. (B) – immagine ad alto ingrandimento della parete arteriosa. (C) infiltrato infiammatorio ricco in eosinofili.

In ogni caso il quadro macroscopico è dato principalmente da un accumulo di sangue nel falso lume che porterà ad una compressione del vero lume, con una conseguente stenosi di misura proporzionale alla grandezza dell'ematoma intramurale e alla risposta vasale all'ematoma stesso. Questa riduzione del lume vascolare porterà a conseguenze ischemiche quali la sindrome coronarica acuta, l'infarto miocardico e la morte improvvisa. Inoltre, un altro meccanismo secondario di danno è rappresentato dall'occlusione del lume da trombi che possono raggiungere il vero o il falso lume.⁴

1.3 Fattori di rischio

Si ipotizza che la SCAD rientri nella categoria delle patologie a genesi multifattoriale; infatti, contribuiscono alla patogenesi di questa malattia una vasta gamma di fattori, tra i quali: arteriopatie, fattori genetici, influenze ormonali, patologie infiammatorie sistemiche e fattori precipitanti ambientali.¹ (Figura 3)

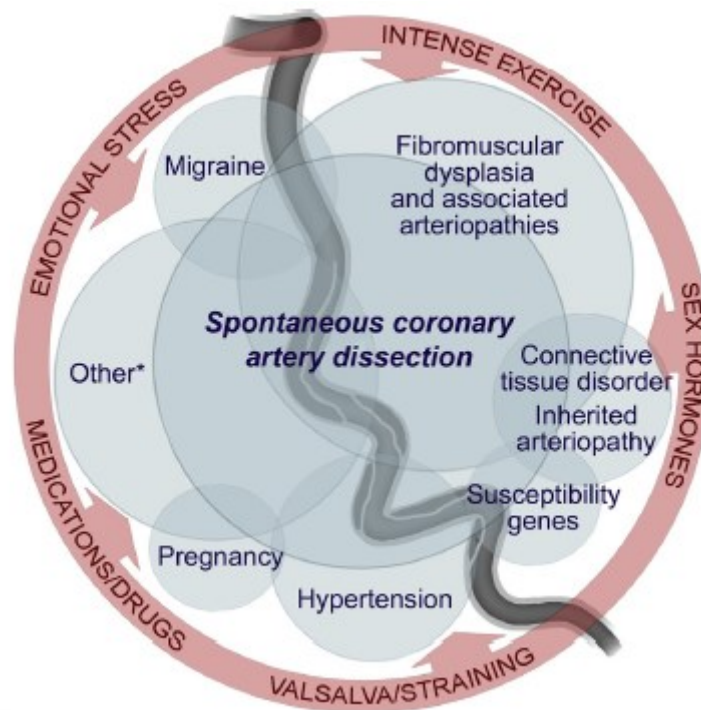


Figura 3 – principali fattori di rischio riscontrati nella genesi della SCAD

L'associazione con arteriopatie sistemiche risulta essere comunemente dovuta al forte collegamento che è stato riscontrato tra la displasia fibromuscolare multifocale (FMD) e la SCAD. La FMD è una alterazione non aterosclerotica e non infiammatoria a carico dei vasi che può comportare un indebolimento del letto arterioso e, conseguentemente, portare ad un maggior rischio di formazione di stenosi, aneurismi, tortuosità o, come in questo caso, dissecazioni. Il danno è infatti concentrato a livello del muscolo liscio, del connettivo e della matrice che appaiono al microscopio come displasici e disorganizzati.^{18,19}

In particolare, la prevalenza della SCAD nei pazienti affetti da FMD risulta essere molto elevata: in un report viene indicato come su 921 pazienti affetti da FMD circa

il 25.7% (237 pz) ha avuto almeno un evento di dissecazione e di questi il 10.5% (25 pz) ha avuto una SCAD. La prevalenza globale della SCAD nei pazienti con FMD è di circa il 2.7%.²⁰

La SCAD associata alla gravidanza risulta essere solo una piccola porzione del totale dei casi di SCAD nella popolazione, seppur rappresenti la prima causa di infarto cardiaco all'interno delle pazienti gravide o nel post-parto.²¹

La maggioranza di queste forme sono a carico della coronaria sinistra, in particolare del ramo discendente anteriore, e si riscontrano principalmente nel terzo trimestre o nel primo periodo post-partum, seppur si possa verificare anche per anni dopo il parto, soprattutto nelle donne che continuano la lattazione.^{22,23,24}

La correlazione tra lo stato gravidico e il maggior rischio di SCAD appare ad oggi poco chiara, ma un'ipotesi suggerisce che ci possa essere un collegamento tra l'aumento del livello ormonale tipico del periodo gravidico e i recettori di estrogeni e progesterone presenti a livello delle arterie coronarie. Dal legame tra questi due elementi potrebbe infatti scaturire una serie di reazioni a cascata che portano ad un indebolimento della parete arteriosa conseguente ad una alterazione della componente elastica, del contenuto mucopolisaccaridico e ad un blocco della produzione del collagene. Inoltre, gli estrogeni favoriscono anche uno stato protrombotico. L'indebolimento della parete e l'instaurarsi dello stato protrombotico sono eventi che andranno a favorire la rottura della tonaca stessa, con la formazione di un IMH e la presentazione della sintomatologia clinica.²¹

Inoltre, anche condizioni di ipertensione e pre-eclampsia sembrano collegarsi ad un maggior rischio di dissecazione coronarica.⁵

Infine, le pazienti con forme di SCAD collegate alla gravidanza (P-SCAD ovvero "pregnancy associated SCAD") sembrano avere una presentazione clinica più severa rispetto a quella riscontrata negli altri pazienti di pari età. Emerge, infatti, che in questa sottopopolazione vi sia un rischio maggiore di severa riduzione della funzione ventricolare sinistra, shock cardiogeno e di multifocalità delle lesioni²⁵.

Un'altra associazione evidenziata in letteratura è quella con la terapia ormonale a lungo termine basata su estrogeni esogeni e sul progesterone, poiché si ipotizza che

tale terapia possa causare delle alterazioni analoghe a quelle presenti nella donna in gravidanza.²⁶

Allo stesso modo è stato descritto come fattore di rischio la multiparità, in quanto comporta un'esposizione ripetuta ai suddetti fattori ormonali.²⁷

Le forme basate sulla presenza di patologie infiammatorie sistemiche sono presenti in vari case reports e includono associazioni con LES (Lupus Eritematoso Sistemico), IBD (Inflammatory Bowel Disease), PAN (Pan-Arterite Nodosa), sarcoidosi, celiachia e crioglobulinemia da HCV (Hepatitis C Virus). Concludendo, sia i case report che gli studi più ampi sembrano concordare sul fatto che ci sia una connessione tra SCAD e malattie infiammatorie sistemiche, seppur la piccola popolazione presa in analisi potrebbe rappresentare un limite.²⁸

Tra le patologie genetiche collegate alla SCAD si citano le principali patologie ereditarie a carico del connettivo che quindi influenzano la struttura dei vasi arteriosi, ovvero la sindrome di Ehlers-Danlos di tipo 4, nota anche come tipo vascolare, e la sindrome di Marfan. Anche se il collegamento con queste patologie è confermato, la SCAD non si presenta come una patologia ad elevata trasmissione familiare e solo una minoranza dei pazienti affetta da SCAD e presentano una mutazione identificata dal gene panel al test panel.²⁹ Nello specifico, alcune recenti linee di ricerca promettenti sembrano aver identificato 5 loci di rischio, di cui la maggior parte sono anche associati ad arteriopatie extra-coronariche. Questa scoperta, quindi, conferma l'associazione della SCAD con forme genetiche.³⁰

In ogni caso, anche se sono stati identificate mutazioni di specifici loci genici, la SCAD è principalmente una patologia multifattoriale. Per quanto riguarda l'aspetto ambientale, è stato riscontrato che in una buona parte dei casi, ovvero nel 56,5% del totale come descritto in uno studio, l'evento acuto è preceduto da un trigger rappresentato da uno stress emotivo o fisico.³¹

Questi fattori precipitanti si riscontrano in genere soprattutto nelle donne, in particolare quelli di tipo emotivo; invece, nella letteratura è riportata una maggior incidenza nella popolazione maschile per quanto riguarda gli stress di tipo fisico relativi al sollevamento pesi e all'esercizio muscolare di tipo isometrico.³²

I principali eventi stressanti riportati in letteratura sono: lo stress emotivo intenso, le attività fisiche intense, soprattutto quelle che comportano un aumento del torchio addominale tramite manovre Valsava-like (e.g. il parto, il vomitare, il tossire ...) e l'utilizzo di sostanze simpaticomimetiche.⁴

Se da un lato per le manovre che richiedono uno sforzo fisico il meccanismo ipotizzato sia quello di un aumento della pressione intra-addominale che si propaga come stress meccanico a livello delle coronarie, per quanto concerne il meccanismo di danno degli stress emotivi non ci sono fonti specifiche in merito per cui si ipotizza che alla base possa esserci una scarica catecolaminergica, così come accade per altre patologie, ad esempio la sindrome di Tako-Tsubo¹. In quest'ultimo caso, infatti, l'aumento di catecolamine porta ad un aumento della contrattilità miocardica e ad un forte vasospasmo, questi eventi si ripercuotono sui vasi dando uno stress meccanico che favorisce la rottura dei vasa vasorum e la formazione dell'ematoma intramurale.³¹

1.4 Presentazione clinica

A livello clinico la patologia si presenta con un'ampia pletora di manifestazioni in base alla severità dell'episodio. In generale i pazienti che sopravvivono all'evento acuto riportano una sintomatologia sovrapponibile a quella di una sindrome coronarica acuta con annesso anche un incremento dei livelli degli enzimi cardiaci. Fino al 2-5% dei pazienti presenta anche una sintomatologia da shock cardiogeno e spesso è presente un sopraslivellamento di ST, soprattutto in caso di completa oblitterazione del vero lume coronarico.^{33,34}

In uno studio di 196 soggetti, il sintomo predominante risulta essere il dolore toracico (90,8%), seguito dalla irradiazione dello stesso a livello del braccio sinistro (49,5%). Altri sintomi comuni descritti sono la nausea e il vomito (23,4%), il dolore al collo (22,1%), la diaforesi (20,9%) e la dispnea (19,3%). La tachicardia/fibrillazione ventricolare si riscontra nell'8,1% dei casi. In generale, i pazienti con instabilità emodinamica richiedevano procedure di rivascolarizzazione ripetute o d'emergenza durante l'ospedalizzazione.³⁵ (Figura 4)

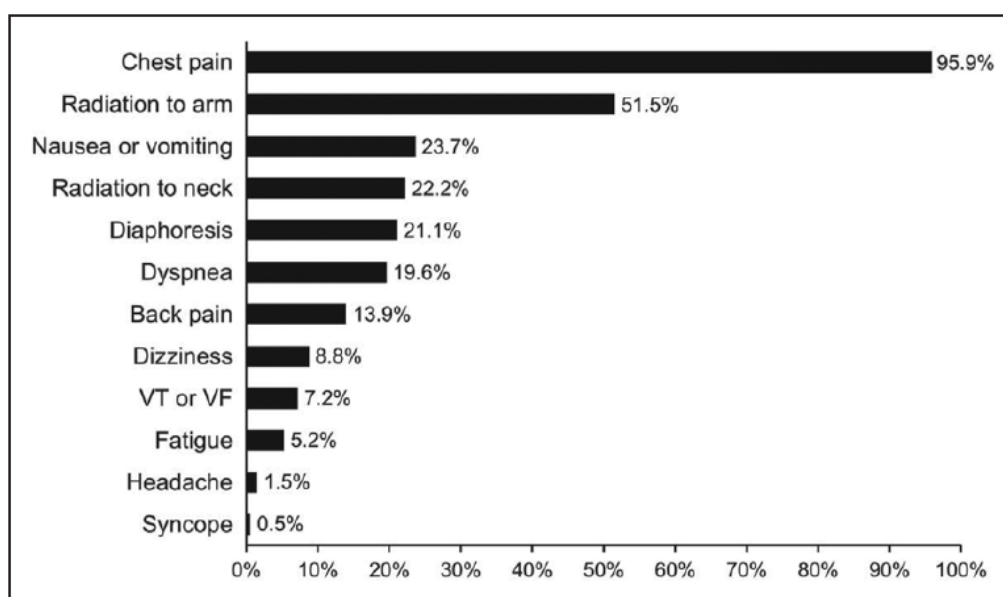


Figura 4 – sintomi di presentazione dei pazienti con SCAD e percentuali relative alla loro incidenza

1.5 Diagnosi

La diagnosi di SCAD risulta essere di difficile, in quanto i pazienti affetti in genere presentano pochi fattori di rischio cardiovascolari e con un'età relativamente bassa rispetto al paziente tipico affetto da infarto del miocardio. La diagnosi differenziale con altre condizioni risulta essere quindi di grande importanza poiché questa categoria di pazienti deve ricevere un trattamento differente e ha prognosi differente rispetto a coloro che hanno una classica forma di malattia coronarica acuta su base aterosclerotica, soprattutto per quanto riguarda la terapia antitrombotica.¹

Nel caso di un paziente che si presenti all'attenzione medica con sintomi tipici di sindrome coronarica acuta, il sospetto clinico di SCAD deve essere preso in considerazione in caso di giovane età, di sesso femminile e con pochi, se non alcun, fattore di rischio cardiovascolare. La diagnosi di certezza si avrà eseguendo un'angiografia coronarica tempestivamente, soprattutto in caso di sopraslivellamento del tratto ST. Questo esame risulta essere il gold standard non solo per la sua accuratezza ma anche perché è un'indagine disponibile in molti centri ed è utile per un intervento precoce mirato al controllo della patologia in acuto³⁶.

Data l'importanza dell'angiografia nella diagnosi è presente una classificazione angiografica proposta da Saw *et al* che prevede 4 diverse categorie:

1. Classica forma angiografica con un doppio lume e un "flap" radiolucido. Tipicamente si associa anche ad una ritenzione di contrasto. Essa rappresenta circa il 29-48% dei casi;
2. Stenosi lunga e diffusa (>20mm) principalmente a carico della porzione medio-distale del segmento interessato. È la forma più comune che si riscontra all'esame angiografico vantando circa il 52-67% dei casi e risulta essere a sua volta suddivisa in due sottocategorie:
 - tipo 2a in cui viene individuato un ritorno al normale calibro del vaso nella porzione distale, chiamato recrudescenza, ed essa rappresenta tra le due sottocategorie quella più comune;
 - tipo 2b in cui la stenosi si estende fino alla fine del vaso, per cui non sono presenti zone in cui si rileva un ritorno alla normale anatomia vascolare;
3. Stenosi focali (<20mm) indistinguibili da quelle data da una placca aterosclerotica. Rappresentano una minoranza rispetto al totale delle SCAD, ovvero tra lo 0 e il 3,9%;
4. Occlusione totale del vaso, principalmente si riscontra a livello distale. In questi rari casi la diagnosi risulta essere ardua e, spesso, può essere fatta solo durante un'eventuale indagine a livello intracoronarico.

Oltre a questi 5 tipi vi è anche una sesta tipologia riportata che corrisponde ad un fenotipo intermedio tra il tipo 1 e il tipo 2 all'interno del quale c'è un tipico quadro di lunga stenosi ma è compresente anche un doppio lume con il flap radiolucido e una captazione di contrasto.³⁷ (Figura 5)

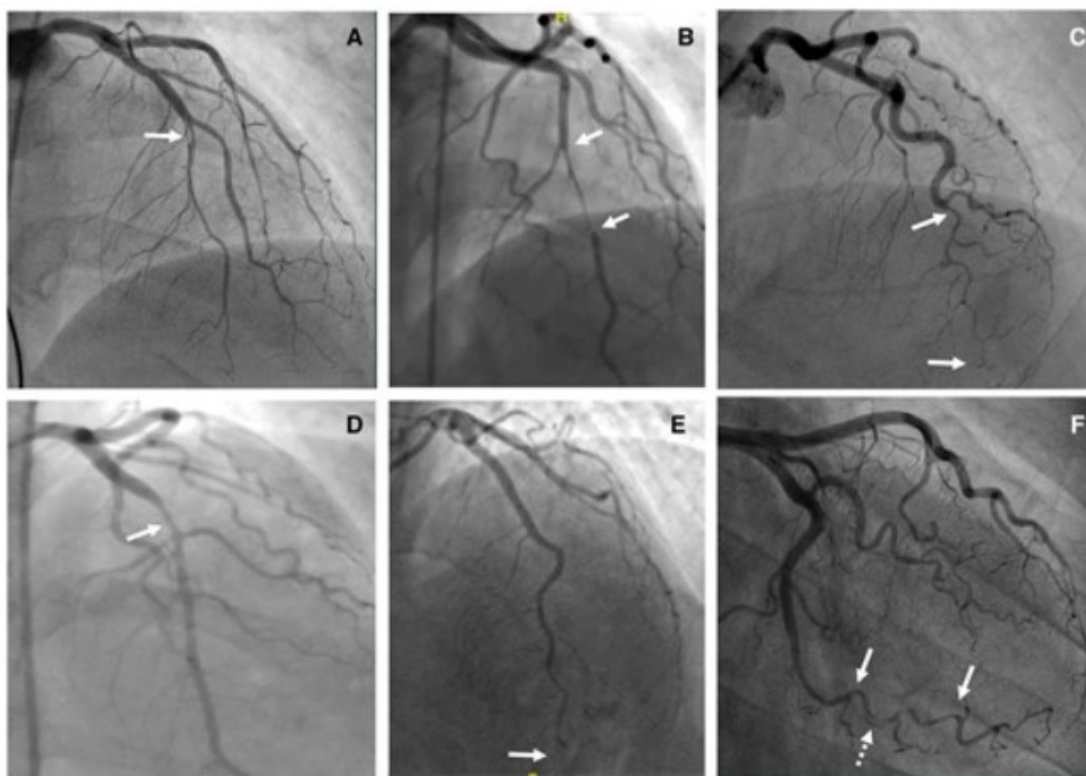


Figura 5 – (A) corrisponde al tipo 1; (B) corrisponde al tipo 2A; (C) corrisponde al tipo 2B; (D) corrisponde al tipo 3; (E) corrisponde al tipo 4; (F) corrisponde al tipo intermedio tra tipo 1 e tipo 2.

Seppur la coronarografia risulti tutt'ora essere il gold standard nella diagnosi di SCAD, essa ha un grosso rischio intrinseco legato all'invasività della procedura. Infatti, l'incannulazione coronarica con cateteri dedicati e/o l'utilizzo di guide coronariche potrebbero peggiorare la dissezione e contribuire all'ingrandimento del falso lume. Questa complicanza della procedura nei pazienti con SCAD è aumentata fino a raggiungere una incidenza del 3,4%³⁸. Inoltre, il limite della angiografia risiede nella sua incapacità di studiare la parete arteriosa poiché fornisce un'immagine bidimensionale del lume⁴. Tuttavia, in caso di SCAD che necessitano di stenting, è necessario prestare molta attenzione nell'avanzamento della guida coronarica cercando di ingaggiare il vero lume.

In caso di dubbia angiografia viene utilizzato come indagine di secondo livello un esame di imaging intracoronarico (IVUS o OCT) il quale permette di visualizzare con buona risoluzione la presenza/assenza di falsi lumi, infarti intramurali o trombi intraluminari ^{4,39}.

Queste indagini permettono di ottenere dati complementari a quelli dell'angiografia per giungere alla diagnosi definitiva di SCAD. Nello specifico l'OCT ha una risoluzione spaziale maggiore rispetto all'IVUS perché ha una maggiore capacità di visualizzazione dell'ematoma intramurale, della lesione intimale e della presenza di un doppio lume.⁴

Secondo i dati in letteratura, queste indagini invasive portano con sé dei rischi intrinseci quali il rischio di aumentare le dimensioni della dissecazione, il danno idraulico per l'inserimento del contrasto con OCT, l'occlusione del lume catetere indotta e il rischio di avere una dissecazione iatrogena dovuta al filo guida utilizzato per permettere l'entrata del catetere.⁴ (Tabella I)

TABLE 2 Advantages and Disadvantages of Intracoronary Imaging for SCAD	
Advantages	Disadvantages
Definitive diagnosis of SCAD	Invasive, requires anticoagulation
Confirm true lumen entry by coronary wire	Costly
Facilitate stent sizing	Not available in all laboratories
Confirm adequate stent apposition	Possible risks of extending dissection by:
Confirm full coverage of dissected segment	Guide catheter, coronary wire
Facilitate diagnosis of potential arteriopathy	Imaging catheter
	Hydraulic extension (with OCT)
	Vessel occlusion (by catheter, embolization)
OCT = optical coherence tomography; SCAD = spontaneous coronary artery dissection.	

Tabella I – Vantaggi e svantaggi dell'Imaging Intracoronarico nella SCAD

In alternativa, un esame non invasivo per studiare il letto coronarico è dato dall'utilizzo della angiografia coronarica con tomografia computerizzata (CCTA), metodica che sta riscuotendo sempre maggiore successo per la diagnosi di casi di sindrome coronarica acuta a rischio intermedio-basso⁴⁰.

La problematica principale di questa indagine risiede nel fatto che non si tratta di una metodica con una capacità diagnostica abbastanza elevata per escludere la

presenza di una dissezione; pertanto, l'accuratezza diagnostica della TC rimane tutt'ora inferiore a quella dell'angiografia invasiva.^{41,42}

Nello specifico il limite della CCTA è dovuto al fatto che i più comuni quadri radiologici della SCAD, quali la presa di contrasto da parte del falso lume, il restringimento della coronaria dato dall'espansione del falso lume e la presenza di ematoma intramurale, possono essere a volte di difficile riscontro, soprattutto se si tratta di vasi di piccole dimensioni (<2,5 mm di diametro) come i rami diagonali e marginali.⁹

1.6 Trattamento della fase acuta

Ad oggi le linee guida della American Heart Association e della European Society of Cardiology convergono indicando come una terapia invasiva nel paziente in acuto con ACS (Acute Coronary Syndrome) con rivascolarizzazione della zona culprit sia da preferire alla sola terapia conservativa.^{43,44}

Queste indicazioni però sono generali e non sono attualmente disponibili trial che randomizzati che supportino che tale approccio possa avere gli stessi benefici che ha nel paziente con una patologia su base aterosclerotica; difatti i meccanismi patogenetici sono talmente differenti che sarebbe opportuno effettuare degli studi proprio per verificare l'efficacia della PCI rispetto alla sola terapia medica: la storia clinica dei pazienti con SCAD trattata conservativamente ci insegna infatti come questi abbiano dei tassi di guarigione spontanea e di ripresa ben diversi, in quanto molto migliori, rispetto al classico paziente coronaropatico.¹

- **Terapia conservativa**

Dall'esito di vari studi si è visto come molti pazienti, tra il 70 e il 97% del totale, vanno incontro a quella che viene definita una "angiographic healing" quindi una guarigione spontanea alla angiografia di controllo, mentre solo una minoranza presenta ancora un danno, a differenza dei pazienti con infarto del miocardio su base aterosclerotica.¹

Le tempistiche di guarigione sono molto variabili; in letteratura sono descritti casi che indicano una guarigione della lesione già dopo pochi giorni dall'evento acuto, tuttavia, nella maggior parte dei casi, la regressione dell'ematoma intramurale richiede più tempo. In ogni caso è verosimile che la guarigione della lesione dipenda principalmente dal tempo trascorso dall'acuzia. Se da un lato il trattamento conservativo evita possibili complicanze intraprocedurali, dall'altro non risulta essere esente da eventi avversi che possono svilupparsi nel 5-10% dei casi, principalmente legati all'estensione del flap di dissezione nei primi 7 giorni dall'evento acuto.^{31, 45}

Alla luce di ciò è consigliato monitorare strettamente il paziente nella fase acuta ai fini di individuare quanto più precocemente possibile un'eventuale progressione della lesione.⁴⁶

I goal della terapia medica sono principalmente tre: alleviare i sintomi, migliorare gli outcomes sia nel breve che nel lungo termine e prevenire le recidive della malattia. Purtroppo, ad oggi, data la scarsità di informazioni in merito alla SCAD e la scarsità di studi comparativi in merito, non c'è univocità sulla terapia da seguire, per cui i principali approcci si basano soprattutto su opinioni di esperti e non su ampi studi di popolazione.¹

La terapia antiaggregante, ad esempio, da una parte potrebbe essere efficace per via della sua capacità di ridurre il rischio di trombosi ma, soprattutto in un setting acuto, rischia di causare l'estensione dell'IMH.⁴⁷

Le attuali linee guida ESC per la sindrome coronarica acuta sottolineano come l'attivazione delle piastrine in seguito al danno acuto porti all'attivazione della cascata della coagulazione che gioca un ruolo centrale nella fase iniziale e nell'evoluzione del danno cardiaco. Per questo motivo l'aspirina, in quanto inibitore della produzione del trombossano A₂, è considerata una terapia fondamentale da somministrare prima come loading dose (LD) e poi con una dose di mantenimento di 75-100 mg/die.⁴⁸

Nella sindrome coronarica acuta è raccomandato per il trattamento standard l'associazione dell'aspirina con altri farmaci inibitori del recettore piastrinico P2Y₁₂, quali il clopidogrel, il ticagrelor e il prasugrel, in quanto è stato evidenziato come la DAPT (Double Anti-Platelets Therapy) porti ad una riduzione significativa del rischio di morte da cause vascolari, infarto miocardico e stroke, senza dare un altrettanto significativo aumento dei casi di sanguinamento maggiore.^{49,50}

In particolare, il clopidogrel, essendo caratterizzato da una potenza inferiore, dovrebbe essere impiegato solo qualora il prasugrel o il ticagrelor fossero controindicati, non disponibili o non tollerati dal paziente.⁵¹

Per contro, nella SCAD non sono pubblicati studi randomizzati che confrontino DAPT e SAPT (Single Anti-Platelets Therapy), tuttavia un grande studio prospettico multicentrico di 388 pazienti ha evidenziato un aumento significativo di complicanze cardiovascolari nei pazienti trattati con DAPT rispetto a quelli trattati con SAPT. Nello specifico, lo studio riporta come nel follow up ad 1 anno nei pazienti trattati con terapia conservativa, la DAPT abbia, rispetto ad un paziente trattato con SAPT, un rischio del 13% maggiore (18,9% vs. 6%) di ospedalizzazione al follow-up, principalmente per infarto miocardico o PCI d'urgenza.⁵²

I beta-bloccanti sono invece una classe di farmaci utilizzata soprattutto in quei pazienti che, oltre all'episodio acuto di SCAD, ha anche una disfunzione del ventricolo sinistro, un'aritmia o sono affetti da ipertensione arteriosa. Essi vanno a ridurre lo stress meccanico a livello arterioso e proprio per questo sono utilizzati nei casi di dissezione aortica, per cui si pensa che potrebbero avere gli stessi effetti benefici anche sui pazienti affetti da SCAD. Il loro utilizzo è limitato, però, dagli effetti collaterali quali la presenza di sintomi di fatica e di ipotensione, e dal fatto che non ci sono studi specifici in merito.⁵³

Gli ACE inibitori e i sartani sono invece dei farmaci che, come indicato dalle linee guida per il controllo dei pazienti dopo un infarto miocardico, vanno somministrati laddove ci sia una disfunzione del ventricolo sinistro (FE<40%). Una loro

limitazione è sicuramente data dalla teratogenicità di questi farmaci, per cui per le donne in gestazione risultano farmaci controindicati.³⁶

Le statine non sono dei farmaci che hanno dimostrato efficacia nei pazienti con SCAD, ma il loro utilizzo viene limitato a quei pazienti che, secondo le linee guida, devono effettuare un trattamento per la prevenzione primaria della aterosclerosi, nonché in pazienti che hanno una diagnosi di aterosclerosi conclamata o di diabete mellito. In ogni caso, è ormai noto l'effetto antinfiammatorio di questa classe di farmaci, per cui potrebbero risultare di beneficio nei pazienti con SCAD.⁵⁴

Riguardo la terapia con nitrati, bloccanti del canale del calcio o ranolazina, questi vanno somministrati principalmente come farmaci antianginosi. L'uso di questa classe di farmaci porta ad un miglioramento dei sintomi dei pazienti ma va sempre tenuto conto degli effetti collaterali, quali ipotensione sintomatica e cefalea (in particolare i nitrati).⁵⁵

Concludendo, la terapia conservativa trova un ampio utilizzo nella maggioranza dei pazienti ma non sembra essere adatta ai pazienti con un alto rischio di complicanze. In questo caso, infatti, c'è un consensus sul procedere tramite azioni più invasive quali la PCI o il CABG. Inevitabilmente, queste procedure devono essere valutate e applicate sulla base delle caratteristiche del paziente, quali anatomia e gravità dei sintomi, nonché sulle capacità dell'operatore.¹

- **PCI (Percutaneous Coronary Intervention)**

Questa metodica correla ad un aumentato rischio di complicanze e outcome subottimali: le coronarie in genere sono intrinsecamente indebolite e possono andare incontro ad un danno iatrogeno con estensione della dissezione: il filo guida usato per l'angioplastica percutanea può erroneamente ingaggiare il falso lume e occludere il vero lume, oppure la dilatazione con palloncino e il successivo posizionamento dello stent può portare ad avere una estensione dell'ematoma sia a monte che a valle del tratto interessato. Inoltre, dato che la dissezione può avere

anche una lunghezza notevole c'è anche il rischio, di avere un fenomeno di re-stenosi e trombosi di stent.^{46, 56}

Da uno studio svolto su una coorte di 189 pazienti è emerso un failure dello stent in circa il 53% dei pazienti trattati, con la necessità di effettuare un CABG in emergenza nel 13% dei casi. Inoltre, la curva di Kaplan Meier che stimava la percentuale di rivascularizzazione del vaso target e della ricorrenza della SCAD non ha mostrato differenze tra il gruppo trattato con PCI e il gruppo trattato con la terapia conservativa. Alla luce di questo i ricercatori si sbilanciavano suggerendo come la PCI avesse un rischio molto alto di fallimento e non proteggesse dalla ricorrenza della SCAD, per cui una terapia conservativa potrebbe essere preferibile in questi pazienti.⁵⁷

Ad oggi in letteratura viene suggerito di sottoporre a PCI solo i pazienti che hanno delle recidive di episodi ischemici nonostante la terapia medica, una instabilità emodinamica grave o aritmie ventricolari. Inoltre, per migliorare gli outcome di questa procedura viene consigliato un approccio che si basi su un accesso arterioso vascolare femorale anziché radiale, l'utilizzo di imaging intracoronarico per avere una maggiore precisione intraoperatoria e per valutare il corretto posizionamento dello stent, e l'utilizzo di stent lunghi, in modo tale da rivestire correttamente sia il margine prossimale che il margine distale dell'ematoma intramurale.^{1,4}

- **CABG (Coronary-Aorta Bypass Graft)**

Gli studi pubblicati in letteratura in merito al trattamento mediante CABG sono molto limitati; infatti, si hanno a disposizione solo case report e piccoli case series o studi retrospettivi con campioni di modeste dimensioni. Il trattamento chirurgico viene consigliato in caso di interessamento della coronaria sinistra o nel caso in cui la lesione sia nella porzione prossimale del vaso interessato, in seguito al fallimento di PCI o nei casi in cui la patologia sia refrattaria alla terapia conservativa.¹

Da uno studio con una popolazione di 20 pazienti trattati con CABG è emerso che la mortalità nel breve termine fosse alta, fino al 5%, mentre non c'era un aumento

della mortalità nel lungo termine: i pazienti trattati con questa metodica sembrano avere, a 5 anni, un numero di MACE (Major Adverse Cardiac Events) comparabile con quello dei pazienti che avevano ricevuto una terapia conservativa.⁵⁸

La principale problematica di questa metodica è quindi l'alto rischio chirurgico e il fatto che molti operatori generalmente tendono ad evitare di inserire un graft vascolare su un tessuto disseccato. Anche a fronte di queste perplessità non è da escludere l'uso di CABG in pazienti con SCAD in quanto può essere un'efficace terapia in caso di eventi maggiori quali shock cardiogeno o instabilità emodinamica⁵⁸.

In ogni caso, la pervietà del graft al follow-up potrebbe essere compromessa in caso di ripristino dell'integrità del vaso culprit e del normale flusso ematico intracoronarico, poiché in tal caso la presenza di flusso competitivo (coronaria nativa versus graft) potrebbe determinare l'occlusione del bypass. Purtroppo, non sono ad oggi disponibili dati in letteratura sul follow up a lungo termine in questo setting.¹

L'immagine seguente (Figura 6) mostra un algoritmo di trattamento nei pazienti con SCAD prendendo in considerazione la complessità anatomica delle coronarie e le condizioni emodinamiche del paziente.

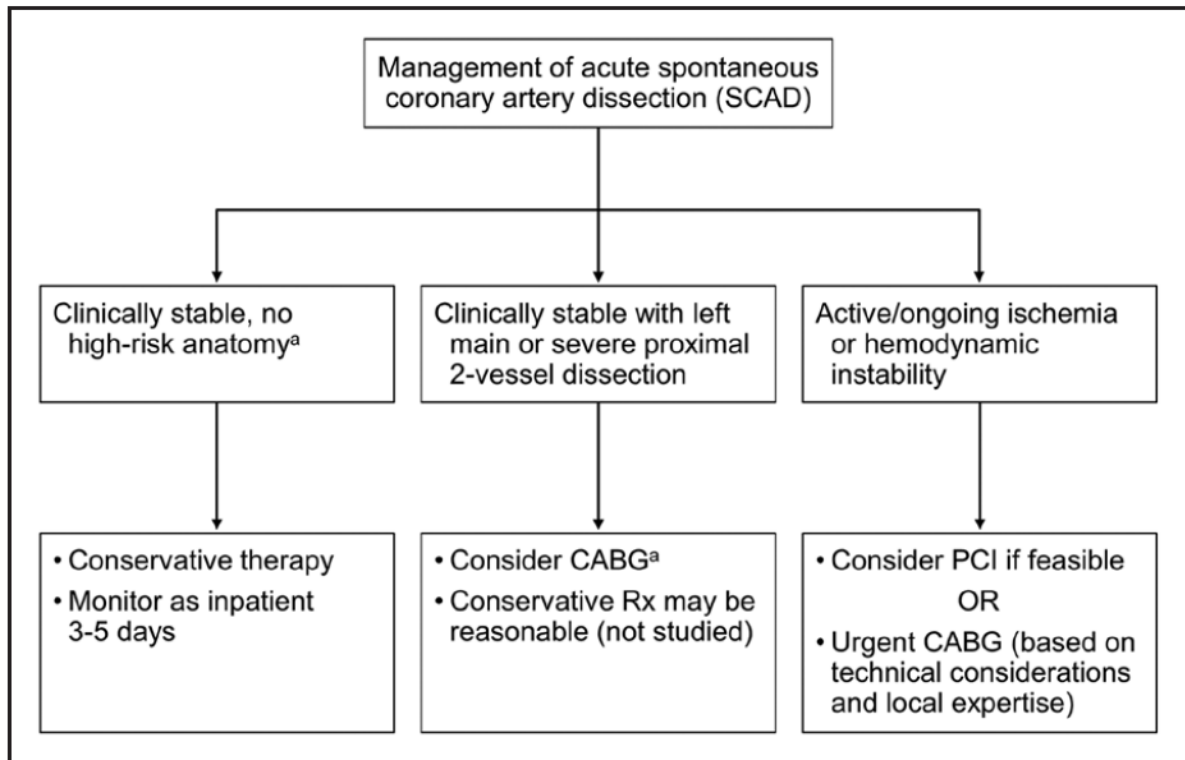


Figura 6 -algoritmo per il trattamento del paziente con SCAD. La ^a indica che il trattamento è maggiormente indicato nel caso in cui il vaso interessato sia la discendente anteriore o la lesione sia prossimale.

1.7 Terapia della fase post-acuta

L'obiettivo della terapia dopo l'acuzia consiste nella riduzione della sintomatologia e nella prevenzione di complicanze o di episodi di recidive. Purtroppo, al momento non sono presenti degli studi randomizzati che permettano di stilare delle linee guida SCAD-specifiche per il trattamento farmacologico di questi pazienti alla dimissione.⁵⁹

Nello specifico i beta bloccanti sono farmaci che, se tollerati, possono dare beneficio al paziente; infatti, come dimostrato in uno studio l'ipertensione è correlata al maggior rischio di ricorrenza della SCAD e i beta bloccanti sembrano aver un effetto protettivo sulle recidive.⁵³

L'utilizzo degli di anticoagulanti risulta controversa, in quanto sono dei farmaci che sicuramente possono portare beneficio al paziente andando a ridurre il rischio trombotico, ma presentano rischio di progressione dell'ematoma intramurale e il rischio di sanguinamenti in generale.⁵⁸

Per quanto riguarda gli antiaggreganti, eccetto che per i pazienti che effettuano un intervento di angioplastica coronarica, i quali dovrebbero ricevere una dual antiplatelets therapy (DAPT)⁵², per il trattamento conservativo dei pazienti che non hanno effettuato una PCI non c'è un reale consensus su quale sia il trattamento più opportuno da seguire. Quindi, rimane a discrezione del medico curante se proporre unicamente la cardioaspirina in monoterapia o se essere più aggressivi dando una doppia terapia in cui la cardioaspirina viene affiancata ad un altro farmaco antiaggregante (inibitori P2Y12).⁶⁰

1.8 Follow up

Una parte importante del trattamento, che esso sia conservativo o di tipo interventistico, risulta essere la riabilitazione del paziente post-SCAD onde migliorare la prognosi sia nel breve che nel lungo periodo. Alla dimissione è infatti comune per il paziente avere degli eventi cardiaci quali infarti miocardici ricorrenti, recidive di SCAD, necessità di interventi di rivascolarizzazione d'urgenza, insufficienza cardiaca congestizia, stroke e anche morte.¹

In uno studio prospettico di 327 pazienti affetti da SCAD con un follow up intermedio di 3.1 anni è stato rilevato come i MACE fossero presenti nel 19.9% dei pazienti, in particolare l'infarto miocardico ricorrente rappresenta l'evento più comune (16,8%), seguito dalla recidiva di SCAD (10.4%) dalla necessità di rivascolarizzazione d'urgenza (5,8%) e infine di stroke (1.2%) e morte cardiaca (1.2%).⁵³

Altri studi mostrano come sul lungo termine, quindi dopo 5-7 anni, i MACE si presentino in un numero ancora maggiore di pazienti, dal 15 al 37%, e il rischio di un evento cardiaco sia attorno al 50% dopo 10 anni. Principalmente questi eventi cardiaci sono rappresentati da una recidiva della SCAD.^{31,34}

Al giorno d'oggi uno dei principali problemi del follow up di questi pazienti è la mancanza di un fattore di rischio rimovibile e/o trattabile o di una alterazione patognomonica che possa indirizzare il clinico verso una diagnosi precoce di recidiva di SCAD. L'unico elemento che al momento sembra supportato da vari studi e che potrebbe essere considerato un fattore di rischio per la recidiva è dato dalla presenza di severe tortuosità a livello coronarico. Questi non si sa se sia un marker per un paziente ad alto rischio o se si tratti semplicemente di una conseguenza fisiopatologica del processo già in atto. In particolare, la presenza di una tortuosità a livello coronarico è comune nei pazienti con un primo evento di SCAD (78%) e ancora più comune nei pazienti con una recidiva di SCAD (80%), così come un tortuosity score >5 indicativo della presenza di una tortuosità severa.⁶¹

Infine, è stato inoltre pubblicato uno studio su una coorte di 302 pazienti con SCAD con follow-up medio di 22 mesi che correlava il tipo angiografico di SCAD con gli outcomes clinici. Da questa ricerca emerge che, in generale, non c'è una differenza significativa di mortalità tra i vari tipi angiografici (con differenze di mortalità al massimo dello 0,3%), ma che comunque i tipi angiografici 2A e 3 mostrano di avere un maggior rischio di eventi avversi sia nel breve termine che durante l'intero periodo di follow up.⁶² (Tabella II)

Patients, n	Total	Type 1	Type 2A	Type 2B	Type 3	Type 4	p-value
	302 (100)	52 (17.2)	80 (26.5)	69 (22.8)	20 (6.6)	81 (26.8)	
28-day cardiovascular events							
Hospital stay, days	6 (5-8)	6 (5-7)	7 (5-10)	6 (5-9)	6.5 (5-7)	6 (5-8)	0.490
28-day MACE	31 (10.3)	6 (11.5)	15 (18.8)	3 (4.3)	5 (25)	2 (2.5)	0.030
All-cause death*	1 (0.3)	0	0	0	1 (5.6)	0	0.250
Non-fatal MI*	18 (6)	3 (5.8)	9 (11.3)	2 (2.9)	2 (10)	2 (2.5)	0.166
Any unplanned revascularisation*	16 (5.3)	3 (5.8)	9 (11.3)	2 (2.9)	2 (10)	0 (0)	0.004
Stroke	1 (0.3)	0	0	0	0	1 (1.2)	1
Bleeding events	4 (1.2)	1 (1.9)	2 (2.5)	1 (1.4)	0	0	0.632
Cardiovascular events up to 4 years							(log-rank)
4-year MACE	48 (15.9)	11 (21.2)	20 (25)	6 (8.7)	5 (25)	6 (7.4)	0.083
All-cause death*	1 (0.3)	0	0	0	1 (5)	0	0.411
Non-fatal MI*	36 (11.9)	8 (15.4)	16 (20)	5 (7.25)	4 (20)	3 (3.7)	0.054
Any unplanned revascularisation*	31 (10.3)	8 (15.4)	13 (16.3)	3 (4.4)	2 (10)	5 (6.2)	0.237
Recurrent SCAD	10 (3.3)	2 (3.8)	2 (2.5)	3 (5.2)	1 (5.1)	2 (2.7)	0.899
Stroke	2 (0.7)	0	0	1 (1.8)	0	1 (1.2)	0.980

Tabella II: sono presenti gli eventi cardiovascolari (MACE) durante il follow dei pazienti divisi per angiotipo. MI sta per “Myocardial Infarction”

Molti degli studi citati poc'anzi hanno fatto affidamento per il follow up con indagine angiografica invasiva, seppur poco riproducibile nella *real practice* per il rischio legato di per sé alla procedura invasiva³⁸.

Per questo ripetute indagini angiografiche, come anche altre metodiche intracoronariche invasive, sono da applicare solo qualora ci sia il sospetto clinico di una complicanza o di una recidiva, tenendo sempre in conto il rapporto rischio beneficio.⁶³ (Tabella III)

Early Imaging Post SCAD	
Repeated CA	If clinically indicated (e.g., evidence of new ischemia/infarction, persistent symptoms, hemodynamic or rhythm abnormalities)
Echocardiography	To assess extent of myocardial injury or recovery
Stress echocardiography	To assess extent of myocardial ischemia, <u>injury</u> or recovery
MPI	To assess extent of myocardial ischemia, <u>injury</u> or recovery
Coronary CTA	To assess anatomy in stable patient with recurrent symptoms
CMR	To assess extent of myocardial injury or recovery

Tabella III: indicazioni per le indagini nel follow up dell'evento acuto di SCAD. CA: coronary angiography, CMR: cardiac magnetic resonance; CT: computed tomography angiography, MPI: myocardial perfusion imaging, SCAD: spontaneous coronary artery dissection

Negli ultimi anni, con l'incremento del numero delle diagnosi di SCAD e la necessità di un follow up su un numero maggiore di pazienti, la CCTA sembra poter ricoprire un ruolo di rilievo, in quanto si è dimostrata un'ottima tecnica che fornisce importanti informazioni sul grado di guarigione del vaso ed è scevra da gravi complicanze iatrogene. Quindi in questo ambito, anche alla luce della non invasività, risulta essere un'ottima alternativa alla coronarografia.^{63,64}

In uno studio su una coorte di 24 pazienti è stata valutata la validità della CCTA per il follow up dopo trattamento conservativo e dimostra come questa metodica non solo sia valida per seguire l'evoluzione clinica dei pazienti, ma che l'assenza di segni di dissezione alla CCTA eseguita tra i 3 e i 6 mesi dopo l'evento di SCAD acuto correla con un'ottima prognosi⁶⁵.

Allo stato dell'arte la CCTA è stata proposta come metodica da applicare per il follow up, soprattutto in pazienti che hanno già un'area di dissezione indicata da indagini angiografiche, per valutare la guarigione del sito colpito.^{1,4}

La principale limitazione della CCTA è rappresentata dal limite tecnico di risoluzione spaziale per i piccoli rami distali⁹ e dal fatto che le evidenze sono scarse e limitate a case report o studi su coorti di pochi individui e/o con breve follow up.³⁷

CAPITOLO 2: Scopo dello studio

Lo scopo dello studio è quello di valutare l'outcome dei pazienti affetti da SCAD trattati con differenti metodiche e il ruolo della CCTA come esame diagnostico al follow-up. Nello specifico sono stati presi in considerazione outcomes clinici e radiologici dei pazienti trattati in maniera conservativa e quelli trattati con angioplastica percutanea. Inoltre, nel gruppo trattato in maniera conservativa, è stata effettuata un'analisi secondaria con l'obiettivo di confrontare la terapia antiaggregante alla dimissione (SAPT vs DAPT).

CAPITOLO 3: Materiali e metodi

3.1 Scelta del campione

L'oggetto dello studio retrospettivo di questa tesi è rappresentato da un campione di pazienti selezionati affetti da Dissezione Coronarica Spontanea presi in carico dal reparto di Cardiologia dell'Azienda Ospedale-Università di Padova (AOPD).

All'interno di questo studio i dati sulle informazioni cliniche e sugli esami strumentali sono stati reperiti dalla piattaforma digitale Galileo (E-Health) e da ERIS di cui dispone l'ospedale di Padova di modo tale da avere tutte le informazioni necessarie per la caratterizzazione degli stessi.

Da un database di 1122 pazienti sottoposti a TC sono stati selezionati un gruppo di 57 pazienti la cui diagnosi di SCAD varia da un periodo che spazia dal 2010 al 2022. (Figura 7)

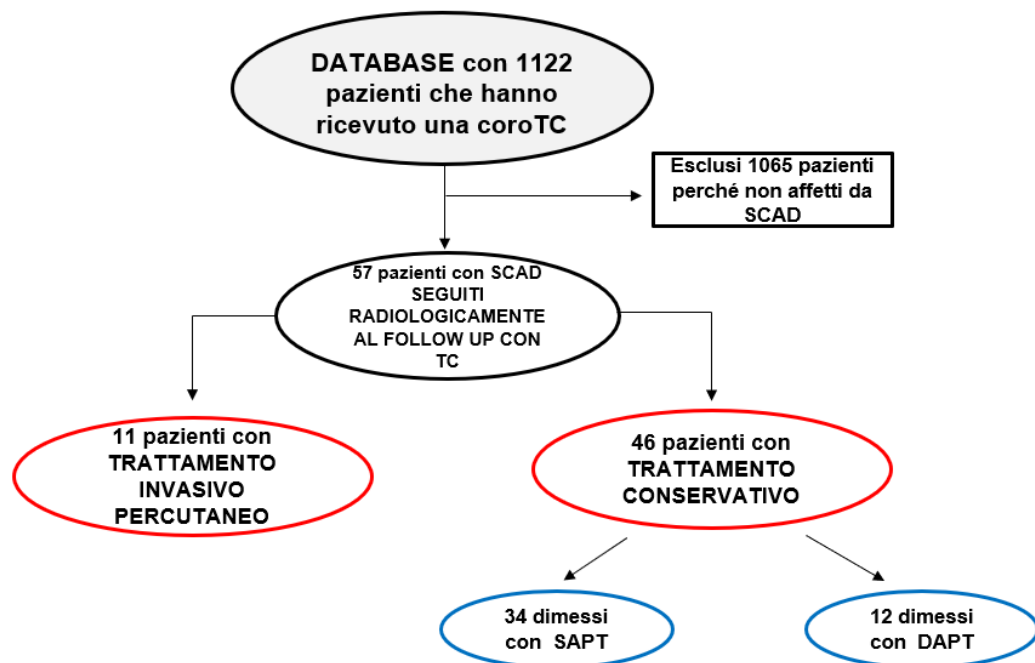


Figura 7 – Disegno dello studio

Di ogni paziente sono stati raccolti dati clinici e radiologici riguardanti sia l'evento acuto che ha portato alla prima diagnosi di SCAD, sia dati anamnestici precedenti a dato evento per caratterizzare la storia del soggetto e i fattori di rischio associati, nonché gli eventi postumi per poter effettuare un follow up clinico e radiologico del soggetto in questione.

3.2 Diagnostica invasiva e non invasiva

La CCTA è stata eseguita previo monitoraggio ECG. Prima della TC ai pazienti veniva somministrato:

- 1) un farmaco vasodilatatore (Carvasin 5 mg) per migliorare l'acquisizione delle coronarie;
- 2) un farmaco betabloccante (Metoprololo endovena) a dosaggi variabili tra 10 mg e 40 mg in base alla frequenza cardiaca al basale.

Durante la procedura veniva iniettato il mezzo di contrasto Iomeron 400, circa 60-65ml con un flusso di 5 ml/s

La coronarografia è stata eseguita tramite un accesso arterioso femorale o radiale. È stato iniettato il mezzo di contrasto (Xenetix 350 o Visipaque 320). Anche per la coronarografia sono stati misurati i dosaggi delle radiazioni a cui è stato esposto il paziente, che sono stati misurati in Gray. Questi dosaggi sono poi stati convertiti nell'unità di misura internazionale mSv.

3.3 Raccolta dei dati

I dati raccolti sono di diversa natura e suddivisibili in 5 categorie: informazioni di baseline, informazioni anatomiche, terapia, follow up clinico e follow up radiologico tramite CCTA.

Nello specifico, per quanto riguarda le informazioni di baseline sono stati raccolti elementi quali il sesso del soggetto, la data di nascita così da avere l'età a cui il paziente ha ricevuto la diagnosi di SCAD e la presenza/assenza dei principali fattori di rischio vascolari in generale e specifici per questa patologia, quali:

Fattori di rischio cardiovascolari generici

- Ipertensione arteriosa;
- Dislipidemia;
- Diabete mellito, in questo item si andava anche a specificare se si trattasse di un diabete mellito di tipo 1 o di tipo 2;
- Abitudine tabagica;
- EGFR <30 mL/min/1.73m²;
- Pregresso infarto miocardico;
- Pregresso intervento di angioplastica coronarica;
- Presenza di arteriopatia periferica;
- Presenza di patologie cardiache di rilievo;

Fattori di rischio cardiovascolari specifici per la SCAD

- Paziente affetto da malattie del collagene (morbo di Marfan, sindrome di Ehlers Danlos di tipo 4, ...);
- Paziente affetto da fibrodisplasia muscolare (FMD);
- Paziente in trattamento con terapia ormonale al momento dell'evento;
- Paziente affetto da patologie di interesse psichiatrico, in questo caso è stato ulteriormente specificato se il paziente fosse affetto da un disturbo d'ansia, da un disturbo depressivo o dalla depressione post-partum.

Inoltre, sono stati anche raccolti dati clinici che permettessero di caratterizzare ulteriormente il profilo del paziente quali:

- Presenza di sopraslivellamento del tratto ST all'ECG;
- Picco troponinico in ng/L;
- Frazione di eiezione del ventricolo sinistro;
- Presenza di alterazioni della cinetica, differenziate ulteriormente in ipocinesie o acinesie;
- Giorni di permanenza in Unità di Cure Intensive Cardiologiche (UCIC).

Riguardo i dati anatomici della dissezione è stata dapprima registrata la data in cui è avvenuta la prima procedura che ha portato alla diagnosi e successivamente si è andato ad indicare anche la tipologia di esame che ha permesso di evidenziare la dissezione coronarica o l'ematoma intramurale; quindi, è stato indicato se si trattasse di un esame angiografico, di una ecografia intravascolare (IVUS) o di una TC coronarica.

Inoltre, altre informazioni raccolte:

- Il numero di vasi interessati;
- Il vaso interessato, quindi il tronco comune (TC), la discendente anteriore (DA), i rami diagonali (Diag), l'arteria circonflessa (Cx), i rami del margine ottuso (MO), la coronaria destra (Cdx), la interventricolare posteriore (IVP), il ramo postero-laterale (PL) o il ramo intermedio (RI);
- La zona del vaso interessata, quindi se la lesione si trovasse a livello ostiale, prossimale, mediale, distale o se colpisse il vaso nella sua interezza;
- La presenza di un ponte intramiocardico a livello del vaso colpito dalla SCAD;
- Il tipo di dissezione rispetto alla classificazione ESC, quindi tipo 1, tipo 2a, tipo 2b, tipo 3.

Facendo riferimento alla terapia, i pazienti sono stati differenziati in un primo momento rispetto all'indicazione terapeutica per la gestione dell'acuzia in: terapia medica conservativa e terapia percutanea mediante angioplastica coronarica con successivo posizionamento di uno stent medicato.

Inoltre, i pazienti sono stati stratificati secondo la terapia alla dimissione per quanto riguarda il gruppo dei pazienti trattati con terapia medica conservativa; quindi, sono stati differenziati in terapia con singolo antiaggregante (SAPT), e terapia con duplice antiaggregazione (DAPT).

Riguardo al follow up clinico, sono stati registrati i seguenti endpoint al follow-up dividendoli in due categorie: endpoints clinici e radiologici.

Per quanto riguarda gli endpoints clinici:

- Ospedalizzazione al follow-up

- Infarto miocardico;
- SCAD ex-novo;
- PCI ex-novo;
- Sanguinamento maggiore;
- Morte del paziente durante il periodo di follow up.

Per quanto riguarda l'aspetto radiologico, sono stati analizzati i seguenti parametri:

- La pervietà del vaso coronarico dissecato;
- La lunghezza della dissecazione rispetto al baseline, quindi è stato considerato se il tratto dissecato fosse rimasto stabile, se si fosse accorciato o se si fosse allungato rispetto a quanto visto in sede di diagnosi;
- Pervietà dello stent in caso di PCI.

3.4 Analisi Statistica

Le variabili categoriche sono riportate come media \pm deviazione standard (SD), mentre le variabili continue sono espressa come frequenza assoluta e relativa rispetto alla popolazione generale. Inoltre, la distribuzione delle variabili categoriche tra i gruppi sono state comparate utilizzando il test χ^2 , mentre per le variabili continue è stato utilizzato il Wilcoxon-Mann-Whitney test.

Per tutte le analisi un valore di p value $< 0,05$ è considerato significativo. L'analisi statistica è stata eseguita con il software Statistical Package for Social Science (SPSS).

4. Risultati

4.1 Caratteristiche baseline dei pazienti

All'interno dello studio sono stati inclusi 57 pazienti che hanno avuto un episodio di dissezione coronarica spontanea trattato in regime ospedaliero mediante terapia medica o interventistica, al quale è seguita una TC coronarica di controllo per il follow up.

L'età media dei 57 pazienti è di $51,9 \pm 11,1$ con una mediana di 50 anni. I pazienti di sesso maschile sono 10, quindi il 18% dei casi totali. Il fattore di rischio cardiovascolare più frequente riscontrato nella popolazione inclusa è l'ipertensione arteriosa (35%), seguito da dislipidemia (24,6%) e da tabagismo (21%). A seguire i restanti fattori di rischio in ordine decrescente sono: pregresse patologie cardiovascolari (7%), terapia ormonale e patologie psichiatriche (5,3%), pregresso infarto e presenza di arteriopatie periferiche (3,5%). All'interno della popolazione si è registrato solo un caso di diabete e solo un caso di displasia fibromuscolare (1,8%). Nella popolazione in esame non sono presenti casi di pregresso intervento di PCI, pazienti con collagenopatie o pazienti con insufficienza renale di stadio avanzato ($eGFR < 30 \text{ mL/min/1.73m}^2$).

Osservando le differenze a livello delle caratteristiche di baseline tra le due popolazioni emerge come tra i pazienti inclusi nel gruppo "trattamento di tipo interventistico" vi sia una maggior prevalenza di fattori di rischio cardiovascolare, tuttavia in assenza di significatività statistica per la maggior parte delle caratteristiche di baseline, ad eccezione di tabagismo (45,5% vs 15,2%; $p=0,042$) e vasculopatia periferica (18,2% vs 0%; $p=0,034$).

(Tabella IV)

All'interno della popolazione totale, la presentazione clinica con sopraslivellamento del tratto ST si è verificata nel 52,6% dei casi. La frazione di eiezione del ventricolo sinistro media è del $55,8 \pm 8,7$, mentre più della metà dei pazienti inclusi presentava alterazioni ecografiche della cinetica ventricolare (35,

61% del totale). Il picco troponinico medio è stato di 19038,0 ng/l e il tempo medio di degenza in terapia intensiva cardiologica (UCIC) di 4,0 giorni.

Confrontando i due gruppi in esame, non risultavano differenze statisticamente significative per quanto riguarda la presenza di soprasslivellamento del tratto ST (72,7% vs 47,8%; p=0,221) e di alterazioni della cinetica ventricolare sinistra (81,8% vs 56,5%; p=0,296). Per contro, risulta statisticamente significativa il confronto tra la frazione di eiezione risultata più bassa nel gruppo soggetto a trattamento interventistico (51,4±11,0 vs 57,1±7,6; p=0,050) e il picco troponinico, significativamente più elevato nel gruppo sottoposto a trattamento interventistico (40425,8 vs 13436; p=0,011).

	Popolazione Totale (n=57)	Popolazione con trattamento unicamente medico (n=46)	Popolazione con trattamento interventistico (n=11)	p-value
Caratteristiche cliniche				
Età	51,9 ± 11,1	52,8 ± 11,1	48,0 ± 10,7	0,201
Sesso maschile	10 (18%)	7 (15,2%)	3 (27,3%)	0,387
Iperensione arteriosa	20 (35%)	17 (37,0%)	3 (27,3%)	0,730
Dislipidemia	14 (24,6%)	10 (21,7%)	4 (36,3%)	0,436
Diabete	1 (1,8%)	1 (2,2%)	0 (0%)	1
Fumo	12 (21%)	7 (15,2%)	5 (45,5%)	0,042
EGFR <30 mL/min/1.73m ²	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	\\
Pregresso infarto	2 (3,5%)	2 (4,3%)	0 (0%)	1
Pregressa PCI	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	\\
Arteriopatie periferiche	2 (3,5%)	0 (0%)	2 (18,2%)	0,034
Patologie cardiovascolari	6 (7%)	4 (8,7%)	2 (18,2%)	0,326
Collagenopatie	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	\\
Displasia fibromuscolare (FMD)	1 (1,8%)	1 (2,2%)	0 (0%)	0,193
Terapia ormonale	3 (5,3%)	1 (2,2%)	2 (18,2%)	0,092
Patologie psichiatriche	3 (5,3%)	1 (2,2%)	2 (18,2%)	1
ST soprasslivellato	30 (52,6%)	22 (47,8%)	8 (72,7%)	0,221
Picco troponinico	19038,0 [181-24984]	13436,0 [171,25-18675,75]	40425,8 [632-68370]	0,011
Frazione di eiezione	55,8±8,7	57,1±7,6	51,4±11,0	0,050
Presenza di alterazioni della cinetica	35 (61,0%)	26 (56,5%)	9 (81,8%)	0,296
Giorni di ricovero in UCIC	4,0±4,5	3,7±4,5	5,2±4,2	0,301

Tabella IV: Caratteristiche baseline dei pazienti

4.2 Caratteristiche anatomiche delle lesioni SCAD

Tutti i pazienti inclusi sono stati sottoposti a coronarografia invasiva, di cui solo in due casi si è reso necessario l'utilizzo di imaging intracoronarico (IVUS). Inoltre, 12 pazienti (21.1%) sono stati sottoposti a CCTA durante la fase acuta come metodica non invasiva aggiuntiva alla coronarografia.

La maggior parte dei pazienti presentava il coinvolgimento di un singolo vaso (80,2%), di cui la discendente anteriore nel 61,4% dei casi. Gli altri vasi maggiormente colpiti all'interno del campione in esame sono stati: i rami del margine ottuso (21%), il ramo postero laterale (14%), il ramo circonflesso (10,5%), la coronaria destra (8,8%) e i rami diagonali (3,5%). Il coinvolgimento di due vasi è stato riscontrato in 7 pazienti (12,3%) mentre il coinvolgimento di 3 o più vasi era presente in 4 pazienti (7%).

La regione del vaso maggiormente coinvolta è stata la porzione distale, (35 pazienti, 61,4%). La porzione prossimale è stata coinvolta in 13 casi (22,8%), mentre l'ostio è stato interessato in 9 casi (15,7%). In 5 pazienti (8,8%) la SCAD interessava la totalità del vaso indice.

L'angiotipo di SCAD predominante di dissezione è risultato essere il 2b, presente in 22 pazienti (38,6%) mentre la SCAD 2a riscontrata in 14 pazienti (25%). A seguire le lesioni di tipo 3 sono state riscontrate in 13 pazienti (23,2%) ed infine in 8 pazienti (14%) è stata riscontrata una SCAD di tipo 1. (Figura 7)

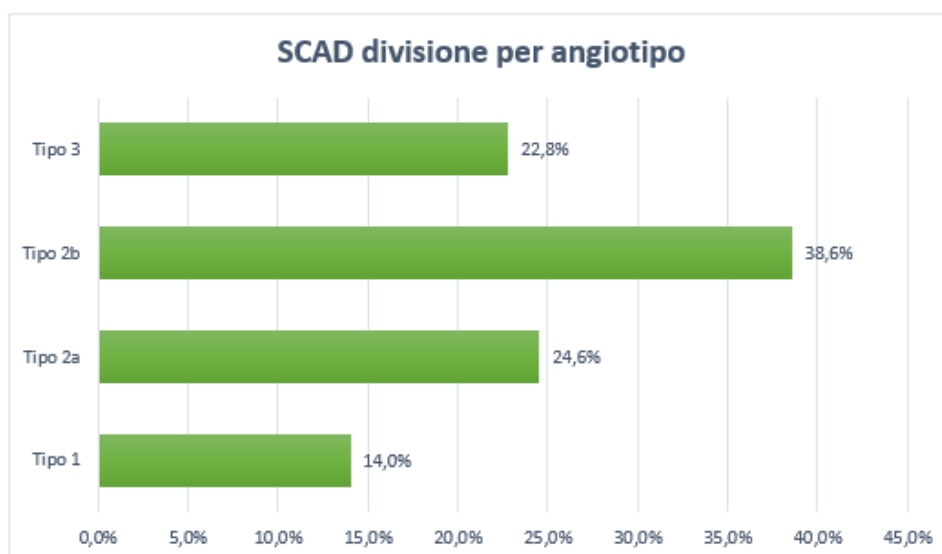


Figura 7: SCAD divisione per angiotipo

La presenza di decorso intramiocardico del vaso affetto è stata riscontrata in 9 pazienti (15,8%). (Tabella V)

		Popolazione Totale (n=57)	Popolazione con trattamento unicamente medico (n=46)	Popolazione con trattamento interventistico (n=11)	p-value	
Caratteristiche anatomiche						
Metodica utilizzata per la diagnosi in fase acuta	Angiografia coronarica	57 (100%)	46 (100%)	11 (100%)		
	Coro-TC	12 (21,1%)	11 (23,9%)	1 (9,1%)		
Numero di vasi coinvolti	1	46 (80,7%)	43 (93,5%)	3 (27,3%)	<0,001	
	>1	11 (19,3%)	3 (6,5%)	8 (72,7%)		
Vaso coinvolto	TC	5 (8,8%)	0 (0%)	5 (45,4%)	<0,001	
	DA	35 (61,4%)	27 (58,7%)	8 (72,3%)	0,502	
	Diag	2 (3,5%)	1 (2,2%)	1 (9,1%)	0,352	
	Cx	6 (10,5%)	1 (2,2%)	5 (45,4%)	0,001	
	MO	12 (21,0%)	10 (21,7%)	2 (18,2%)	1	
	Cdx	5 (8,8%)	3 (6,5%)	2 (18,2%)	0,244	
	IVP	1 (1,8%)	0 (0%)	1 (9,1%)	0,193	
	PL	8 (14,0%)	5 (10,9%)	3 (27,3%)	0,174	
	RI	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	\\	
Zona del vaso coinvolta	Ostio	9 (15,7%)	5 (10,9%)	4 (36,4%)		
	Prossimale	13 (22,8%)	6 (13,0%)	7 (63,6%)		
	Medio	31 (54,4%)	27 (58,7%)	4 (36,4%)		
	Distale	35 (61,4%)	28 (60,8%)	7 (63,6%)		
	Totale	6 (10,5%)	1 (2,2%)	5 (45,4%)		
Tipo di dissezione	1	8 (14%)	7 (15,2%)	1 (9,1%)	1	
	2	A	14 (25%)	11 (23,9%)	3 (27,3%)	1
		B	22 (38,6%)	17 (37,0%)	5 (45,4%)	0,733
	3	13 (23,2%)	11 (23,9%)	2 (18,2%)	1	
Presenza ponte intramiocardico		9 (15,8%)	8 (17,4%)	1 (9,1%)	0,673	

Tabella V: caratteristiche anatomiche della lesione

Per quanto riguarda la comparazione tra gruppi, i pazienti trattati con angioplastica percutanea presentavano una percentuale maggiore di coinvolgimento del tronco comune (45,4% vs 0%; $p < 0,001$) e dell'arteria circonflessa (45,4% vs 2,2%; $p = 0,001$). Inoltre, i pazienti trattati conservativamente avevano una percentuale maggiore di coinvolgimento monovasale rispetto alla controparte trattata con angioplastica percutanea (93,5% vs 27,3%; $p = 0,001$). Non vi sono invece differenze significative per quanto riguarda il numero di vasi coinvolti, la zona del vaso indice e il tipo angiografico di SCAD (Tabella V).

4.3 Terapia della fase acuta

Per quanto riguarda il trattamento della fase acuta, la maggior parte dei pazienti è stata trattata conservativamente con sola terapia medica (46 pazienti, 80,7%) mentre i restanti (11 pazienti, 19,3%) sono stati sottoposti a terapia invasiva con angioplastica percutanea.

Riguardo la terapia antiaggregante alla dimissione 36 pazienti (63,2%) hanno ricevuto una terapia singolo farmaco anticoagulante, mentre 19 pazienti (33,3%) hanno ricevuto una terapia basata su una duplice antiaggregazione. Ovviamente, tutti i pazienti trattati con angioplastica percutanea e stenting medicato sono stati trattati con DAPT. (Figura 8) (Tabella VI)

		Popolazione totale (n=57)
Terapia		
Tipologia di trattamento della fase acuta	Medica	46 (80,7%)
	Interventistica	11 (19,3%)
Trattamento alla dimissione	SAPT	37 (65%)
	DAPT	20 (35%)

Tabella VI: Terapia in fase acuta e alla dimissione dei pazienti

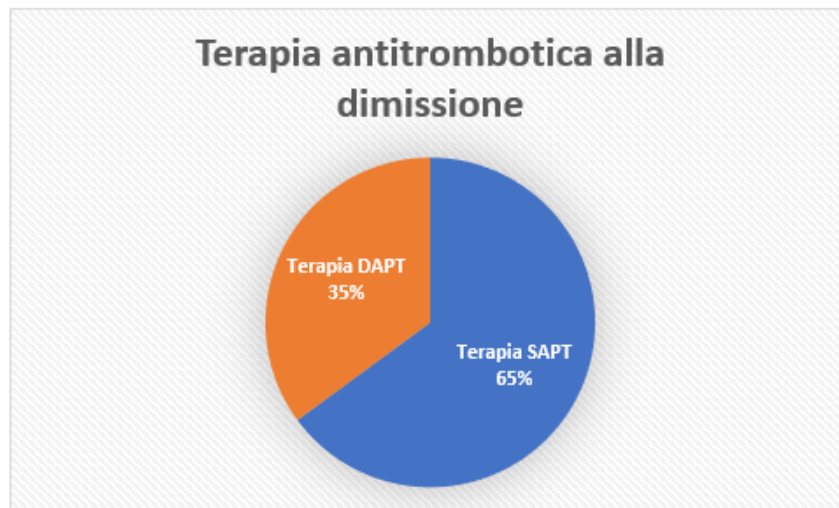


Figura 8: Terapia antiaggregante alla dimissione

4.4 Outcomes clinici e radiologici

Il follow-up medio è di $1690,7 \pm 1082,3$ giorni; 23 pazienti (40,4%) sono andati incontro ad ospedalizzazione per tutte le cause. Nello specifico 9 pazienti (15,8%) hanno avuto un episodio di infarto miocardico, 6 pazienti (10,5%) sono andati incontro ad un episodio di SCAD ex-novo. Durante questo periodo 2 pazienti (3,5%) hanno necessitato di una PCI ex-novo, 1 paziente (1,8%) ha avuto un episodio di sanguinamento maggiore e 1 paziente (1,8%) è morto.

Il tasso di ospedalizzazione non differisce in maniera statisticamente significativa tra i due gruppi (41,3% vs 36,4%; $p=1$); analogamente non risultano differenze statisticamente significative per quanto riguarda gli altri outcomes clinici.

(Tabella VII)

Tutti i pazienti sono stati sottoposti a CCTA al follow-up, con un periodo medio rispetto all'evento indice di 271,6 giorni.

Alla CCTA, il vaso *culprit* risultava pervio (i.e., presenza di flusso distale alla sede interessata da dissezione) in 48 casi (85,7%). Non vi sono differenze statisticamente significative tra i due gruppi (82,6% vs 100%; $p=0,326$).

Analizzando alla CCTA la lunghezza della lesione, in 40 pazienti (71,4%) non vi era progressione o miglioramento della SCAD rispetto all'evento acuto; invece, in 6 casi (10,7%) risultava parzialmente diminuita l'estensione della lesione e solo in 1 caso è risultata aumentata (1,8%).

Nei pazienti sottoposti a procedure interventistiche si è riscontrata una pervietà dello stent nel 100% dei casi. (Tabella VII)

	Popolazione totale (n=57)	Popolazione con trattamento unicamente medico (n=46)	Popolazione con trattamento interventistico (n=11)	p-value
Follow up clinico				
Periodo di follow up (giorni)	1690,7±1082,3	1609,2±1099,9	2049±970,4	
Ospedalizzazione per tutte le cause	23 (40,4%)	19 (41,3%)	4 (36,4%)	1
Giorni di ospedalizzazione	10,2 ±9,2	4,2±7,9	1,8±2,9	
Infarto miocardico	9 (15,8%)	7 (15,2%)	2 (18,2%)	1
Morte	1 (1,8%)	1 (2,2%)	0 (0%)	1
SCAD ex-novo	6 (10,5%)	6 (13%)	0 (0%)	0,584
PCI ex-novo	2 (3,5%)	1(2,2%)	1 (9,1%)	0,352
Sanguinamento	1 (1,8%)	1 (2,2%)	0 (0%)	1
	Popolazione totale (n=56)	Popolazione con trattamento unicamente medico (n=46)	Popolazione con trattamento interventistico (n=10)	p-value
Follow up radiologico				
Giorni di follow up (giorni)	271,6±777,9	42,1±100,0	1577,4±1550,7	
Pervietà della coronaria	48 (85,7%)	38 (82,6%)	10 (100%)	0,326
Lunghezza della dissezione rispetto al baseline	Stabile	40 (71,4%)	39 (84,8%)	-
	Aumentata	1 (1,8%)	1 (2,2%)	-
	Diminuita	9 (16,1%)	6 (13%)	-
Pervietà del stent	11 (100%)	-	10 (100%)	

Tabella VII: Dati sul follow up clinico e radiologico

4.5 Analisi di sottogruppo

Nel gruppo di pazienti trattati unicamente con terapia medica conservativa, sono stati comparati gli outcome clinici e radiologici nel sottogruppo trattato con SAPT (Single Antiplatelet Therapy) e in quello trattato con DAPT (Dual Antiplatelet Therapy)

All'analisi si osserva un tasso di ospedalizzazione per tutte le cause non dissimile tra le due sottopopolazioni (58,3% vs 35,3%; $p=0,190$). Il numero di SCAD ex-novo (i.e., recidiva di SCAD al follow-up) risulta significativamente maggiore tra i pazienti trattati con DAPT (33,3% vs 5,9%; $p=0,033$).

Alla CCTA al follow-up, il riscontro di pervietà coronarica del vaso indice risulta essere numericamente maggiore nella sottopopolazione DAPT, senza tuttavia raggiungere la significatività statistica (91,7% vs 82,4%; $p=0,660$). Analogamente, per quanto riguarda la lunghezza della dissezione rispetto alla fase acuta, non emergono differenze statisticamente significative tra i due gruppi. (Tabella VIII)

		Popolazione totale con terapia medica (n=46)	Popolazione con SAPT (n=34)	Popolazione con DAPT (n=12)	p-value
<u>Outcomes</u>					
Periodo di follow up clinico (giorni)		1609,2±1099,9	1369,7±955,3	2327,9±1234,9	
Ospedalizzazione per tutte le cause		19 (41,3%)	12 (35,3%)	7 (58,3%)	0,190
Giorni di ospedalizzazione		4,2±7,9	3,7±8,3	5,6±6,9	
Infarto miocardico		7 (15,2%)	3 (8,8%)	4 (33,3%)	0,064
Morte		1 (2,2%)	1 (2,9%)	0 (0%)	1
SCAD ex-novo		6 (13%)	2 (5,9%)	4 (33,3%)	0,033
PCI ex-novo		1(2,2%)	1 (2,9%)	0 (0%)	1
Sanguinamento		1 (2,2%)	0 (0%)	1 (8,3%)	0,261
Pervietà della coronaria		38 (82,6%)	27 (82,4%)	11 (91,7%)	0,660
Lunghezza della dissezione rispetto al baseline	Stabile	39 (84,8%)	28 (82,4%)	11 (91,7%)	0,657
	Aumentata	1 (2,2%)	0 (0%)	1 (8,3%)	0,261
	Diminuita	6 (13%)	6 (17,6%)	0 (0%)	0,317

Tabella VIII: follow up nei due gruppi: trattamento con SAPT e trattamento con DAPT

5. Discussione

L'obiettivo del nostro studio è quello di valutare il ruolo della CCTA come indagine non invasiva per il follow-up nei pazienti affetti da SCAD. Inoltre, sono stati valutati gli outcome clinici e radiologici confrontando le due principali strategie di trattamento (terapia medica conservativa vs angioplastica percutanea).

Sono state infine confrontate le due principali strategie di trattamento farmacologico all'interno del gruppo trattato con terapia medica conservativa. Sono emersi i seguenti risultati:

1. Non vi sono particolari differenze al baseline tra le due popolazioni in esame, eccezion fatta per l'abitudine tabagica e la presenza di vasculopatia periferica, entrambe maggiormente presenti nel gruppo trattato con strategia interventistica;
2. Agli esami clinici i pazienti che andranno incontro all'intervento di PCI o di CABG risultano avere un quadro più compromesso con un picco troponinico più elevato e una frazione di eiezione più bassa;
3. I soggetti che sono stati trattati con angioplastica percutanea avevano una maggior prevalenza di coinvolgimento multivasale e/o coinvolgimento del tronco comune e della circonflessa;
4. Al follow-up clinico e radiologico i due gruppi non presentano differenze significative per gli outcomes analizzati;
5. Per quanto riguarda i pazienti trattati con terapia medica conservativa, il tasso di recidiva di SCAD al follow-up risulta maggiore per i pazienti trattati con DAPT rispetto a quelli trattati con SAPT.

I risultati dello studio mettono in luce come i pazienti con SCAD che ricevono un'indicazione per procedura interventistica siano in generale dei pazienti con un maggior numero di fattori di rischio e con un quadro clinico più grave. Infatti, è emerso che la presenza di disfunzione del ventricolo sinistri e livelli ematici di troponina più elevati siano fattori maggiormente preponderanti nel gruppo interventistico.

Inoltre, come è lecito aspettarsi, i pazienti trattati con angioplastica sono soggetti che hanno presentato quadri angiografici più complessi: in particolare il

coinvolgimento multivasale e/o la dissezione del tronco comune rappresentano fattori significativamente più frequenti nel gruppo trattato con angioplastica percutanea (6,5% vs 72,7% e 45,4% vs 0%, rispettivamente). Come già descritto, il trattamento con stenting rappresenta di per sé una procedura ad alto rischio nei pazienti affetti da SCAD, poiché la possibilità ingaggiare il falso lume e favorire la propagazione della dissezione risulta considerevole. Nonostante le limitazioni tecniche della metodica, la maggior complessità angiografica nei pazienti inclusi nel gruppo interventistico e il quadro clinico più complesso spiegano perché non sono state riscontrate differenze statisticamente significative al follow-up per quanto riguarda i parametri clinici. Pertanto, in casi complessi e di interessamento multivasale, l'approccio interventistico rappresenta spesso la scelta terapeutica più corretta.

Il follow-up angiografico nei pazienti affetti da SCAD non prevede attualmente dei protocolli standard descritti nelle linee guida, non solo per quanto riguarda la metodica diagnostica, ma soprattutto per il timing in cui risulta più utile eseguire il test. Numerosi studi hanno evidenziato il ruolo della CCTA come indagine non invasiva per il follow-up. Infatti, la CCTA risulta più sicura per il follow-up radiologico in questi pazienti, seppur l'angiografia invasiva diagnostica presenta un tasso di complicanze molto basso in senso assoluto. Dall'analisi statistica non emergono differenze tra i gruppi per quanto riguarda gli outcomes radiologici; questo dato è probabilmente legato ad una bassa omogeneità nel timing di esecuzione della CCTA al follow-up, di fatti esiste un'estrema variabilità nella popolazione esame con un timing medio di 271 giorni post-evento acuto. L'estensione della dissezione valutata CCTA appare aumentato in un solo paziente (1,8% del totale), pertanto gli outcomes appaiono soddisfacenti in entrambi i gruppi di trattamento.

Un dato peculiare è rappresentato dall'elevato tasso di recidiva di SCAD, che si attesta intorno al 13%. Pertanto, il background genetico ed ambientale gioca probabilmente un ruolo chiave nella fisiopatologia della SCAD, per cui risulta fondamentale standardizzare l'approccio terapeutico e riabilitativo nei pazienti che ne risultano affetti.

In ogni caso, l'approccio terapeutico conservativo rappresenta un'opzione fattibile e sicura, soprattutto se non vi è coinvolgimento del tronco comune. A tal proposito

risulta ancora dibattuta la terapia antitrombotica nella SCAD. Nelle sindromi coronariche acute a genesi aterosclerotica è mandatoria, salvo controindicazioni peculiari, la prescrizione di terapia antiaggregante duplice. Tuttavia, nella SCAD questo concetto appare controverso. Come già specificato, se da un lato la presentazione clinica del paziente SCAD appare sovrapponibile a quello delle sindromi coronariche acute, la fisiopatologia è nettamente differente, poiché farmaci antiaggreganti o anticoagulanti possono provocare l'espansione dell'ematoma intramurale e quindi l'estensione del flap di dissezione. Un recente studio ha evidenziato come, nei pazienti trattati conservativamente con terapia medica antiaggregante, gli outcomes clinici risultano favorevoli nei soggetti trattati con SAPT rispetto a quelli trattati con DAPT, principalmente per quanto riguarda il tasso di ospedalizzazioni al follow-up e di re-infarto miocardico⁵². Nel nostro studio 46 pazienti sono stati trattati con sola terapia medica conservativa, di cui 34 in SAPT e 12 in DAPT. Al follow-up il tasso di SCAD ex-novo risulta maggiore per i pazienti DAPT (33,3% vs 5,9%; $p=0,033$); non risultano differenze per gli altri outcomes presi in considerazione. Probabilmente una terapia antiaggregante più aggressiva favorisce non solo una più lenta risoluzione dell'ematoma intramurale, ma anche un rischio maggiore di propagazione dello stesso.

5.1 Limiti

La limitazione principale è intrinseca alla natura retrospettiva dello studio. Inoltre, l'assenza di un protocollo standard nel follow-up dei pazienti SCAD rappresenta un altro principale bias, con tempistiche di follow up molto disomogenee all'interno della popolazione. Inoltre, il follow-up risulta relativamente breve per mettere in luce differenze significative tra i gruppi analizzati.

Un altro limite importante è rappresentato dal campione che risulta essere numericamente esiguo.

6. Conclusioni

In conclusione, nella SCAD la CCTA rappresenta un esame non invasivo sicuro e utile per il follow-up nei pazienti affetti.

La terapia medica conservativa costituisce un'opzione sovrapponibile al trattamento interventistico nei pazienti affetti da SCAD, soprattutto in caso di interessamento monovasale o in assenza di instabilità emodinamica. Infatti, la percentuale di eventi avversi appare contenuta in entrambi i gruppi, fatta eccezione per il tasso di recidiva di SCAD.

Infine, una terapia antiaggregante minimalista (i.e., con singola antiaggregazione) è più sicura della duplice antiaggregazione per quanto riguarda il tasso di recidive. Ciononostante, sono necessarie evidenze più robuste per confermare questi dati.

Bibliografia

1. Hayes SN, Kim ESH, Saw J, et al. Spontaneous coronary artery dissection: current state of the science: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2018;137:e523–57.
2. Bulkley BH, Roberts WC. Dissecting aneurysm (hematoma) limited to coronary artery: a clinicopathologic study of six patients. *Am J Med.* 1973; 55:747–756.
3. DeMaio SJ, Kinsella SH, Silverman ME. Clinical course and long-term prognosis of spontaneous coronary artery dissection. *Am J Cardiol.* 1989; 64:471–474
4. Saw J, Mancini GB, Humphries KH. Contemporary review on spontaneous coronary artery dissection. *J Am Coll Cardiol* 2016; 68:297–312
5. Tweet MS, Gulati R, Hayes SN. Spontaneous coronary artery dissection. *Curr Cardiol Rep* 2016; 18:60
6. Jacqueline Saw, Andrew Starovoytov, Karin Humphries, Tej Sheth, Derek So, Kunal Minhas, Neil Brass, Andrea Lavoie, Helen Bishop, Shahar Lavi, Colin Pearce, Suzanne Renner, Mina Madan, Robert C Welsh, Sohrab Lutchmedial, Ram Vijayaraghavan, Eve Aymong, Bryan Har, Reda Ibrahim, Heather L Gornik, Santhi Ganesh, Christopher Buller, Alexis Matteau, Giuseppe Martucci, Dennis Ko, Giovanni Battista John Mancini, Canadian spontaneous coronary artery dissection cohort study: in-hospital and 30-day outcomes, *European Heart Journal*, Volume 40, Issue 15, 14 April 2019, Pages 1188–1197
7. Mahmoud AN, Taduru SS, Mentias A, et al. Trends of incidence, clinical presentation, and inhospital mortality among women with acute myocardial

infarction with or without spontaneous coronary artery dissection: a population-based analysis. *J Am Coll Cardiol Intv* 2018;11:80–90

8. Clare R, Duan L, Phan D, et al. Characteristics and clinical outcomes of patients with spontaneous coronary artery dissection. *J Am Heart Assoc* 2019;8:e012570
9. Saw J, Mancini GB, Humphries K, Fung A, Boone R, Starovoytov A, Aymong E. Angiographic appearance of spontaneous coronary artery dissection with intramural hematoma proven on intracoronary imaging. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2016;87:E54–E61. doi: 10.1002/ccd.26022
10. Kwon TG, Gulati R, Matsuzawa Y, Aoki T, Guddeti RR, Herrmann J, Lennon RJ, Ritman EL, Lerman LO, Lerman A. Proliferation of coronary adventitial vasa vasorum in patients with spontaneous coronary artery dissection. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2016;9:891–892. doi: 10.1016/j.jcmg.2015.11.030
11. Jackson R, Al-Hussaini A, Joseph S, et al. Spontaneous coronary artery dissection: pathophysiological insights from optical coherence tomography. *J Am Coll Cardiol Img* 2019;12:2475–88
12. Stoukas V, Dragovic LJ. Sudden deaths from eosinophilic coronary monoarteritis: a subset of spontaneous coronary artery dissection. *Am J Forensic Med Pathol.* 2009;30:268–269. doi: 10.1097/PAF.0b013e31819d2158
13. Desai S, Sheppard MN. Sudden cardiac death: look closely at the coronaries for spontaneous dissection which can be missed. A study of 9 cases. *Am J Forensic Med Pathol.* 2012 Mar;33(1):26-9. doi: 10.1097/paf.0b013e3181e29598. PMID: 22442833

14. Mandal R, Brooks EG, Corliss RF. Eosinophilic Coronary Periarteritis with Arterial Dissection: The Mast Cell Hypothesis. *J Forensic Sci.* 2015 Jul;60(4):1088-92. doi: 10.1111/1556-4029.12752. Epub 2015 Mar 16. PMID: 25771824
15. Basso C, Morgagni GL, Thiene G. Spontaneous coronary artery dissection: a neglected cause of acute myocardial ischaemia and sudden death. *Heart.* 1996 May;75(5):451-4. doi: 10.1136/hrt.75.5.451. PMID: 8665336; PMCID: PMC484340
16. Pitliya A, Datta S, Kalayci A, Kahe F, Sharfaei S, Jafarizade M, Goudarzi S, Chi G. Eosinophilic inflammation in spontaneous coronary artery dissection: A potential therapeutic target? *Med Hypotheses.* 2018 Dec;121:91-94. doi: 10.1016/j.mehy.2018.09.039. Epub 2018 Sep 24. PMID: 30396503
17. Lunebourg A, Letovanec I, Eggenberger P, Lehr HA. Images in cardiovascular medicine: sudden cardiac death due to triple vessel coronary dissection. *Circulation.* 2008;117:2038–2040. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.729228
18. Olin JW, Gornik HL, Bacharach JM, Biller J, Fine LJ, Gray BH, Gray WA, Gupta R, Hamburg NM, Katzen BT, Lookstein RA, Lumsden AB, Newburger JW, Rundek T, Sperati CJ, Stanley JC; on behalf of the American Heart Association Council on Peripheral Vascular Disease; Council on Clinical Cardiology; Council on Cardiopulmonary, Critical Care, Perioperative and Resuscitation; Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Epidemiology and Prevention; Council on Functional Genomics and Translational Biology; Council for High Blood Pressure Research; Council on the Kidney in Cardiovascular Disease; Stroke Council. Fibromuscular dysplasia: state of the science and critical unanswered questions: a scientific statement from the American Heart Association.

Circulation. 2014;129:1048–1078.
doi:10.1161/01.cir.0000442577.96802.8c

19. Pate GE, Lowe R, Buller CE. Fibromuscular dysplasia of the coronary and renal arteries? *Catheter Cardiovasc Interv*. 2005;64:138–145. doi: 10.1002/ccd.20246
20. Kadian-Dodov D, Gornik HL, Gu X, Froehlich J, Bacharach JM, Chi YW, Gray BH, Jaff MR, Kim ES, Mace P, Sharma A, Kline-Rogers E, White C, Olin JW. Dissection and aneurysm in patients with fibromuscular dysplasia: findings from the U.S. Registry for FMD. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68:176–185. doi: 10.1016/j.jacc.2016.04.044
21. Elkayam U, Jalnapurkar S, Barakkat MN, Khatri N, Kealey AJ, Mehra A, Roth A. Pregnancy-associated acute myocardial infarction: a review of contemporary experience in 150 cases between 2006 and 2011. *Circulation*. 2014;129:1695–1702. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.002054
22. Tweet MS, Hayes SN, Codsí E, Gulati R, Rose CH, Best PJM. Spontaneous coronary artery dissection associated with pregnancy. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70:426–435. doi: 10.1016/j.jacc.2017.05.055
23. Faden MS, Bottega N, Benjamin A, Brown RN. A nationwide evaluation of spontaneous coronary artery dissection in pregnancy and the puerperium. *Heart*. 2016;102:1974–1979. doi: 10.1136/heartjnl-2016-309403
24. Codsí E, Tweet MS, Rose CH, Arendt KW, Best PJ, Hayes SN. Spontaneous coronary artery dissection in pregnancy: what every obstetrician should know. *Obstet Gynecol*. 2016;128:731–738. doi: 10.1097/AOG.0000000000001630

25. Havakuk O, Goland S, Mehra A, Elkayam U. Pregnancy and the risk of spontaneous coronary artery dissection: an analysis of 120 contemporary cases. *Circulation Cardiovasc Interv* 2017;10:e004941
26. Fernando Alfonso, Manuel Paulo, Vera Lennie, Jaime Dutary, Esther Bernardo, Pilar Jiménez-Quevedo, Nieves Gonzalo, Javier Escaned, Camino Bañuelos, María J. Pérez-Vizcayno, Rosana Hernández, Carlos Macaya, Spontaneous Coronary Artery Dissection: Long-Term Follow-Up of a Large Series of Patients Prospectively Managed With a “Conservative” Therapeutic Strategy, *JACC: Cardiovascular Interventions*, Volume 5, Issue 10, 2012, Pages 1062-1070, ISSN 1936-8798, <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2012.06.014>.
27. Vijayaraghavan R, Verma S, Gupta N, Saw J. Pregnancy-related spontaneous coronary artery dissection. *Circulation*. 2014 Nov 18;130(21):1915-20. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.011422. PMID: 25403597.
28. Hayes SN, Tweet MS, Adlam D, Kim ESH, Gulati R, Price JE, Rose CH. Spontaneous Coronary Artery Dissection: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2020 Aug 25;76(8):961-984. doi: 10.1016/j.jacc.2020.05.084. PMID: 32819471
29. Henkin S, Negrotto SM, Tweet MS, Kirmani S, Deyle DR, Gulati R, Olson TM, Hayes SN. Spontaneous coronary artery dissection and its association with heritable connective tissue disorders. *Heart*. 2016;102:876–881. doi: 10.1136/heartjnl-2015-308645
30. Turley TN, O’Byrne MM, Kosel ML, et al. Identification of Susceptibility Loci for Spontaneous Coronary Artery Dissection. *JAMA Cardiol*. 2020;5(8):929–938. doi:10.1001/jamacardio.2020.0872

31. Saw J, Aymong E, Sedlak T, Buller CE, Starovoytov A, Ricci D, Robinson S, Vuurmans T, Gao M, Humphries K, Mancini GB. Spontaneous coronary artery dissection: association with predisposing arteriopathies and precipitating stressors and cardiovascular outcomes. *Circ Cardiovasc Interv.* 2014;7:645–655. doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.114.001760
32. Fahmy P, Prakash R, Starovoytov A, Boone R, Saw J. Pre-disposing and precipitating factors in men with spontaneous coronary artery dissection. *JACC Cardiovasc Interv.* 2016;9:866–868. doi: 10.1016/j.jcin.2016.02.024
33. Nakashima T, Noguchi T, Haruta S, Yamamoto Y, Oshima S, Nakao K, Taniguchi Y, Yamaguchi J, Tsuchihashi K, Seki A, Kawasaki T, Uchida T, Omura N, Kikuchi M, Kimura K, Ogawa H, Miyazaki S, Yasuda S. Prognostic impact of spontaneous coronary artery dissection in young female patients with acute myocardial infarction: a report from the Angina Pectoris-Myocardial Infarction Multicenter Investigators in Japan. *Int J Cardiol.* 2016;207:341–348. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.01.188
34. Lettieri C, Zavalloni D, Rossini R, Morici N, Etti F, Leonzi O, Latib A, Ferlini M, Trabattoni D, Colombo P, Galli M, Tarantini G, Napodano M, Piccaluga E, Passamonti E, Sganzerla P, Ielasi A, Coccato M, Martinoni A, Musumeci G, Zanini R, Castiglioni B. Management and long-term prognosis of spontaneous coronary artery dissection. *Am J Cardiol.* 2015;116:66–73. doi: 10.1016/j.amjcard.2015.03.039
35. Luong C, Starovoytov A, Heydari M, Sedlak T, Aymong E, Saw J. Clinical presentation of patients with spontaneous coronary artery dissection. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2017;89:1149–1154. doi: 10.1002/ccd.26977
36. Jneid H, Anderson JL, Wright RS, Adams CD, Bridges CR, Casey DE Jr, Ettinger SM, Fesmire FM, Ganiats TG, Lincoff AM, Peterson ED, Philippides GJ, Theroux P, Wenger NK, Zidar JP. 2012 ACCF/AHA

focused update of the guideline for the management of patients with unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction (updating the 2007 guideline and replacing the 2011 focused update): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2012;126:875–910. doi: 0.1161/CIR.0b013e318256f1e0

37. David Adlam, Fernando Alfonso, Angela Maas, Christiaan Vrints, Writing Committee, European Society of Cardiology, acute cardiovascular care association, SCAD study group: a position paper on spontaneous coronary artery dissection, *European Heart Journal*, Volume 39, Issue 36, 21 September 2018, Pages 3353–3368, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy080>
38. Prakash R, Starovoytov A, Heydari M, Mancini GB, Saw J. Catheter-induced iatrogenic coronary artery dissection in patients with spontaneous coronary artery dissection. *JACC Cardiovasc Interv*. 2016;9:1851–1853. doi: 10.1016/j.jcin.2016.06.026
39. Maehara A, Mintz GS, Castagna MT, Pichard AD, Satler LF, Waksman R, Suddath WO, Kent KM, Weissman NJ. Intravascular ultrasound assessment of spontaneous coronary artery dissection. *Am J Cardiol*. 2002;89:466–468
40. Hollander JE, Than M, Mueller C. State-of-the-art evaluation of emergency department patients presenting with potential acute coronary syndromes. *Circulation*. 2016;134:547–564. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.021886
41. Mark DB, Berman DS, Budoff MJ, Carr JJ, Gerber TC, Hecht HS, Hlatky MA, Hodgson JM, Lauer MS, Miller JM, Morin RL, Mukherjee D, Poon M, Rubin GD, Schwartz RS. ACCF/ACR/AHA/NASCI/SAIP/SCAI/SCCT 2010 expert consensus document on coronary computed tomographic angiography: a report of the American College of Cardiology Foundation

Task Force on Expert Consensus Documents. *Circulation*. 2010;121:2509–2543. doi: 10.1161/CIR.0b013e3181d4b618

42. Eleid MF, Tweet MS, Young PM, Williamson E, Hayes SN, Gulati R. Spontaneous coronary artery dissection: challenges of coronary computed tomography angiography. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2018 Oct;7(7):609-613. doi: 10.1177/2048872616687098. Epub 2017 Jan 31. PMID: 28139136.
43. Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RG, Casey DE Jr, Ganiats TG, Holmes DR Jr, Jaffe AS, Jneid H, Kelly RF, Kontos MC, Levine GN, Liebson PR, Mukherjee D, Peterson ED, Sabatine MS, Smalling RW, Zieman SJ. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines [published correction appears in *Circulation*. 2014;130:e431–e432]. *Circulation*. 2014;130:2354–2394. doi: 10.1161/CIR.0000000000000133
44. Roffi M, Patrono C, Collet JP, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, Bax JJ, Borger MA, Brotons C, Chew DP, Gencer B, Hasenfuss G, Kjeldsen K, Lancellotti P, Landmesser U, Mehilli J, Mukherjee D, Storey RF, Windecker S. 2015 ESC guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2016;37:267–315. doi: 10.1093/eurheartj/ehv320
45. Tweet MS, Hayes SN, Pitta SR, Simari RD, Lerman A, Lennon RJ, Gersh BJ, Khambatta S, Best PJ, Rihal CS, Gulati R. Clinical features, management, and prognosis of spontaneous coronary artery dissection.

Circulation. 2012;126:579–588. doi:
10.1161/CIRCULATIONAHA.112.105718

46. Alfonso F, Bastante T, Garcia-Guimaraes M, Pozo E, Cuesta J, Rivero F, Benedicto A, Antuna P, Alvarado T, Gulati R, Saw J. Spontaneous coronary artery dissection: new insights into diagnosis and treatment. *Coron Artery Dis*. 2016;27:696–706. doi: 10.1097/MCA.0000000000000412
47. Yip A, Saw J. Spontaneous coronary artery dissection: a review. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2015;5:37–48. doi: 10.3978/j.issn.2223-3652.2015.01.08
48. Collet JP, Thiele H, Barbato E, Barthélémy O, Bauersachs J, Bhatt DL, Dendale P, Dorobantu M, Edvardsen T, Folliguet T, Gale CP, Gilard M, Jobs A, Jüni P, Lambrinou E, Lewis BS, Mehilli J, Meliga E, Merkely B, Mueller C, Roffi M, Rutten FH, Sibbing D, Siontis GCM; ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2021 Apr 7;42(14):1289-1367. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa575. Erratum in: *Eur Heart J*. 2021 May 14;42(19):1908. Erratum in: *Eur Heart J*. 2021 May 14;42(19):1925. Erratum in: *Eur Heart J*. 2021 May 13;: PMID: 32860058.
49. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, Horrow J, Husted S, James S, Katus H, Mahaffey KW, Scirica BM, Skene A, Steg PG, Storey RF, Harrington RA; PLATO Investigators, Freij A, Thorsén M. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2009 Sep 10;361(11):1045-57. doi: 10.1056/NEJMoa0904327. Epub 2009 Aug 30. PMID: 19717846.
50. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S, Neumann FJ, Ardissino D, De Servi S, Murphy SA, Riesmeyer J, Weerakkody G, Gibson CM, Antman EM; TRITON-TIMI 38 Investigators. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary

syndromes. *N Engl J Med.* 2007 Nov 15;357(20):2001-15. doi: 10.1056/NEJMoa0706482. Epub 2007 Nov 4. PMID: 17982182.

51. Aradi D, Kirtane A, Bonello L, Gurbel PA, Tantry US, Huber K, Freynhofer MK, ten Berg J, Janssen P, Angiolillo DJ, Siller-Matula JM, Marcucci R, Patti G, Mangiacapra F, Valgimigli M, Morel O, Palmerini T, Price MJ, Cuisset T, Kastrati A, Stone GW, Sibbing D. Bleeding and stent thrombosis on P2Y12-inhibitors: collaborative analysis on the role of platelet reactivity for risk stratification after percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J.* 2015 Jul 14;36(27):1762-71. doi: 10.1093/eurheartj/ehv104. Epub 2015 Apr 20. PMID: 25896078.
52. Garcia-Guimaraes M, Masotti M, Sanz-Ruiz R, Macaya F, Roura G, Nogales JM, Tizón-Marcos H, Velázquez-Martin M, Veiga G, Flores-Ríos X, Abdul-Jawad Altisent O, Jimenez-Kockar M, Camacho-Freire S, Moreu J, Ojeda S, Santos-Martinez S, Sanz-Garcia A, Del Val D, Bastante T, Alfonso F; Spanish Registry on SCAD investigators. Clinical outcomes in spontaneous coronary artery dissection. *Heart.* 2022 Apr 11;heartjnl-2022-320830. doi: 10.1136/heartjnl-2022-320830. Epub ahead of print. PMID: 35410894.
53. Saw J, Humphries K, Aymong E, Sedlak T, Prakash R, Starovoytov A, Mancini GBJ. Spontaneous coronary artery dissection: clinical outcomes and risk of recurrence. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70:1148–1158. doi: 10.1016/j.jacc.2017.06.053
54. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, Bairey Merz CN, Blum CB, Eckel RH, Goldberg AC, Gordon D, Levy D, Lloyd-Jones DM, McBride P, Schwartz JS, Shero ST, Smith SC Jr, Watson K, Wilson PW. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines [published corrections appear in *Circulation*. 2014;129(suppl

- 2):S46–S48 and *Circulation*. 2015;132:e396]. *Circulation*. 2014;129(suppl 2):S1–S45. doi: 10.1161/01.cir.0000437738.63853
55. Chou AY, Prakash R, Rajala J, Birnie T, Isserow S, Taylor CM, Ignaszewski A, Chan S, Starovoytov A, Saw J. The first dedicated cardiac rehabilitation program for patients with spontaneous coronary artery dissection: description and initial results. *Can J Cardiol*. 2016;32:554–560. doi: 10.1016/j.cjca.2016.01.009
56. Lempereur M, Fung A, Saw J. Stent mal-apposition with resorption of intramural hematoma with spontaneous coronary artery dissection. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2015;5:323–329. doi: 10.3978/j.issn.2223-3652.2015.04.05
57. Tweet MS, Eleid MF, Best PJ, Lennon RJ, Lerman A, Rihal CS, Holmes DR Jr, Hayes SN, Gulati R. Spontaneous coronary artery dissection: revascularization versus conservative therapy. *Circ Cardiovasc Interv*. 2014;7:777–786. doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.114.001659.
58. Sharonne N. Hayes, Marysia S. Tweet, David Adlam, Esther S.H. Kim, Rajiv Gulati, Joel E. Price, Carl H. Rose. Spontaneous Coronary Artery Dissection: JACC State-of-the-Art Review, *Journal of the American College of Cardiology*, Volume 76, Issue 8, 2020, Pages 961-984, ISSN 0735-1097, <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.05.084>.
59. Amsterdam E, Wenger N, Brindis R, et al. 2014 AHA/ACC guidelines for the management of patients
- a. with non-ST-elevation acute coronary syndromes: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2014;130:2354–94.

60. Shah R, Khan B, Latham SB, Khan SA, Rao SV. A Meta-Analysis of Aspirin for the Primary Prevention of Cardiovascular Diseases in the Context of Contemporary Preventive Strategies. *Am J Med.* 2019 Nov;132(11):1295-1304.e3. doi: 10.1016/j.amjmed.2019.05.015. Epub 2019 May 31. PMID: 31153866.
61. Eleid MF, Guddeti RR, Tweet MS, Lerman A, Singh M, Best PJ, Vrtiska TJ, Prasad M, Rihal CS, Hayes SN, Gulati R. Coronary artery tortuosity in spontaneous coronary artery dissection: angiographic characteristics and clinical implications. *Circ Cardiovasc Interv.* 2014;7:656–662. doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.114.001676
62. Mori R, Macaya F, Giacobbe F, et al. Clinical outcomes by angiographic type of spontaneous coronary artery dissection. *Eurointervention : Journal of Europer in Collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology.* 2021 Aug;17(6):516-524. DOI: 10.4244/eij-d-20-01275. PMID: 33650491.
63. Tweet MS, Gulati R, Williamson EE, Vrtiska TJ, Hayes SN. Multimodality imaging for spontaneous coronary artery dissection in women. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2016;9:436–450. doi: 10.1016/j.jcmg.2016.01.009.
64. Guo LQ, Wasfy MM, Hedgire S, Kalra M, Wood M, Prabhakar AM, Ghoshhajra BB. Multimodality imaging of spontaneous coronary artery dissection: case studies of the Massachusetts General Hospital. *Coron Artery Dis.* 2016 Jan;27(1):70-1. doi: 10.1097/MCA.0000000000000320. PMID: 26554663.
65. Roura G, Ariza-Sole A, Rodriguez-Caballero IF, Gomez-Lara J, Ferreiro JL, Romaguera R, Teruel L, de Albert M, Gomez-Hospital JA, Cequier A. Noninvasive follow-up of patients with spontaneous coronary artery dissection with CT angiography. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2016;9:896–897. doi: 10.1016/j.jcmg.2015.06.011