

Meccanismi di instabilità coronarica

Filippo Crea

Istituto di Cardiologia, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

(G Ital Cardiol 2006; 7 (Suppl 2-12): 9S-12S)

© 2006 CEPI Srl

Per la corrispondenza:

Prof. Filippo Crea

*Istituto di Cardiologia
Università Cattolica
del Sacro Cuore
Policlinico A. Gemelli, 8
00168 Roma
E-mail:
fcrea@rm.unicatt.it*

L'aterosclerosi coronarica ha un'elevata prevalenza nella popolazione e aumenta progressivamente con l'età. Tuttavia, a fronte di questo comportamento piuttosto omogeneo dal punto di vista anatomico ed epidemiologico, le sue manifestazioni cliniche sono molto diverse. Alcuni pazienti presentano, infatti, una malattia stabile e con il passare degli anni vanno incontro esclusivamente a un abbassamento della soglia anginosa. Altri pazienti, invece, hanno un unico episodio di instabilità coronarica che insorge durante un decorso uniforme caratterizzato da una sostanziale stabilità di fondo; questo tipo di andamento è stato denominato pattern di tipo 1. Un terzo gruppo di pazienti, infine, mostra un'instabilità persistente che si accompagna alla comparsa di episodi acuti ricorrenti; questo tipo di espressione clinica¹ è stato definito pattern di tipo 2. È dunque chiaro che, sebbene il substrato comune sia rappresentato dall'aterosclerosi, devono esistere fenomeni specifici – differenti da quelli responsabili dell'aterogenesi – dai quali dipende l'estrinsecazione della malattia a livello clinico. In altre parole, devono esistere meccanismi patogenetici che determinano il passaggio da una condizione di stabilità a una condizione di instabilità.

La prima descrizione di un meccanismo di instabilità ben documentato risale alla fine degli anni '70, quando il gruppo del Prof. Maseri dimostrò che a livello del circolo coronarico può verificarsi uno spasmo della parete arteriosa². In questa circostanza si comprese che, anche in corrispondenza di una placca aterosclerotica di scarso significato emodinamico, la contrazione della muscolatura coronarica può determinare una stenosi in grado di indurre un'ischemia acuta. Negli anni successivi divenne chiaro che lo spasmo coronarico non è un meccanismo frequente di instabilità e attualmente

sappiamo che esso è responsabile di circa il 5% delle sindromi ischemiche. All'inizio degli anni '80 fu accertato in maniera definitiva che la causa più importante di ostruzione coronarica è la formazione di un trombo endoluminale e durante il decennio seguente è stato messo in evidenza che nel 50-60% dei pazienti con sindrome coronarica acuta erano presenti i segni sierologici di un'inflammatione sistemica (aumento di concentrazione della proteina C reattiva [PCR]), che invece erano assenti nei soggetti con angina stabile³. Queste osservazioni consentono di formulare uno schema patogenetico delle sindromi coronariche acute, al centro del quale si trova la via finale comune rappresentata dal trombo arterioso (Figura 1). Alla formazione del trombo si può giungere attraverso vari meccanismi. Uno di essi, come si è detto, è lo spasmo coronarico: in questo caso, la trombosi è secondaria alla stasi ematica che fa seguito alla riduzione del lume vascolare. Tuttavia, le cause che determinano l'iperreattività della muscolatura liscia coronarica, responsabile della contrazione, non sono conosciute. Il secondo meccanismo è rappresentato dall'inflammatione, che è in grado di innescare la formazione del trombo con diverse modalità: via delle metalloproteinasi, fissurazione della placca aterosclerotica, attivazione endoteliale e vasocostrizione. Vi è poi un terzo gruppo di pazienti, che comprende circa il 30-40% dei casi, in cui non sono presenti i segni di un'inflammatione sistemica e in cui le ragioni che portano alla trombosi coronarica non sono ancora note.

Il meccanismo predominante alla base dell'ostruzione coronarica sembra dunque l'inflammatione. Ma cosa determina una reazione flogistica di intensità sufficiente ad attivare la cascata coagulativa responsabile della trombosi? Tra gli elementi cellu-

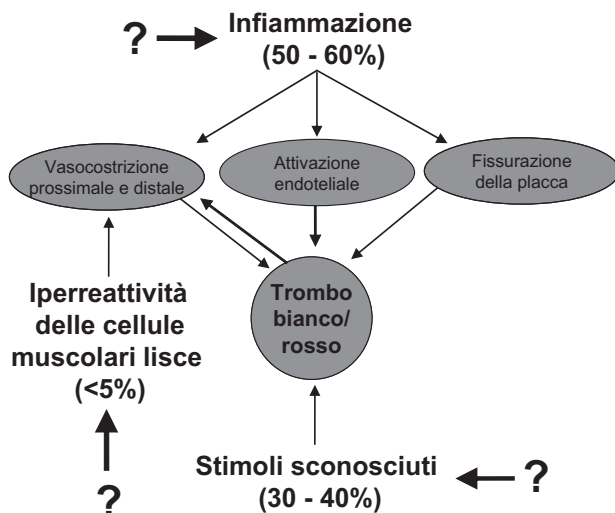


Figura 1. Schema patogenetico delle sindromi coronariche acute.

lari coinvolti nella brusca transizione dalla stabilità all'instabilità vi sono certamente le cellule endoteliali, i macrofagi, i leucociti polimorfonucleati e le cellule muscolari lisce. Tuttavia questi tipi cellulari, pur essendo validi effettori dotati di proprietà specifiche, non possiedono caratteristiche biologiche tali da giustificare la repentinità con cui si verificano i fenomeni connessi con una sindrome coronarica acuta. Con tutta probabilità, il ruolo fondamentale in questo contesto viene svolto dai linfociti, e in particolare dai linfociti T helper di tipo 1 (Th1). Queste cellule, infatti, esposte a uno stimolo antigenico adeguato, vanno incontro a un'espansione clonale sufficientemente rapida da essere compatibile con le manifestazioni cliniche improvvise dell'instabilità coronarica. Inoltre, esse secernono una serie di citochine proinfiammatorie (interleuchina-1, interferone- γ , fattore di necrosi tumorale, ecc.) che stimolano le

altre componenti cellulari della flogosi, le quali a loro volta sintetizzano numerosi mediatori (fattore tissutale, metalloproteine della matrice, interleuchine, ecc.) il cui effetto finale è la destabilizzazione della placca aterosclerotica (Figura 2). Successivamente, una volta esauritasi la fase acuta, entrerebbero in gioco i linfociti T helper di tipo 2 (Th2), i quali secernono citochine antinfiammatorie (interleuchina-10, interleuchina-4) che spengono progressivamente il processo flogistico. Anche questo secondo fenomeno sarebbe compatibile con l'andamento temporale delle manifestazioni cliniche, poiché l'intervento delle cellule Th2 può richiedere anche alcune settimane o alcuni mesi: fino a quel momento, il paziente manterrebbe uno stato di instabilità persistente che lo espone al rischio di nuovi episodi anginosi o di recidive infartuali, come effettivamente si osserva nel pattern di tipo 2.

Negli ultimi anni, le evidenze a sostegno del ruolo centrale svolto dai linfociti stanno diventando sempre più numerose. Dopo la segnalazione iniziale di Neri Serneri et al.⁴, che nel 1997 dimostrarono per la prima volta che nel sangue circolante di pazienti instabili la prevalenza dei linfociti attivati era più elevata rispetto a quella che si osservava in pazienti stabili, le ricerche in questo campo si sono moltiplicate. In uno studio autopsico pubblicato circa 2 anni fa su *Circulation*, nel quale è stata utilizzata la colorazione immunoistochimica per gli antigeni DR e CD3 per identificare le cellule T attivate nel tessuto miocardico di pazienti deceduti per infarto, sono stati rinvenuti linfociti attivati anche in regioni miocardiche del tutto normali, distanti dalla lesione che aveva causato l'exitus⁵. Questo reperto, riscontrato in circa metà dei pazienti, suggerisce che in una percentuale considerevole di soggetti infartuati l'infiammazione diffusa mediata dai linfociti T abbia un ruolo importante nel determinare l'instabilità coronarica. In uno studio ancora più recente, durante il qua-

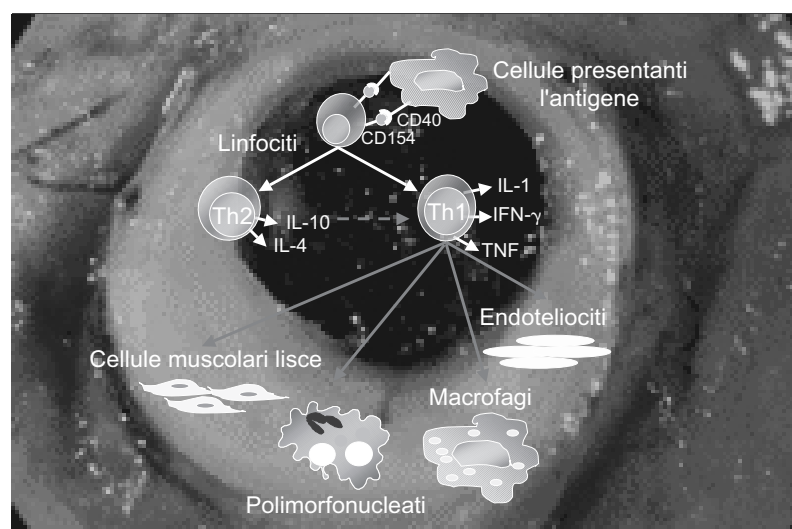


Figura 2. Attivazione linfocitaria e stimolazione delle cellule dell'infiammazione. IFN = interferone; IL = interleuchina; TNF = fattore di necrosi tumorale; Th1 = linfociti T helper di tipo 1; Th2 = linfociti T helper di tipo 2.

le 120 pazienti sono stati seguiti per 4 anni, è stata esaminata la presenza nel sangue periferico delle cellule T CD4⁺CD28^{null}, una sottopopolazione linfocitaria la cui prevalenza aumenta durante gli stati di stimolazione antigenica persistente (Liuzzo G., dati non pubblicati). Nei pazienti che avevano avuto un solo episodio di instabilità (pattern di tipo 1), la percentuale dei linfociti CD4⁺CD28^{null} è risultata bassa; viceversa, nei pazienti in cui l'episodio coronarico si è ripetuto, e ancor più in quelli che mostravano un'instabilità persistente con elevata incidenza di recidive ischemiche (pattern di tipo 2), la percentuale di queste cellule è apparsa molto più elevata. In altri termini, man mano che i pazienti si avvicinano a un pattern di tipo 2, aumentano chiaramente le probabilità di trovarsi in presenza di una stimolazione antigenica protratta. Pertanto, questo aumento non solo confermerebbe l'importanza dell'attivazione linfocitaria per la genesi dell'instabilità coronarica, ma in determinate circostanze potrebbe assumere anche una valenza prognostica.

Assumendo dunque che le cellule T svolgano un ruolo di primo piano nel produrre l'instabilità (almeno in una notevole percentuale di pazienti), rimane il problema di stabilire quale sia lo stimolo antigenico che mantiene i linfociti nel loro stato di attivazione. Alcune evidenze suggeriscono che questo stimolo – come era già stato proposto in passato, senza tuttavia approfondire adeguatamente le indagini – possa essere di origine infettiva. In uno studio condotto su campioni di aterectomia coronarica prelevati da pazienti stabili e da pazienti instabili, è stato misurato il numero di copie del DNA di *Chlamydia pneumoniae* presenti all'interno delle lesioni aterosclerotiche (Liuzzo G., dati non pubblicati). La *Chlamydia* è stata rinvenuta nel 30% dei soggetti instabili, ma non è stata identificata nelle placche dei soggetti stabili; il numero di copie presenti in ogni singolo paziente instabile con positività per *Chlamydia* è risultato estremamente variabile (da meno di 1000 a circa 6000). Tuttavia, l'aspetto interessante è rappresentato dal fatto che tutti i pazienti nelle cui placche è stato identificato il DNA di *Chlamydia* avevano

anche anticorpi anti-*Chlamydia* della classe IgA, che normalmente vengono espressi durante la fase attiva della malattia. Questi anticorpi, al contrario, erano presenti in appena il 10% dei soggetti instabili nelle cui lesioni la *Chlamydia* era assente (Figura 3). Questi dati indicano che la presenza concomitante di un antigene all'interno della placca e di una risposta immunitaria rivolta contro tale antigene possa essere in qualche modo correlata con l'instabilità coronarica. In maniera analoga, nel 2002 è stato pubblicato uno studio che ha dimostrato l'esistenza di un fenomeno di mimesi tra l'antigene CagA dell'*Helicobacter pylori* (Hp) e un antigene simile localizzato all'interno della placca aterosclerotica⁶. Questa molecola somigliante all'antigene CagA è identificabile in tutte le placche ateromatose, quindi la sua presenza non spiega di per sé il fenomeno dell'instabilità. Tuttavia, recentemente è stata valutata la possibilità che tale mimesi antigenica, se associata a un aumento del titolo anticorpale anti-CagA, possa essere correlata con l'insorgenza di una sindrome coronarica acuta. A questo scopo sono stati misurati i titoli anticorpali anti-Hp e anti-CagA in pazienti stabili, in pazienti instabili e in soggetti di controllo (Franceschi F., dati non pubblicati). Il titolo degli anticorpi anti-Hp è risultato pressoché sovrapponibile nelle tre popolazioni, mentre i livelli anticorpali anti-CagA sono apparsi significativamente più elevati nei pazienti instabili (Figura 4), suggerendo anche in questo caso che la combinazione di un antigene all'interno della placca e di una vivace risposta anticorpale sistemica contro di esso possa avere un ruolo cruciale nel determinare l'instabilità. Gli agenti infettivi potenzialmente coinvolti in questi meccanismi sono numerosi e la loro eterogeneità potrebbe spiegare perché, durante gli studi clinici condotti in passato per analizzare questo aspetto, le terapie antibiotiche somministrate ai pazienti non abbiano sortito gli effetti sperati. In ogni caso, ciò che emerge da queste ricerche è che esiste un contesto di natura flogistica e immunitaria – rappresentato dall'infiammazione sistemica, dall'attivazione linfocitaria e dalla presenza di antigeni intralesionali e di una risposta immune contro

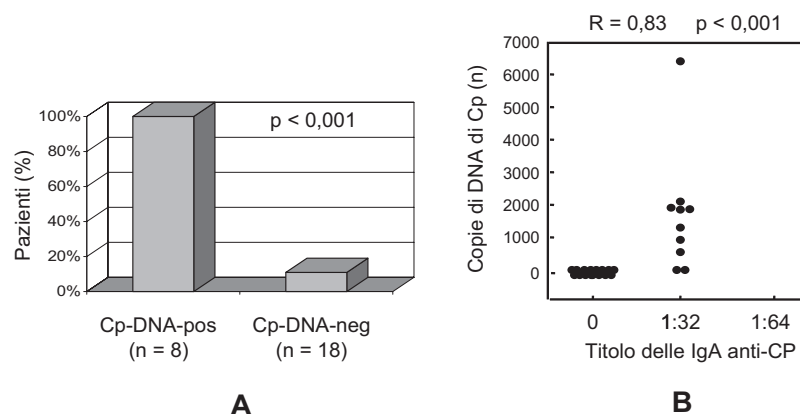


Figura 3. Seropositività per le IgA anti-*Chlamydia pneumoniae* (Cp) in pazienti con (Cp-DNA-pos) o senza (Cp-DNA-neg) DNA di *Chlamydia* nei campioni di aterectomia (A). Numero di copie del DNA di *Chlamydia* in funzione del titolo anticorpale anti-Cp (B).

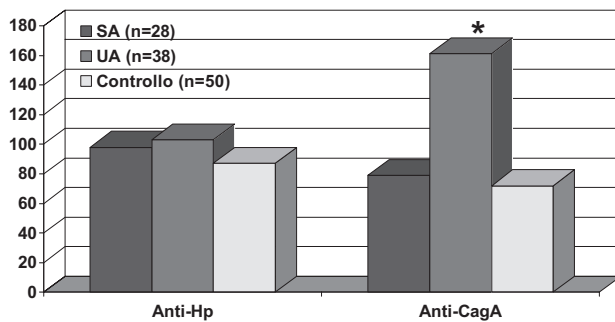


Figura 4. Titoli anticorpali anti-*Helicobacter pylori* (Hp) (a sinistra) e anti-CagA (a destra) in pazienti con angina stabile (SA) o angina instabile (UA) e in soggetti di controllo. * $p < 0.01$ vs controlli e angina stabile. Da Franceschi F., dati non pubblicati.

di essi – che sembra contribuire concretamente all’instaurarsi dell’instabilità in una notevole percentuale di pazienti con sindrome coronarica acuta.

Per cercare di comprendere cosa avviene nel 30-40% di pazienti instabili in cui non vi è evidenza di spasmo coronarico e non si rinvenivano i segni di un’inflammatione sistemica, sono stati ipotizzati diversi meccanismi. Per esempio, si è pensato che questi soggetti potessero avere una vasomotilità particolarmente vivace, non correlata a processi flogistici; tuttavia, uno studio pubblicato qualche anno fa ha dimostrato che la reattività coronarica alla nitroglicerina e al *cold pressor test* era più elevata nei pazienti instabili con aumento delle concentrazioni di PCR, rispetto a quelli senza segni di inflammatione⁷. In uno studio più recente sono stati confrontati due gruppi di pazienti affetti da angina instabile, uno con aumento della PCR e l’altro con concentrazioni di PCR normali, per verificare se vi fossero differenze in termini di gravità ed estensione dell’aterosclerosi o in termini di propensione alla formazione dei trombi (Niccoli G., dati non pubblicati). Nondimeno, le due popolazioni sono risultate identiche dal punto vista del numero di vasi coronarici aterosclerotici, del numero di stenosi/occlusioni e dell’indice di estensione della malattia. Inoltre, la tendenza all’attivazione episodica della trombina e della plasmina risultava significativamente più elevata nei soggetti con concen-

trazioni di PCR aumentate, rispetto ai soggetti senza inflammatione sistemica. Pertanto, il problema dell’instabilità in questa popolazione senza spasmo né flogosi rimane ancora aperto.

In conclusione, i dati attualmente disponibili permettono di delineare una classificazione patogenetica dell’instabilità coronarica, che può essere dovuta a uno spasmo arterioso, a un’inflammatione diffusa delle coronarie e del miocardio o a stimoli ischemizzanti di natura non infiammatoria. Le cause dello spasmo e dell’instabilità non associata alla flogosi sono ancora in massima parte sconosciute. Viceversa, le cause dell’inflammatione che si accompagna alle sindromi coronariche acute sono certamente molteplici, ma cominciano ad emergere indizi concreti riguardo al fatto che l’attivazione linfocitaria – innescata verosimilmente da antigeni presenti all’interno della placca e potenzialmente correlati a fattori infettivi – vi possa svolgere un ruolo preminente.

Bibliografia

1. Maseri A. The transition from stable to unstable coronary artery disease: a key research target. *Ital Heart J* 2003; 4: 345-6.
2. Maseri A, Chierchia S. Coronary artery spasm: demonstration, definition, diagnosis, and consequences. *Prog Cardiovasc Dis* 1982; 25: 169-92.
3. Liuzzo G, Biasucci LM, Gallimore JR, et al. The prognostic value of C-reactive protein and serum amyloid A protein in severe unstable angina. *N Engl J Med* 1994; 331: 417-24.
4. Neri Serneri GG, Prisco D, Martini F, et al. Acute T-cell activation is detectable in unstable angina. *Circulation* 1997; 95: 1806-12.
5. Abbate A, Bonanno E, Mauriello A, et al. Widespread myocardial inflammation and infarct-related artery patency. *Circulation* 2004; 110: 46-50.
6. Franceschi F, Sepulveda AR, Gasbarrini A, et al. Cross-reactivity of anti-CagA antibodies with vascular wall antigens: possible pathogenic link between *Helicobacter pylori* infection and atherosclerosis. *Circulation* 2002; 106: 430-4.
7. Tomai F, Crea F, Gaspardone A, et al. Unstable angina and elevated C-reactive protein levels predict enhanced vasoreactivity of the culprit lesion. *Circulation* 2001; 104: 1471-6.