

L'imaging dell'aterosclerosi

Gianni Casella¹, Francesco Prati^{2,3}, Volker Klaus⁴, Gloria Coutsoumbas¹, Giuseppe Di Pasquale¹

¹U.O. di Cardiologia, Ospedale Maggiore, Bologna, ²Cardiologia Interventistica, Ospedale San Giovanni, Roma, ³Centro per la Lotta contro l'Infarto, Fondazione Onlus, Roma, ⁴Kardiologie, Medizinische Poliklinik-Innenstadt, Ludwig-Maximilians Universitaet, Monaco, Germania

Key words:

Atherosclerosis; Imaging;
Intravascular ultrasound;
Vulnerable plaque.

Atherosclerosis is a chronic disease potentially involving the whole arterial system that causes a spectrum of clinical manifestations ranging from acute myocardial infarction to stable angina or stroke. The continuous accumulation of lipids, fibrous and inflammatory elements in the arterial wall leads to progressive lumen narrowing with subsequent ischemia. Acute coronary syndromes (unstable angina, acute myocardial infarction) have a more complex and dynamic pathogenesis with coronary plaque rupture and thrombosis as the final common pathway. As only some plaques lead to clinical events whereas many others remain asymptomatic life-long, different imaging modalities have been applied to define the atherosclerotic burden and/or the anatomical characteristics of unstable or vulnerable lesions. Carotid ultrasound, multislice computed tomography (MSCT) or nuclear magnetic resonance (NMR) have been applied to assess the atherosclerotic burden in asymptomatic subjects, while coronary angiography has been mainly used to assess unstable plaques at the time of coronary events. Today intravascular ultrasound (IVUS) offers qualitative details on plaque composition, like hard and soft components, that are helpful to assess unstable lesions, but other important details (lipid pool areas or fibrous cap thickness, ulcerations, thrombotic apposition or erosion) are either below the resolution of IVUS or not easily visualized. In the last years novel techniques have been developed to overcome these limitations. Optical coherence tomography and the combination of anatomical and biological imaging using hybrid techniques (like virtual histology or the combination of positron emission tomography and MSCT or NMR) appear to be particularly attractive. These approaches will likely provide new insights into the pathophysiology of acute coronary events and into the effects of aggressive preventive therapies.

(G Ital Cardiol 2009; 10 (11-12 Suppl 3): 4S-12S)

© 2009 AIM Publishing Srl

Per la corrispondenza:

Dr. Gianni Casella

U.O. di Cardiologia
Ospedale Maggiore
Azienda USL di Bologna
Largo B. Nigrisoli, 2
40133 Bologna

E-mail:

gianni.casella@alice.it

Introduzione

L'aterosclerosi è una malattia subclinica per molti anni, ma che può causare gravi eventi clinici improvvisi, come l'infarto o l'ictus¹. La possibilità di individuare i soggetti con lesioni aterosclerotiche importanti già in una fase preclinica e addirittura quella di scoprire alterazioni vascolari precoci in grado di predire la progressione o l'instabilizzazione della malattia, ha portato all'utilizzo di diverse tecniche diagnostiche²⁻⁴. L'ecografia carotidea è stata la prima tecnica utilizzata per individuare nei soggetti asintomatici una patologia critica subclinica o alterazioni molto precoci, quali un anomalo ispessimento delle tonache intima e media⁵. Negli anni queste tecniche più semplici sono state affiancate da altre metodiche più complesse come la tomografia computerizzata multistrato (MSCT), la risonanza magnetica (RM) o altre valutazioni invasive [angiografia, ecografia intracoronarica (IVUS), tomografia a coerenza ottica (OCT)] per cogliere anche le più fini caratteristiche delle placche aterosclerotiche e cercare di valutare in modo più preciso il rischio di progressione o instabilizzazione⁶. Un'analisi critica di queste diverse metodiche diagnostiche è opportuna; si tratta di tec-

niche utili per individuare i pazienti con elevato carico aterosclerotico o di strumenti volti a individuare le placche a maggior rischio di rottura e quindi causa di eventi (placche vulnerabili). Nei prossimi paragrafi saranno discusse brevemente queste diverse tecniche con particolare attenzione a quelle più adatte allo studio della placca vulnerabile.

La valutazione diagnostica del carico aterosclerotico

Lo *screening* cardiovascolare più efficiente si basa sulla valutazione dei fattori di rischio tradizionali e sulla ricerca di nuovi biomarcatori^{7,8}. Molte volte questa stratificazione clinica e laboratoristica è affiancata da tecniche di imaging non invasive come l'ecografia vascolare, la tomografia computerizzata a fascio di elettroni (EBCT), la MSCT o altri test funzionali che hanno lo scopo di individuare i pazienti con un carico aterosclerotico elevato (o con una malattia critica, subclinica)^{3,4,7}. Nonostante queste indagini non mostrino con precisione quale placca sarà responsabile di un evento, il loro valore non è limitato. L'aterosclerosi è, di fatto, una patologia sistemica nella

quale l'obiettivo più importante, almeno nelle forme sub-cliniche, non è tanto individuare la lesione vulnerabile, quanto piuttosto il paziente a rischio di eventi futuri per attuare poi la strategia preventiva più efficace^{3,9,10}.

L'ecografia carotidea è particolarmente utile nell'identificare le alterazioni vascolari più precoci, quali l'aumento dello spessore delle tonache intima-media (IMT) o la presenza di stenosi critiche o subcritiche silenti nei soggetti asintomatici^{5,7}. Numerosi studi hanno confermato l'elevato potere predittivo positivo dell'ecografia carotidea^{5,7}. L'aumento dell'IMT è strettamente correlato all'ipertensione e ad altri fattori di rischio (età, sesso, fumo, dislipidemia, diabete, obesità)^{5,7}. Alcuni importanti studi prospettici (Figura 1) hanno dimostrato una stretta relazione tra l'incremento dell'IMT carotideo e la comparsa di eventi cerebro- e cardiovascolari, soprattutto nei soggetti ipertesi¹¹⁻¹³. Per questo motivo le linee guida sull'ipertensione e sulla prevenzione cardiovascolare hanno considerato la misurazione dell'IMT come parametro importante per valutare la presenza di un danno d'organo e migliorare la stratificazione del rischio⁷. Il valore soglia dell'IMT è stato identificato <0.9 mm, limite oltre il quale si definisce patologico⁵. Questa semplice tecnica ecografica può essere oggi affiancata dall'EBCT, dalla MSCT e dalla RM che possono meglio valutare le caratteristiche della parete vasale e lo spessore del carico aterosclerotico⁶. Purtroppo i noti problemi proteximetrici, logistici od economici, limitano ancora l'uso di queste tecniche per lo *screening* di massa dell'aterosclerosi.

Lo studio della placca vulnerabile

Si conoscono poco i processi fisiopatologici che rendono una lesione coronarica instabile^{3,9,10}. Gli studi più recenti hanno attribuito un ruolo importante all'accumulo di lipidi nella parete vasale, ma questo non descrive esattamente quale lesione ricca di lipidi si complicherà e causerà un evento^{3,9}. Nella complessa patogenesi delle sindromi coronariche acute (SCA) non siamo ancora in grado di valutare con precisione il rischio aggiuntivo legato all'infiammazione, all'erosione o all'emorragia della placca stessa^{3,9,14,15}. La progressione dell'aterosclerosi è purtroppo molto complessa e si associa, per un meccanismo di apoptosi o di ne-

croci, alla morte di cellule endoteliali, *foam cells*, e cellule muscolari lisce¹. Questo processo forma il *core* necrotico ed accresce il *pool* lipidico, elemento chiave per la vulnerabilità della placca^{16,17}. Col tempo si formano depositi di calcio e nelle fasi avanzate spesso compaiono un'intensa vascolarizzazione della placca e una neoangiogenesi, fenomeni favorevoli all'infiammazione e la crescita della placca^{9,18}. Sappiamo che il meccanismo più frequente di trombosi coronarica consiste nella rottura della capsula fibrosa con esposizione del *core* lipidico al lume vasale¹. Questa rottura è più facile quando lo spessore della capsula fibrosa è <60-70 μ perché l'assottigliamento aumenta lo stress circonferenziale e ne favorisce la rottura⁹. Infatti, la rottura della placca spesso avviene sulla spalla della capsula fibrosa o alla giunzione tra la placca e la parete vasale sana, punti in cui lo spessore della capsula fibrosa è minimo^{19,20}. Sappiamo poi che le dimensioni e la composizione del *core* lipidico condizionano la rottura della placca; infatti le placche aterosclerotiche composte per almeno il 40% da tessuto lipidico sono a maggior rischio^{21,22} (Figura 2). Nonostante questi concetti siano sufficientemente definiti, nel 24% dei pazienti la trombosi coronarica può essere causata dall'erosione della placca o da altri meccanismi meno noti⁹. Questa genesi è più frequente tra i diabetici e nel sesso femminile⁹. Ne segue che l'aterosclerosi rappresenta un processo dinamico, con frequenti episodi di denudazione endoteliale o rottura di placca, e successive guarigioni spontanee alle quali si intercalano raramente rotture e trombosi clinicamente evidenti^{1,14,15}.

Le tecniche di imaging nello studio delle placche coronariche

Nonostante il desiderio di ogni clinico sia poter individuare con precisione quale paziente o meglio quale lesione un giorno si instabilizzerà, questo sforzo rappresenta nel migliore dei casi una sorta di ricerca del Santo Graal. Abbiamo visto infatti che l'infiammazione ha un ruolo centrale nella vulnerabilità della placca ed abbiamo notato una spiccata relazione tra indici infiammatori ed eventi^{14,15}. Purtroppo i biomarcatori non individuano la sede anatomica della lesione vulnerabile e questo è un problema vi-

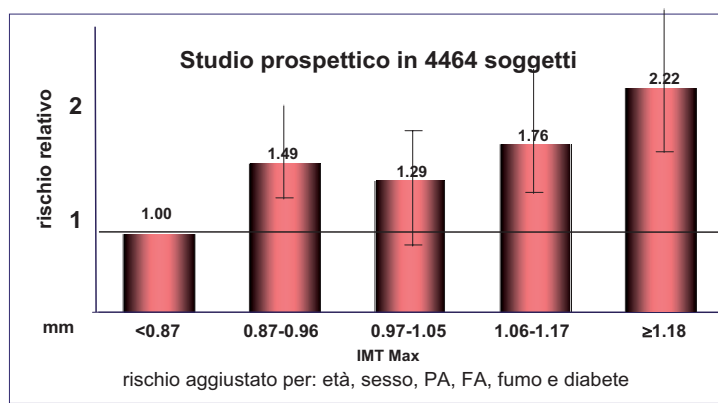


Figura 1. Rischio di infarto o ictus in relazione allo spessore intima-media (IMT) delle arterie carotidi comuni. FA = fibrillazione atriale; PA = pressione arteriosa. Da O'Leary et al.¹¹, modificata.

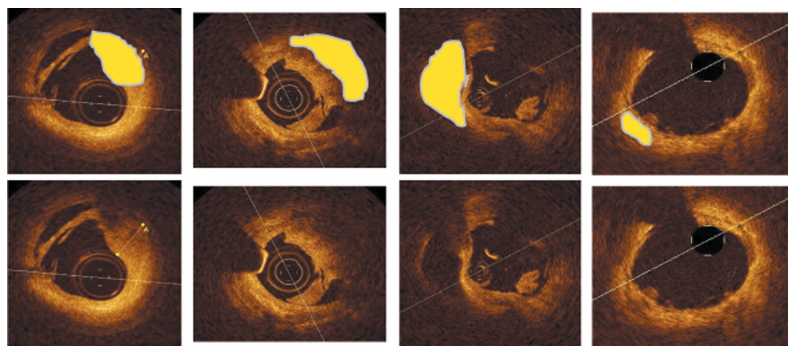


Figura 2. Pool lipidici identificati con tomografia a coerenza ottica nelle lesioni di soggetti con sindrome coronarica acuta.

sto che nelle coronarie l'occlusione spesso complica improvvisamente placche prima non critiche^{2,3}. Ne consegue che il rischio di rottura è determinato dalle caratteristiche biologiche della placca e non dall'entità della stenosi²³. Se questo è il razionale, la tecnica di imaging ideale dovrebbe essere così precisa da evidenziare tutti gli elementi strutturali e biologici che possono determinare la rottura della placca e quindi l'evento coronarico^{1,3,9}. Fino ad oggi l'angiografia è stata la tecnica di riferimento per lo studio della malattia coronarica, nonostante si limiti alla semplice valutazione del lume vasale, senza fornire informazioni sulla parete o sulla placca aterosclerotica²³. Per questo motivo negli ultimi anni è stata integrata da tecniche quali l'IVUS, le altre metodiche IVUS-derivate (istologia virtuale e palpografia), l'OCT e l'angioscopia, ognuna delle quali ha specifiche peculiarità^{24,25}. L'IVUS studia le parti superficiali e profonde della placca aterosclerotica (Figura 3), l'angioscopia invece la superficie delle lesioni e le formazioni trombotiche che le complicano²³. L'OCT, invece, è una tecnica che utilizza la luce ad infrarossi per generare immagini ad alta risoluzione dello strato superficiale dei vasi e della placca^{25,26}. Queste caratteristiche consentono una risoluzione "cellulare", così raffinata da poter valutare nel modo più accurato le placche coronariche ed i meccanismi fisiopatologici della loro instabilizzazione (Figura 4).

Lo studio delle lesioni responsabili nei soggetti con sindrome coronarica acuta

In genere si ritiene che le SCA siano dovute alla rottura di una singola placca; nella pratica clinica identifichiamo la lesione responsabile correlando le alterazioni dell'ECG con le immagini della coronarografia, dove si nota una stenosi

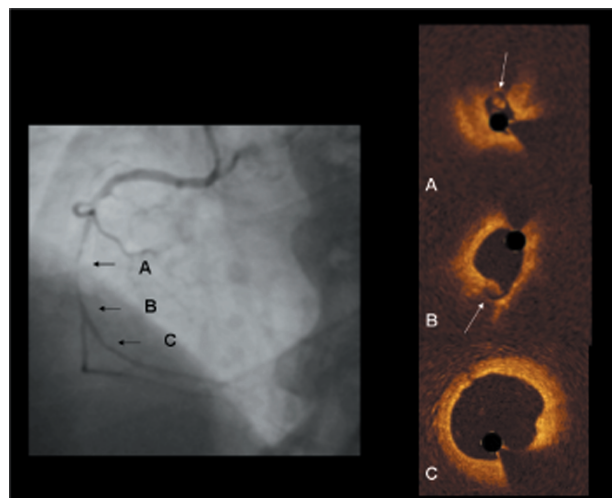


Figura 4. La coronarografia a sinistra mostra una malattia diffusa della coronaria destra in un paziente di 65 anni con sindrome coronarica acuta. La tomografia a coerenza ottica rivela, a livello del punto con massimo restringimento (A), una stenosi subocclusiva dell'arteria complicata da un trombo endoluminale. Più sotto (B) si osserva una stenosi severa con ulcerazione di placca. L'immagine C si riferisce al segmento di riferimento distale.

con contorni molto irregolari e/o disomogenea²⁷⁻²⁹. Tuttavia spesso le lesioni complicate non sono isolate, ma coesistono con altre in distretti diversi dell'albero coronarico³⁰. Kerensky et al.³¹ per primi hanno dimostrato che l'identificazione angiografica della lesione responsabile non è semplice. Solo nel 49% dei pazienti con SCA vi è un'unica lesio-

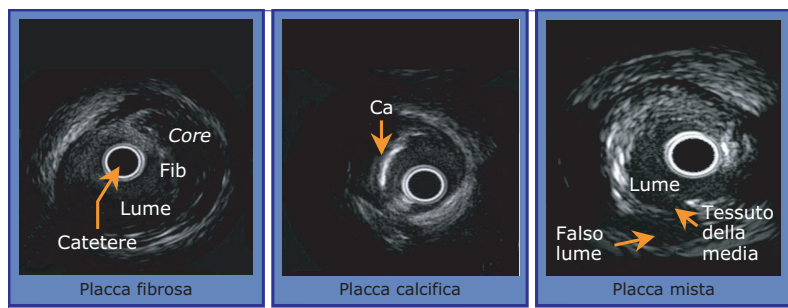


Figura 3. Imaging della placca coronarica con ecografia intracoronarica.

ne responsabile. In molti altri non è identificabile e nel 14% dei casi possiamo trovare più di una lesione instabile³¹. Goldstein et al.³⁰ hanno aggiunto che in quel 40% di casi dove sono presenti più placche complicate, il rischio di eventi futuri è molto più alto (19 vs 2.6% nei pazienti con una sola lesione instabilizzata; $p < 0.001$). È però interessante notare che il nuovo evento coronarico in più del 50% dei casi è dovuto a lesioni prima non complicate³⁰. Queste osservazioni sono state integrate dalla valutazione con IVUS. Hong et al.³², studiando con l'IVUS 122 pazienti con infarto miocardico acuto e 113 con angina stabile, hanno individuato segni di rottura di placca nella lesione responsabile nel 66% dei pazienti con infarto miocardico acuto, ma solo nel 27% delle lesioni nell'angina stabile. Altre rotture di placca nei tratti ritenuti non responsabili si sono verificate nel 17% dei pazienti con infarto e solo nel 5% dei soggetti con angina stabile³². Infine vi erano rotture multiple di placca nel 20% dei pazienti con infarto miocardico acuto e solo nel 6% dei soggetti con angina³². La tesi che ipotizza la presenza di più placche rotte nell'albero coronarico di soggetti con SCA è stata studiata sempre con l'IVUS da Rioufol et al.³³, i quali hanno analizzato i tre rami coronarici principali di 24 pazienti trattati con angioplastica. La valutazione IVUS di tutti i rami ha rilevato segni di rottura nel 37.5% delle lesioni responsabili. Sorprendentemente è stata osservata nel 79% dei casi almeno un'altra placca con segni di rottura in una sede non ritenuta responsabile, spesso in un vaso diverso da quello causa della SCA³³. Non è facile capire come mai solo alcune placche morfologicamente instabili causino eventi mentre molte altre rimangano quiescenti. Per rispondere a questo, Fujii et al.³⁴ hanno impiegato l'IVUS per studiare le placche con segni di rottura in diverse sindromi cliniche. Complessivamente hanno analizzato 80 placche rotte in 84 pazienti: 35 lesioni responsabili e 19 non responsabili in pazienti con SCA e 26 lesioni in pazienti stabili. Nello studio, le lesioni responsabili di eventi presentavano un lume minore, un *plaque burden* ed un indice di rimodellamento maggiore, spesso segni di trombosi³⁴. Kotani et al.³⁵ hanno aggiunto che le lesioni responsabili sono più lunghe, spesso ipoecogene, con un bordo di placca ampio e spesso, con trombosi (Figura 5).

Lo studio delle lesioni vulnerabili a rischio di nuovi eventi

Se è molto interessante capire le caratteristiche delle placche aterosclerotiche al momento dell'instabilizzazione clinica, ben più stimolante sarebbe poter intuire quali caratteristiche possono far prevedere l'instabilizzazione di una particolare placca nei soggetti asintomatici. Purtroppo la maggior parte degli eventi ischemici è causata dall'instabilizzazione di lesioni coronariche non critiche prima dell'evento. Kaski et al.³⁶, studiando 161 pazienti con angina stabile da indirizzare ad angioplastica, hanno documentato che le stenosi coronariche critiche progrediscono come quelle non critiche (9 vs 8%), ma evolvono più facilmente verso l'occlusione silente (83 vs 40%). Questo riduce l'utilità della coronarografia per predire l'evoluzione delle lesioni coronariche ed il rischio di eventi correlato. Nonostante questo, prima Ambrose et al.^{27,28} negli anni '80, poi Chester et al.²⁹ hanno confrontato le immagini angiografiche con il rischio di sviluppare una SCA ed hanno dimostrato una progressione più rapida nelle stenosi complesse,

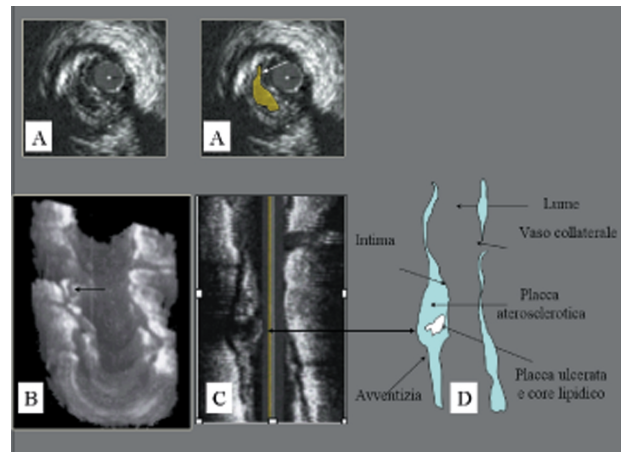


Figura 5. Studio con ecografia intracoronarica di una stenosi subocclusiva del ramo discendente anteriore di un paziente di 58 anni con sindrome coronarica acuta. L'ecografia intracoronarica bidimensionale (A) mostra una placca aterosclerotica con grande core lipidico superficiale (in giallo) e segni di rottura (freccia). Nel pannello B la ricostruzione tridimensionale mostra con maggiore chiarezza la rottura della placca, apprezzabile anche nella rappresentazione longitudinale (C), schematizzata nel pannello D.

con bordi irregolari o segni di trombosi (progressione nell'11% dei casi rispetto all'1.5% delle lesioni semplici). Di recente l'angiografia è stata sostituita dall'IVUS, dall'istologia virtuale o dall'angioscopia per studiare gli aspetti morfologici predittivi di vulnerabilità²⁴. L'IVUS ha documentato che un ampio bordo di placca o una spiccata componente lipidica sono strettamente correlati alla vulnerabilità della placca, perché, facilitando l'ulcerazione e la successiva trombosi, favoriscono l'insorgenza di una SCA³⁷. Il rimodellamento positivo è un altro elemento predittivo, anche se con minor peso³⁸. Varnava et al.³⁹ hanno condotto uno studio istologico su 88 soggetti deceduti per morte improvvisa ed hanno dimostrato una chiara associazione tra rimodellamento positivo, elevato numero di macrofagi e dimensioni del core lipidico. In altri termini il rimodellamento si associa a due elementi: la presenza di un abbondante pool lipidico e l'infiammazione, che rendono la placca aterosclerotica più vulnerabile (Tabella 1).

Utilizzando l'angioscopia in soggetti con recente infarto, le placche a maggior rischio di rottura appaiono gialle, traslucide e con segni di fissurazione⁴⁰. È probabile che il colore giallo sia dovuto alla presenza di formazioni lipidiche e che l'aspetto traslucido sia causato dalla pre-

Tabella 1. Criteri di vulnerabilità della placca.

Maggiori
Infiammazione
Capsula fibrosa sottile con ampio core lipidico
Alterazione endoteliale
Segni di fissurazione/rottura della placca aterosclerotica
Stenosi di grado importante
Minori
Calcificazioni superficiali
Placche di color giallo all'angioscopia, emorragia intraplaacca
Disfunzione endoteliale
Rimodellamento positivo

senza di una sottile capsula fibrosa⁴⁰. La potenzialità dell'angioscopia nell'identificare la placca aterosclerotica a rischio di rottura è stata valutata prospetticamente in 552 pazienti giapponesi seguiti per più di 7 anni nei quali è stato calcolato il numero di placche gialle, a rischio di rottura, in un determinato ramo coronarico⁴¹. In questi pazienti l'incidenza di SCA nel follow-up è stata del 7.1%⁴¹. Tra i soggetti con eventi vi era una netta prevalenza di placche gialle (3.1 vs 2.2%; p = 0.008). Inoltre il rischio di eventi cardiaci era proporzionale al numero di placche gialle rilevate: dal 4.1% nei pazienti con <2 placche gialle al 15.6% per i soggetti con >5 placche gialle (p <0.02)⁴¹. Questi studi sono stati integrati da altri, quali l'IBIS⁴², che hanno evidenziato l'utilità di tecniche diverse, complementari, per la valutazione della placca. Di recente lo studio multicentrico PROSPECT (Stone G., dati non pubblicati) ha valutato il ruolo dell'angiografia, dell'istologia virtuale, della palpografia e della MSCT, integrate con alcuni marcatori biologici, per definire la vulnerabilità di placca (Figura 6). Lo studio ha arruolato 700 pazienti con SCA, sottoposti ad angioplastica durante il ricovero, dimessi con terapia medica ottimale e poi seguiti per quasi 5 anni. Durante il follow-up il 20.4% dei pazienti ha avuto un evento cardiaco maggiore, nel 12.9% dei casi in relazione alla lesione responsabile del primo evento, ma nell'11.6% dei casi in un'altra sede. Per una lesione non responsabile del primo evento il rischio di instabilizzarsi in futuro è legato alla presenza di un cappuccio fibroso sottile, di un

bordo di placca $\geq 70\%$ e di un'area minima del lume vasale $\leq 4 \text{ mm}^2$ (Figura 7).

Accanto a queste tecniche, ve ne sono altre complementari o promettenti²³. Tra queste la termografia impiega sonde intravascolari in grado di rilevare la temperatura della parete arteriosa e delle placche aterosclerotiche. La placca con segni di infiammazione ha una temperatura più alta per l'elevato metabolismo causato dal forte consumo di glucosio ed ossigeno da parte dei macrofagi. Stefanadis et al.⁴³ hanno dimostrato che le lesioni responsabili di SCA presentano una temperatura più alta ($>0.5^\circ\text{C}$) rispetto a quelle causa di angina stabile e questa temperatura più elevata si associa a valori più alti di proteina C-reattiva, a conferma di una relazione tra infiammazione ed aumento della temperatura (Figura 8).

La RM è una metodica non invasiva la quale potrebbe individuare le differenti componenti della placca aterosclerotica studiando diversi parametri biochimici e biofisici; infatti le placche fibrose presentano un segnale aumentato, mentre quelle lipidiche e calcifiche lo hanno attenuato⁴⁴. La RM potrebbe diventare il metodo di prima scelta per studiare l'aterosclerosi coronarica in quanto è una tecnica non invasiva e priva di radiazioni ionizzanti. Purtroppo ancor oggi lo studio delle arterie coronarie è difficile; esse sono piccole, tortuose e mobili con le contrazioni cardiache e gli atti respiratori. A differenza del distretto coronarico, quello carotideo è meglio esplorabile ed in questo contesto la RM ha già avuto importanti applicazioni cliniche sostituendo l'angiografia^{44,45}. Nello studio di Hatsukami et al.⁴⁵, eseguito su 22 pazienti trattati con endoarterectomia carotidea, la RM ha distinto capsule fibrose con segni di ulcerazione da quelle intatte. Più di recente Yuan et al.⁴⁶ hanno dimostrato che nel 70% dei pazienti con rottura di placca e nel 50% di quelli con capsula fibrosa sottile vi era stato in precedenza un attacco ischemico transitorio o un ictus. Al contrario questi eventi erano presenti solo nel 9% dei casi con capsula fibrosa spessa⁴⁶.

La tomografia computerizzata ha assunto negli ultimi anni un ruolo importante nella valutazione dell'aterosclerosi e dell'anatomia coronarica con la MSCT e l'EBCT⁶. La MSCT, studiando la placca aterosclerotica e la parete vasale, offre la possibilità di una valutazione anatomica non invasiva dell'albero coronarico sempre più efficace⁶. La MSCT è stata confrontata con l'IVUS in 22 pazienti con lesioni non significative alla coronarografia⁴⁷. Negli 83 segmenti

Le lesioni appartengono a 5 tipologie principali

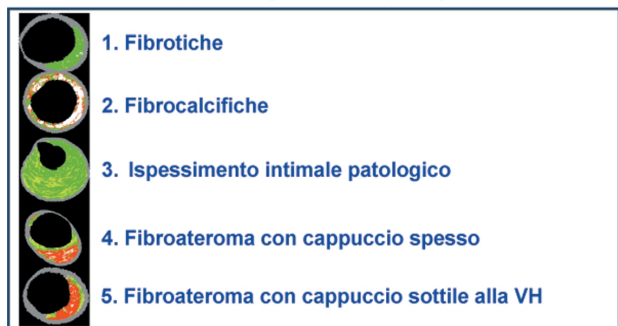


Figura 6. Caratterizzazione tissutale delle placche aterosclerotiche con istologia virtuale (VH).

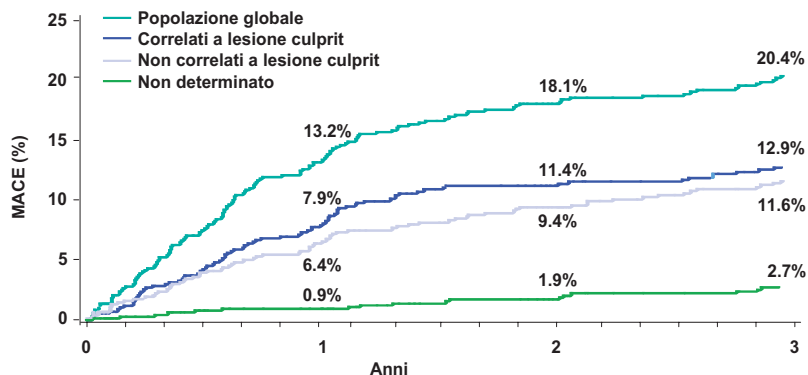


Figura 7. Risultati dello studio PROSPECT: eventi coronarici avversi maggiori (MACE).

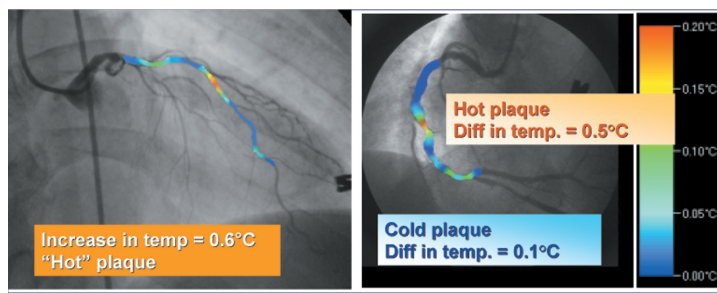


Figura 8. Imaging funzionale delle lesioni coronariche: la termografia.

analizzati con IVUS, la MSCT ha riscontrato placche aterosclerotiche con una sensibilità e specificità rispettivamente dell'82% e 88%. La sensibilità e la specificità per le placche calcifiche erano molto alte (94% per entrambe), minore per le placche non calcifiche (78% e 87%, rispettivamente)⁴⁷. Come emerge da questo studio, il limite della MSCT è la scarsa capacità di studiare le parti lipidiche della placca. L'EBCT invece ne valuta accuratamente il contenuto di calcio; dal momento che quest'ultimo correla con la presenza e l'estensione dell'aterosclerosi, l'EBCT è stata proposta come metodica di *screening* di massa⁶.

A partire dal 1990, anno in cui Agatston et al.⁴⁸ introdussero per primi il *calcium score* (CS) per quantificare il calcio nell'albero coronarico, alcuni studi hanno confermato l'esistenza di una buona correlazione fra CS ed eventi coronarici o cerebrovascolari^{49,50} (Figura 9). Nel St. Francis Heart Study, dopo 4.3 anni di follow-up è stata osservata un'elevata correlazione fra alti valori di CS ed eventi car-

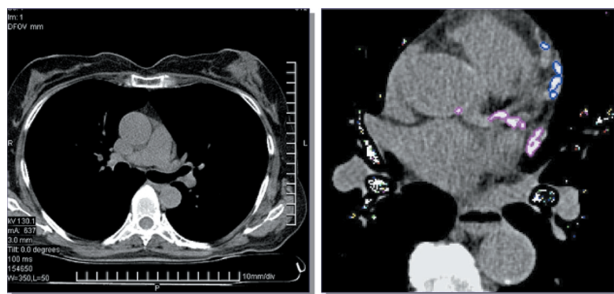


Figura 9. Valutazione del calcium score con tomografia computerizzata multistrato.

diovascolari⁵¹. Infatti i pazienti con valori di CS >100 presentavano un rischio di sviluppare eventi coronarici molto più alto di quello dei soggetti con CS <100⁵¹. In questo studio il CS si è inoltre dimostrato in grado di predire il rischio coronarico meglio ed indipendentemente dai fattori di rischio tradizionali (Framingham) e dal valore della proteina C-reattiva. Nonostante gli studi incoraggianti è difficile attribuire oggi all'EBCT una precisa collocazione nella valutazione del rischio cardiovascolare e della vulnerabilità di placca in particolare, mentre la MSCT avrà invece un ruolo più definito vista la sua capacità di quantizzare il carico aterosclerotico, definire la composizione delle placche e chiarire l'anatomia vasale (Tabella 2).

Il trattamento delle lesioni vulnerabili e la regressione delle placche con statine

Parte dell'interesse per l'uso dell'imaging nello *screening* dei soggetti asintomatici o in pazienti con aterosclerosi conclamata, nasce dal desiderio di poter poi verificare con le stesse tecniche gli effetti delle misure preventive e dei diversi trattamenti. Pochi sono per ora gli studi su questo argomento, ma già nel 2004 ne sono stati pubblicati due che hanno documentato con l'IVUS la regressione di una parte della placca aterosclerotica dopo un trattamento intensivo con ipolipemizzanti⁵² o con antipertensivi⁵³. Nel REVERSAL⁵² sono state confrontate pravastatina ed atorvastatina ad alto dosaggio in più di 500 pazienti con coronaropatia angiograficamente documentata. La pravastatina ha determinato una modesta riduzione del colesterolo LDL, accompagnata da una progressione del volume dell'ateroma. Al contrario l'atorvastatina ha causato un'importante riduzione delle LDL ed una modesta, ma tangibile riduzione del volume dell'ateroma⁵². Segno

Tabella 2. Tecniche di imaging per la placca vulnerabile.

Tecnica	Specificità	Sensibilità	Risoluzione spaziale	Penetrazione in profondità	Utilità clinica	Caratteristiche specifiche
RM	++	++	+++	++++	++	No radiazioni
MSCT	+	+	+++	++++	+++	Radiazioni
IVUS-VH	++	++	++	++	+++	Invasiva
OCT	++	+++	++++	+	++	Invasiva
Angioscopia	+	+	+	(+)	(+)	Invasiva
Termografia	+	+	+	++	(+)	Invasiva

MSCT = tomografia computerizzata multistrato; IVUS-VH = ecografia intracoronarica e istologia virtuale; OCT = tomografia a coerenza ottica; RM = risonanza magnetica.

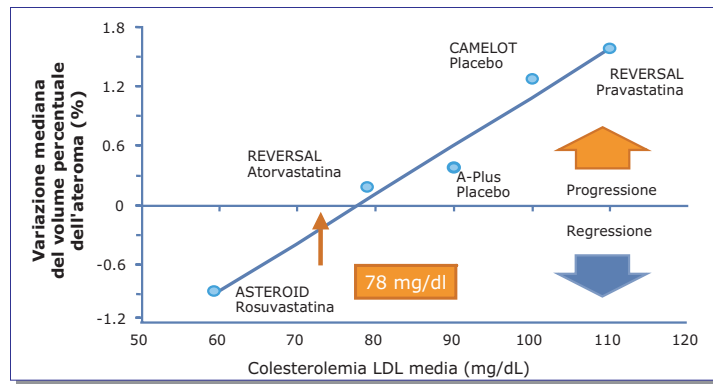


Figura 10. Relazione lineare tra la riduzione del colesterolo LDL e la regressione dell'aterosclerosi coronarica. Da Bose et al.⁵⁵, modificata.

quindi di un effetto diretto sulle dimensioni del pool lipidico e della placca. Molto interessante è stato notare che nei pazienti trattati con atorvastatina vi era una riduzione del valore della proteina C-reattiva⁵². Questo può attribuire parte del rallentamento del processo aterosclerotico alla riduzione dell'infiammazione. Risultati analoghi, anche se meno evidenti, sono stati registrati nel CAMELOT⁵³ dove sono stati confrontati due farmaci ipotensivi (amlodipina ed enalapril) con placebo in 1991 pazienti con stenosi coronarica documentata angiograficamente. In 275 di questi pazienti è stata valutata con IVUS una placca aterosclerotica non critica in una coronaria non trattata con angioplastica e poi rivalutata a distanza. Non sono state registrate differenze tra i tre trattamenti salvo una minor progressione del volume della placca nei soggetti con pressione sistolica persistentemente elevata trattati con amlodipina⁵³.

Questi risultati iniziali sono stati ampliati dallo studio ASTEROID⁵⁴, dove 507 pazienti con una lesione coronarica <50% in un vaso non responsabile della SCA sono stati esaminati con l'IVUS e rivalutati dopo 6 mesi. Tutti i pazienti sono stati trattati con alte dosi (40 mg) di rosuvastatina ed il colesterolo LDL nel corso dello studio si è ridotto del 53%, mentre quello HDL è salito del 14%. Contemporaneamente è stata osservata una riduzione del 9.1% del volume dell'ateroma. Il 63% dei pazienti ha mostrato una riduzione del volume della placca e i restanti una stabilità o una progressione della lesione⁵⁴. Se si confrontano gli studi appena citati (Figura 10) si nota una relazione tra il valore medio delle LDL raggiunto ed il volume dell'ateroma⁵⁵. Da questa analisi non sembra esistere un valore soglia oltre il quale si perde l'effetto favorevole delle statine. Pertanto se uno dei nostri obiettivi della prevenzione è cercare di ottenere la regressione della malattia, più basso sarà il valore del colesterolo LDL raggiunto, migliori saranno i risultati. Per verificare questa ipotesi sono stati analizzati quattro importanti studi (REVERSAL, CAMELOT, ACTIVATE, ASTEROID) che hanno valutato l'effetto della riduzione delle LDL e dell'aumento delle HDL indotti dalle statine, sulla progressione dell'ateroma⁵⁶. In questa analisi i valori più bassi di colesterolo LDL ed i più alti di HDL sono stati raggiunti dai pazienti con una maggiore regressione dell'ateroma. In particolare, una riduzione dei valori di LDL al di sotto di 87 mg/dl, se accompagnata da un aumento

del 7.5% del colesterolo HDL, è associata a una regressione dell'aterosclerosi⁵⁶.

In conclusione, la dimostrazione con l'IVUS della regressione della placca dopo un trattamento intensivo con statine è importante ed offre interessantissime opportunità di studio. Per ora la sua rilevanza clinica deve essere ancora pienamente dimostrata.

Conclusioni

L'imaging dell'aterosclerosi ha oggi un ruolo clinico importante, ben superiore la sua stessa grande utilità scientifica. Sicuramente l'ecografia carotidea e l'EBCT rappresentano le tecniche più semplici per definire il carico aterosclerotico nello screening di massa. In futuro la MSCT e la RM potranno superarle in quanto forniscono, in modo non invasivo, informazioni complete sul carico aterosclerotico e sull'anatomia coronarica o vascolare. Lo studio della placca vulnerabile è invece appannaggio di tecniche invasive o molto complesse. Tra queste l'OCT è la più promettente, poiché la sua risoluzione quasi "cellulare" consente lo studio delle più fini parti delle placche. In futuro, la combinazione di metodi diversi di imaging che valutano le alterazioni anatomiche e biologiche delle placche, aiuteranno la comprensione della fisiopatologia delle SCA e consentiranno di valutare meglio gli effetti dei trattamenti preventivi aggressivi.

Riassunto

L'aterosclerosi è una malattia cronica, degenerativa che può coinvolgere tutto il sistema arterioso determinando un ampio spettro di manifestazioni cliniche, dall'infarto miocardico all'angina stabile, all'ictus. Il progressivo accumulo di elementi lipidici e infiammatori nella parete vascolare e la stessa fibrosi determinano un progressivo restringimento del lume con conseguente ischemia. Le sindromi coronariche acute (angina instabile, infarto miocardico acuto) sono invece caratterizzate da un processo fisiopatologico dinamico e complesso nel quale la rottura di placca e la trombosi rappresentano la via finale comune. Visto che solo alcune placche sono responsabili di eventi clinici, mentre molte altre rimangono silenti a lungo, numerose tecniche diagnostiche invasive o non invasive sono state utilizzate allo scopo di individuare il

carico aterosclerotico di ogni singolo paziente e soprattutto la presenza di placche vulnerabili, cioè propense alla rottura. L'ecografia carotidea, la tomografia computerizzata multistrato (MSCT) e la risonanza magnetica (RM) sono state utilizzate principalmente per valutare il carico aterosclerotico nei soggetti asintomatici, mentre la coronarografia è stata impiegata dopo l'evento clinico acuto per studiare la morfologia delle placche che lo hanno causato. Oggi, l'ecografia intracoronarica (IVUS) offre informazioni accurate sulle caratteristiche dell'aterosclerosi, ma alcuni dettagli, come le dimensioni del core lipidico, lo spessore della capsula fibrosa, la presenza di trombosi, erosioni od ulcerazioni, non sono registrabili perché superano le capacità di risoluzione dell'IVUS o non sono facilmente visualizzabili. Negli ultimi anni la tomografia a coerenza ottica e la combinazione di metodi diversi di imaging (che valutano sia le alterazioni anatomiche che quelle biologiche delle placche, come l'istologia virtuale o una combinazione di tomografia ad emissione di positroni e MSCT o RM) sono parse promettenti ed aiuteranno la comprensione della fisiopatologia delle sindromi coronariche acute e degli effetti dei trattamenti preventivi aggressivi.

Parole chiave: Aterosclerosi; Diagnostica d'immagine; Ecografia intracoronarica; Placche vulnerabili.

Bibliografia

- Falk E. Pathogenesis of atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47 (8 Suppl): C7-C12.
- Muller JM, Tawakol A, Kathiresan S, Narula J. New opportunities for identification and reduction of coronary risk: treatment of vulnerable patients, arteries, and plaques. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47 (8 Suppl): C2-C6.
- Naghavi M, Libby P, Falk E, et al. From vulnerable plaque to vulnerable patient: a call for new definitions and risk assessment strategies: Part I. *Circulation* 2003; 108: 1664-72.
- Hoffmann U, Brady TJ, Muller J. Cardiology patient page. Use of new imaging techniques to screen for coronary artery disease. *Circulation* 2003; 108: e50-e53.
- Hodis HN, Mack WJ, LaBree L, et al. The role of carotid arterial intima-media thickness in predicting clinical coronary events. *Ann Intern Med* 1998; 128: 262-9.
- Raggi P, Bellasi A. Metodiche di immagine per valutare la progressione della placca aterosclerotica. *Ital Heart J Suppl* 2005; 6: 481-8.
- Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, et al. Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (Constituted by representatives of nine societies and by invited experts). European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary. *Eur Heart J* 2007; 28: 2375-414.
- Zethelius B, Berglund L, Sundstrom J, et al. Use of multiple biomarkers to improve the prediction of death from cardiovascular causes. *N Engl J Med* 2008; 358: 2107-16.
- Virmani R, Burke AP, Farb A, Kolodgie FD. Pathology of the vulnerable plaque. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47 (8 Suppl): C13-C18.
- Glaser R, Selzer F, Faxon DP, et al. Clinical progression of incidental, asymptomatic lesions discovered during culprit vessel coronary intervention. *Circulation* 2005; 111: 143-9.
- O'Leary DH, Polak JF, Krommal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson SK Jr. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. *N Engl J Med* 1999; 340: 14-22.
- Bots ML, Hoes AW, Koudstaal PJ, Hofman A, Grobbee DE. Common carotid intima-media thickness and risk of stroke and myocardial infarction: the Rotterdam Study. *Circulation* 1997; 96: 1432-7.
- Chambless LE, Heiss G, Folsom AR, et al. Association of coronary heart disease incidence with carotid arterial wall thickness and major risk factors: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study, 1987-1993. *Am J Epidemiol* 1997; 146: 483-94.
- Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature* 2002; 420: 868-74.
- Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2005; 352: 1685-95.
- Geng YJ, Libby P. Progression of atheroma: a struggle between death and procreation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002; 22: 1370-80.
- Tedgui A, Mallat Z. Apoptosis as a determinant of atherothrombosis. *Thromb Haemost* 2001; 86: 420-6.
- Kolodgie FD, Gold HK, Burke AP, et al. Intraplaque hemorrhage and progression of coronary atheroma. *N Engl J Med* 2003; 349: 2316-25.
- Richardson PD, Davies MJ, Born GV. Influence of plaque configuration and stress distribution on fissuring of coronary atherosclerotic plaques. *Lancet* 1989; 2: 941-4.
- Loree HM, Kamm RD, Strigfellow RG, Lee RT. Effects of fibrous cap thickness on peak circumferential stress in model atherosclerotic vessels. *Circ Res* 1992; 71: 850-8.
- Davies MJ, Richardson PD, Woolf N, Katz DR, Mann J. Risk of thrombosis in human atherosclerotic plaques: role of extracellular lipid, macrophage, and smooth muscle cell content. *Br Heart J* 1993; 69: 377-81.
- Davies MJ, Woolf N, Rowles P, Richardson PD. Lipid and cellular constituents of unstable human aortic plaques. *Basic Res Cardiol* 1994; 89 (Suppl 1): 33-9.
- Matter CM, Stuber M, Nahrendorf M. Imaging of the unstable plaque: how far have we got? *Eur Heart J* 2009; 30: 2566-74.
- König A, Klauss V. Virtual histology. *Heart* 2007; 93: 977-82.
- Prati F, Regar E, Mintz GS, et al, for the Expert's OCT Review Document. Expert review document on methodology, terminology, and clinical applications of optical coherence tomography: physical principles, methodology of image acquisition, and clinical application for assessment of coronary arteries and atherosclerosis. *Eur Heart J* 2009 Nov 4 [Epub ahead of print].
- Prati F, Ramazzotti V, Fernandez B, Albertucci M. Tomografia a coerenza ottica con tecnica non occlusiva: una nuova soluzione per diffonderne l'applicazione. *G Ital Cardiol* 2009; 10: 644-9.
- Ambrose JA, Tannenbaum MA, Alexopoulos D, et al. Angiographic progression of coronary artery disease and the development of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1988; 12: 56-62.
- Ambrose JA. Prognostic implications of lesion irregularity on coronary angiography. *J Am Coll Cardiol* 1991; 18: 675-6.
- Chester MR, Chen L, Tousoulis D, Poloniecki J, Kaski JC. Differential progression of complex and smooth stenoses within the same coronary tree in men with stable coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 837-42.
- Goldstein JA, Demetriou D, Grines CL, Pica M, Shoukfeh M, O'Neill WW. Multiple complex coronary plaques in patients with acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2000; 343: 915-22.
- Kerensky RA, Wade M, Deedwania P, Boden WE, Pepine CJ, for the Veterans Affairs Non-Q-Wave Infarction Strategies in-Hospital (VANQWISH) Trial Investigators. Revisiting the culprit lesion in non-Q-wave myocardial infarction: results from the VANQWISH trial angiographic core laboratory. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 1456-63.
- Hong MK, Mintz GS, Lee CW, et al. Comparison of coronary plaque rupture between stable angina and acute myocardial

- infarction: a three-vessel intravascular ultrasound study in 235 patients. *Circulation* 2004; 110: 928-33.
33. Rioufol G, Finet G, Ginon I, et al. Multiple atherosclerotic plaque rupture in acute coronary syndrome: a three-vessel intravascular ultrasound study. *Circulation* 2002; 106: 804-8.
 34. Fujii K, Kobayashi Y, Mintz GS, et al. Intravascular ultrasound assessment of ulcerated ruptured plaques: a comparison of culprit and nonculprit lesions of patients with acute coronary syndromes and lesions in patients without acute coronary syndromes. *Circulation* 2003; 108: 2473-8.
 35. Kotani J, Mintz GS, Castagna MT, et al. Intravascular ultrasound analysis of infarct-related and non-infarct-related arteries in patients who presented with an acute myocardial infarction. *Circulation* 2003; 107: 2889-93.
 36. Kaski JC, Chen L, Chester M. Rapid angiographic progression of "target" and "nontarget" stenoses in patients awaiting coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 416-21.
 37. Sano T, Tanaka A, Namba M, et al. C-reactive protein and lesion morphology in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 2003; 108: 282-5.
 38. Smits PC, Pasterkamp G, Quarles van Ufford MA, et al. Coronary artery disease: arterial remodelling and clinical presentation. *Heart* 1999; 82: 461-4.
 39. Varnava AM, Mills PG, Davies MJ. Relationship between coronary artery remodeling and plaque vulnerability. *Circulation* 2002; 105: 939-43.
 40. Guagliumi G, Musumeci G. Angioscopia coronarica. In: Prati F, eds. *Le coronarie viste dall'interno*. Saronno: PPG Edizioni Scientifiche, 2007: 123-33.
 41. Ohtani T, Ueda Y, Mizote I, et al. Number of yellow plaques detected in a coronary artery is associated with future risk of acute coronary syndrome: detection of vulnerable patients by angioscopy. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 2194-200.
 42. Van Mieghem CA, McFadden EP, de Feyter PJ, et al. Noninvasive detection of subclinical coronary atherosclerosis coupled with assessment of changes in plaque characteristics using novel invasive imaging modalities: the Integrated Biomarker and Imaging Study (IBIS). *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 1134-42.
 43. Stefanadis C, Toutouzias K, Tsiamis E, et al. Increased local temperature in human coronary atherosclerotic plaques: an independent predictor of clinical outcome in patients undergoing a percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 1277-83.
 44. Choudhury RP, Fuster V, Badimon JJ, Fisher EA, Fayad ZA. MRI and characterization of atherosclerotic plaque: emerging applications and molecular imaging. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002; 22: 1065-74.
 45. Hatsukami TS, Ross R, Polissar NL, Yuan C. Visualization of fibrous cap thickness and rupture in human atherosclerotic carotid plaque in vivo with high-resolution magnetic resonance imaging. *Circulation* 2000; 102: 959-64.
 46. Yuan C, Zhang SX, Polissar NL, et al. Identification of fibrous cap rupture with magnetic resonance imaging is highly associated with recent transient ischemic attack or stroke. *Circulation* 2002; 105: 181-5.
 47. Achenbach S, Moselewski F, Ropers D, et al. Detection of calcified and noncalcified coronary atherosclerotic plaque by contrast-enhanced submillimeter multidetector spiral computed tomography: a segment-based comparison with intravascular ultrasound. *Circulation* 2004; 109: 14-7.
 48. Agatston AS, Janowitz WH, Hildner FJ, Zusmer NR, Viamonte M Jr, Detrano R. Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. *J Am Coll Cardiol* 1990; 15: 827-32.
 49. Vliedgenhart R, Oudkerk M, Song B, van der Kuip DA, Hofman A, Witterman JC. Coronary calcification detected by electron-beam computed tomography and myocardial infarction. The Rotterdam Coronary Calcification Study. *Eur Heart J* 2002; 23: 1596-603.
 50. Vliedgenhart R, Hollander M, Breteler MM, et al. Stroke is associated with coronary calcification as detected by electron-beam CT: the Rotterdam Coronary Calcification Study. *Stroke* 2002; 33: 462-5.
 51. Arad Y, Goodman KJ, Roth M, Newstein D, Guerci AD. Coronary calcification, coronary disease risk factors, C-reactive protein, and atherosclerotic cardiovascular disease events: the St. Francis Heart Study. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 158-65.
 52. Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, et al, for the REVERSAL Investigators. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291: 1071-80.
 53. Nissen SE, Tuzcu EM, Libby P, et al, for the CAMELOT Investigators. Effect of antihypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary disease and normal blood pressure: the CAMELOT study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 292: 2217-25.
 54. Nissen SE, Nicholls SJ, Sipahi I, et al, for the ASTEROID Investigators. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis: the ASTEROID trial. *JAMA* 2006; 295: 1556-65.
 55. Bose D, von Birgelen C, Erbel R. Intravascular ultrasound for the evaluation of therapies targeting coronary atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 925-32.
 56. Nicholls SJ, Tuzcu EM, Sipahi I, et al. Statins, high-density lipoprotein cholesterol, and regression of coronary atherosclerosis. *JAMA* 2007; 297: 499-508.