

Dalla placca vulnerabile al paziente vulnerabile

Giulia Magnani, Maria Antonietta Demola, Cristian Fava, Francesco Mantovani, Diego Ardissino

U.O. di Cardiologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma Ospedale Maggiore, Parma

Key words:

Acute coronary syndrome;
Atherosclerosis;
Vulnerable plaque.

Atherosclerotic plaque instability is directly involved in triggering acute coronary syndromes, including unstable angina, acute myocardial infarction, and sudden coronary death. Different and not completely unknown mechanisms are involved in the pathogenesis of the destabilisation of the vulnerable plaque; currently three mechanisms are considered to play a causal role in this process: embolization, vasoconstriction and plaque rupture that only in a few cases lead to thrombosis; in most cases it is repaired spontaneously. Therefore only some plaques lead to clinical manifestations whereas many others remain asymptomatic. It is possible formulate two hypothesis: in the first case there are different types of plaques, some with strong thrombogenic stimulus; in the second case all the plaques are considered to be equal and instead is the patient who in particular situations has an hypercoagulable state that leads to an high risk of acute coronary syndromes. The aim of this review is to analyze the complex mechanisms leading to plaque and patient vulnerability.

(G Ital Cardiol 2010; 11 (12 Suppl 3): 65-95)

© 2010 AIM Publishing Srl

Per la corrispondenza:

Dr. Diego Ardissino

U.O. di Cardiologia,
Azienda Ospedaliero-
Universitaria di Parma
Ospedale Maggiore
Via Gramsci, 14
43100 Parma
E-mail:
dardissino@ao.pr.it

La placca aterosclerotica può essere paragonata ad un diamante con numerose facce, tanti sono i meccanismi che partecipano alla sua genesi e tanti sono gli aspetti ancora oscuri del suo ruolo nella cardiopatia ischemica. Questa è rappresentata da un ampio spettro di manifestazioni che vanno dall'ischemia silente, alla morte cardiaca improvvisa, passando attraverso l'angina stabile, l'angina instabile e la sindrome coronarica acuta (SCA) con e senza soprallivellamento del tratto ST.

La prima osservazione autoptica riguardo la complicazione di placca risale al 1844, quando per la prima volta la si documentò nelle coronarie dell'artista neoclassico danese Bertel Thorvaldsen, deceduto di morte cardiaca improvvisa durante una rappresentazione teatrale. Negli anni successivi Clark, Koch, Friedmann e Constantinides furono i primi ad osservare che la fissurazione e l'erosione della superficie intimale delle coronarie erano responsabili della formazione del trombo.

Tra gli anni '60 e '70 fu dibattuto a lungo se la trombosi intracoronarica precedesse o seguisse l'infarto miocardico acuto e solamente nel 1980 De Wood fornì la dimostrazione angiografica del ruolo causale della trombosi nella patogenesi dell'occlusione coronarica acuta¹. In quegli stessi anni vennero approfondite le conoscenze sulla patofisiologia della placca, dando un ruolo di notevole rilievo nella sua genesi a fenomeni infiammatori, all'accumulo di colesterolo nel sottoendotelio e a livello istopatologico, all'attivazione dei macrofagi con il conseguente rilascio di enzimi come le metalloproteasi e le collagenasi.

La prima fase dell'aterogenesi è caratterizzata da un danno dell'endotelio che non è un semplice tappeto di rivestimento vascolare, ma bensì un vero e proprio organo paracrino il quale in condizioni fisiologiche regola il tono vascolare ed esercita un'attività antiplastrinica, anticoagulante e fibrinolitica. Il principale meccanismo alla base della iniziale disfunzione endoteliale è il deficit di produzione di sostanze vasodilatatrici quali l'ossido nitrico, la bradichinina e la prostaciclina, che determina il prevalere dell'azione vasoconstrictrice mediata dall'endotelina e dall'angiotensina II. L'ossido nitrico, originariamente denominato fattore di rilascio prodotto dall'endotelio, oltre ad indurre vasodilatazione, inibisce l'adesione piastrinica, leucocitaria e la proliferazione delle cellule muscolari lisce; previene inoltre le modificazioni su base ossidativa delle lipoproteine a bassa densità. Le LDL ossidate e la trombina sono solo alcune delle molecole in grado di inibire la sintesi del nitrossido da parte delle cellule endoteliali; anche i comuni fattori di rischio cardiovascolare, quali il fumo, il diabete, l'ipertensione e l'ipercolesterolemia sono cause di disfunzione endoteliale². In seguito a tale condizione, le lipoproteine circolanti a bassa densità si accumulano nello spessore dell'intima, legandosi ai proteoglicani e divenendo particolarmente sensibili all'ossidazione e alla glicosilazione. Lo stress ossidativo favorisce l'espressione a livello endoteliale di molecole di adesione per i leucociti (come molecole di adesione delle cellule vascolari-1, molecole di adesione intercellulare-1 e la selectina E) che consentono l'ade-

sione e la diapedesi dei monociti i quali si differenziano in macrofagi che, grazie a recettori *scavenger*, captano le particelle lipoproteiche trasformandosi in cellule schiumose. I macrofagi così attivati producono citochine pro-infiammatorie, quali l'interleuchina-1 ed il fattore di necrosi tumorale che incrementano l'adesione dei leucociti; contribuiscono inoltre alla formazione di radicali liberi dell'ossigeno che causano ossidazione delle LDL e rilasciano fattori di crescita che possono stimolare la proliferazione delle cellule muscolari lisce (Figura 1).

I principali meccanismi che determinano il passaggio da una fase stabile della placca ateromasica ad una instabilizzazione acuta, che si manifesta clinicamente come angina instabile, infarto del miocardio o morte cardiaca improvvisa, sono tre: l'embolizzazione, il vasospasmo e la rottura di placca.

Insieme all'embolizzazione sistemica, che può ad esempio causare un infarto del miocardio in corso di fibrillazione atriale, esiste un'embolizzazione di placca all'interno dell'albero coronarico. La trasformazione da una fase cronica ad una fase acuta dell'ateromasia, causata dall'infiammazione della parete arteriosa o dalla manipolazione iatrogena della parete stessa durante la rivascularizzazione percutanea coronarica, può infatti determinare la rottura del cappuccio fibroso con fuoriuscita di lipidi, matrice extracellulare e distacco di aggregati piastrinici e trombi, tutti elementi in grado di embolizzare e determinare ostruzione microvascolare (Figura 2)^{3,4}. Questo tipo di aterosclerosi più friabile, con un maggior grado di infiammazione, predisporrebbe ad eventi cardiovascolari futuri ed è quindi un marcatore di rischio di morte a medio e lungo termine³.

Anche il vasospasmo può contribuire all'instabilizzazione della placca: fisiologicamente l'acetilcolina, tramite il fattore di rilascio endotelio-derivato, determina vasodilatazione; al contrario quando l'endotelio è rimosso sperimentalmente, produce vasoconstrizione. Ludmer et al⁵, hanno mostrato che iniettando concentrazioni graduali di acetilcolina in coronarie ateromasiche, si otteneva una vaso-costrizione dose-dipendente sia a livello del segmento stenotico che nel tratto pre-stenotico, indicando la mancanza di compensazione endoteliale in senso vasodilatatorio, nitrossido mediata (Figura 3)⁵.

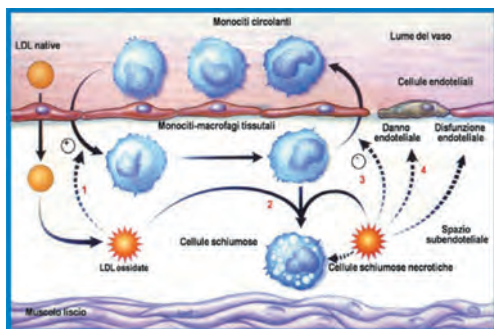


Figura 1. Patogenesi della placca ateromasica: 1) le LDL circolanti si accumulano nello spessore dell'intima e agiscono come fattore chemotattico per i monociti circolanti; 2) le LDL ossidate vengono fagocitate dai macrofagi tissutali che si trasformano in cellule schiumose; 3-4) le cellule schiumose macrofagiche e le LDL ossidate producono numerosi mediatori proinfiammatori che intrappolano i macrofagi attivati nel sub-endotelio e giocano un ruolo nella necrosi dell'endotelio e nella disfunzione endoteliale.

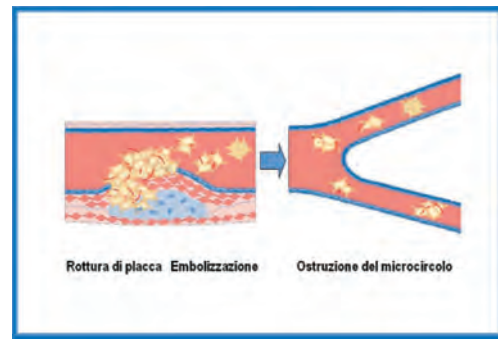


Figura 2. Rappresentazione schematica dell'embolizzazione di una placca ateromasica determinante ostruzione del microcircolo. Da Topol e Yadav³ e Falk et al.⁴, modificata.

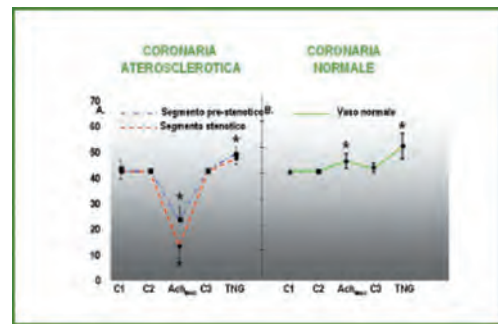


Figura 3. Risposta alla infusione intracoronarica di acetilcolina (vasodilatatore endotelio-dipendente) e di nitroglicerina (vasodilatatore diretto) in coronarie aterosclerotiche ed in coronarie sane. Ach_{max} = livello massimo di acetilcolina; TNG = nitroglicerina. Da Ludmer et al.⁵, modificata.

Il terzo meccanismo è rappresentato dalla rottura o dalla fissurazione della placca aterosclerotica vulnerabile che tuttavia, solamente in alcuni casi, determina la formazione di trombi. Nella placca aterosclerotica il core lipidico è separato dal sangue circolante da un cappuccio fibroso che è costituito da una matrice extracellulare di collagene interstiziale (tipo I e III) ed elastina. La matrice extracellulare è prodotta in condizioni fisiologiche sotto lo stimolo del TGF-beta, dalle cellule muscolari lisce vascolari ed è di fondamentale importanza nel determinare la stabilità della placca aterosclerotica. L'interferon gamma prodotto dai linfociti T accumulatisi nell'intima in risposta allo stimolo pro-infiammatorio mediato dalle citochine, al contrario, inibisce la sintesi del collagene e la proliferazione delle cellule muscolari lisce e stimola le cellule schiumose a secernere metallo-proteinasie, che lisano il collagene e l'elastina a peptidi ed aminoacidi. Si perde quindi il delicato equilibrio tra sintesi e catabolismo della matrice extracellulare con il prevalere della lisi del collagene e dell'elastina, che indebolisce progressivamente il cappuccio fibroso, rendendolo particolarmente suscettibile alla rottura⁶ ed alla conseguente esposizione di fattore tissutale. Quest'ultimo, in risposta all'azione di citochine pro-infiammatorie come l'interleuchina 6, è espresso in grandi quantità dai macrofagi tissutali e a contatto con il sangue è in grado di attivare la cascata coagulativa⁷.

Un ruolo chiave nell'amplificazione del processo infiammatorio e nell'incremento del potenziale trombogenico

della placca, sarebbe svolto dall'apoptosi degli elementi cellulari (macrofagi, linfociti, cellule muscolari lisce ed endoteliali), che una volta attivato il programma di morte cellulare, espongono la fosfatidilserina all'interno del versante esoplasmatico della membrana cellulare. Questo fosfogliceride, che normalmente si trova nello strato citosolico della membrana plasmatica, ridistribuito sul lato extracellulare è in grado di attivare il fattore tissutale, partecipando quindi alla promozione ed alla perpetuazione della trombogenicità di placca. Analizzando l'espressione dei più importanti geni apoptotici presenti nelle placche aterosclerotiche coronariche, ottenute da pazienti sottoposti ad atrectomia coronarica per angina stabile e SCA, i *pattern* di espressione qualitativa dei geni apoptotici chiave sono risultati simili nelle placche aterosclerotiche coronariche dei pazienti con angina stabile e SCA, mentre alcuni aspetti quantitativi sono risultati ben differenti: infatti, i geni proapoptotici sono molto più espressi nelle placche dei pazienti con SCA, mentre i geni antiapoptotici molto più trascritti nelle placche dei pazienti con angina stabile, a dimostrazione che probabilmente tali placche conservano attivi i meccanismi di omeostasi e di riparazione cellulare⁸.

Da un punto di vista strutturale le placche vulnerabili tendono ad essere caratterizzate da un cappuccio fibroso sottile (<100 µm) e friabile infiltrato da macrofagi attivati, da uno scarso numero di cellule muscolari lisce e da un ampio core lipidico (maggiore del 40% del volume totale della placca) che può andare incontro a fenomeni necrotici ed emorragici vista l'abbondanza di *vasa vasorum* intraplacca⁹. Le placche predisposte alla rottura presenterebbero inoltre un rimodellamento positivo verso l'esterno, che potrebbe ridurre l'invasione del lume ma, per la legge di Laplace, incrementare lo stress di parete e facilitare la rottura del cappuccio fibroso¹⁰.

Per definire una placca vulnerabile, cioè maggiormente predisposta a complicarsi ed eventualmente sviluppare una SCA, è quindi importante valutare la morfologia della placca e la sua composizione piuttosto che il grado di stenosi coronarica che essa determina. Analisi retrospettive di angiografie coronariche di pazienti con SCA, hanno infatti suggerito che nei due terzi dei casi la lesione colpevole determina una stenosi <70% (nella maggior parte dei casi addirittura <50%)^{11,12}. Nell'insieme questi risultati suggeriscono che il rischio di sviluppare una trombosi ed un infarto del miocardio non è necessariamente correlato alla severità di una stenosi preesistente; il riscontro di una stenosi severa potrebbe invece essere un campanello d'allarme per la presenza di placche angiograficamente modeste o perfino non rilevabili, tuttavia maggiormente predisposte alla rottura.

La rottura di placca non sempre però causa una SCA.

In studi che utilizzano metodiche di diagnostica con ultrasuoni intravascolari è stato infatti dimostrato che dal 20 al 25% dei pazienti con rottura di placca presenta angina stabile o è asintomatico¹³. In studi necroscopici condotti su individui morti improvvisamente, per cause non cardiache, nel 9-16% dei casi si riscontravano placche recentemente rotte, pur tuttavia senza formazione di trombo. Tali placche andrebbero incontro ad un processo riparatorio della durata di circa 1 mese ed in media si può calcolare che in ciascun individuo si verificano 7.5 rotture di placca l'anno, senza che si verifichi nessun evento cardiovascolare¹⁴.

Esiste pertanto una significativa differenza tra la patogenesi dell'evento (rottura di placca con o senza trombosi) e la presentazione clinica. La rottura di placca con attivazione locale di trombina e successiva guarigione, potrebbe rappresentare semplicemente uno dei meccanismi di progressione della malattia aterosclerotica; il 70% di placche aterosclerotiche determinanti stenosi di grado severo avrebbero infatti almeno un episodio di precedente rottura che agirebbe come *trigger*, accelerando la proliferazione delle cellule muscolari lisce ed incrementando il volume della placca¹⁵: i sintomi potrebbero invece dipendere dalla severità della stenosi preesistente, dalla presenza di stenosi coesistenti o dalla formazione del trombo.

In seguito a queste osservazioni è possibile sviluppare due ipotesi per spiegare lo sviluppo di una SCA, a partire da una rottura di placca, solamente in alcuni individui.

In soggetti con una normale reattività ematica, esisterebbero diverse tipologie di placca ateromascia, alcune "benigne", altre "maligne" con una potenza di stimolo protrombotico maggiore ed in grado di generare la formazione di trombosi intraluminale con il conseguente evento coronarico. Nei pazienti con malattia coronarica instabile, utilizzando l'aterectomia coronarica bidirezionale, sono state riscontrate placche aterosclerotiche contenenti livelli di tromboplastina (l'iniziatore della cascata coagulativa) più elevati che non in quelli clinicamente stabili, associate ad un maggiore incremento locale della generazione di trombina; questo spiegherebbe come solamente la rottura di alcune placche, maggiormente trombogeniche determini l'evento acuto¹⁶ (Figura 4).

Nella seconda ipotesi, le placche ateromascie sarebbero invece tutte uguali, ma esisterebbe una differente reattività del singolo individuo, che in alcuni momenti particolari, presenterebbe uno stato protrombotico.

È stato dimostrato che la cascata emostatica non è attiva solamente durante la fase acuta della sindrome coronarica, ma anche nella fase successiva un numero cospicuo di pazienti presenta un incremento di marcatori biochimici correlati all'attivazione della coagulazione; livelli sierici di frammenti protrombinici (F 1+2), derivati dal clivaggio della protrombina a trombina da parte del fattore X attivato ed espressione quindi di generazione di trombina, sono stati infatti rilevati anche a distanza di mesi dalla SCA, correlando con un rischio aumentato di eventi avversi (morte

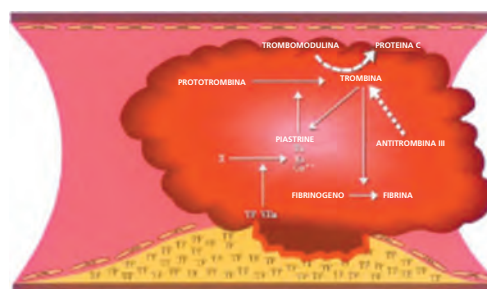


Figura 4. Ipotesi 1: esistono placche con maggiore potenziale trombogenico. Nei pazienti con malattia coronarica instabile, utilizzando l'aterectomia coronarica bidirezionale, sono state riscontrate placche aterosclerotiche contenenti livelli di tromboplastina (l'iniziatore della cascata coagulativa) più elevati che non in quelli clinicamente stabili, associate ad un maggiore incremento locale della generazione di trombina. TF = fattore tissutale.

per cause cardiache o reinfarto). Sorprendentemente, anche livelli bassi di frammenti protrombinici erano associati ad una prognosi più sfavorevole, con una curva di correlazione ad U tra questi parametri biochimici ed il rischio di sviluppare eventi ("paradosso della trombina"). Esisterebbe quindi un sottile equilibrio che in seguito a molteplici fattori può essere alterato, rendendo l'individuo più suscettibile allo sviluppo di eventi coronarici¹⁶ (Figura 5).

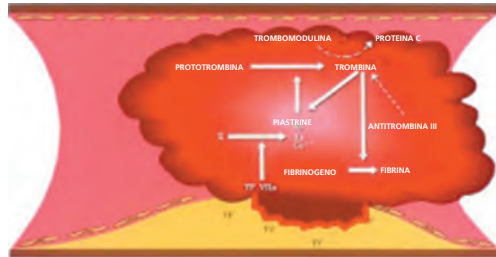


Figura 5. *Ipotesi 2: esistono individui che in particolari situazioni presentano uno stato di ipercoagulabilità, con un'iperattivazione dei meccanismi di emostasi anche in risposta a piccoli stimoli trombotici.*

Il concetto di "placca vulnerabile" viene quindi a fondersi inscindibilmente con quello di "individuo vulnerabile" e solamente spostando più lontano il punto di vista osservazionale sarà possibile approfondire i meccanismi ancora oscuri che partecipano alla fisiopatologia delle SCA, inquadrando globalmente l'individuo e mettendo in atto tutti i provvedimenti necessari per renderlo, quanto più possibile, invulnerabile.

Riassunto

L'instabilità della placca ateromasi svolge un ruolo chiave nella patogenesi della cardiopatia ischemica che si manifesta come angina instabile, sindrome coronarica acuta con e senza sopraslivellamento del tratto ST e morte cardiaca improvvisa. Numerosi ed in parte ancora sconosciuti sono i meccanismi che determinano il passaggio dalla fase cronica alla fase acuta della malattia; ad oggi tre meccanismi principali sono considerati coinvolti nella instabilizzazione della placca ateromasi: l'embolizzazione, il vasospasmo e la rottura di placca; quest'ultima può portare alla formazione del trombo o come avviene nella maggior parte dei casi, ripararsi spontaneamente. Dunque solo alcune placche esitano in manifestazioni cliniche mentre altre rimangono asintomatiche. Possono quindi disegnarsi due ipotesi: esistono placche più aggressive a potenziale maggiormente trombotico oppure tutte le placche sono uguali ed è invece l'individuo a presentare in particolari situazioni uno stato trombotico, che lo rende maggiormente predisposto allo sviluppo di sindrome coronarica acuta. Scopo di questo

articolo è analizzare i complessi meccanismi che partecipano alla vulnerabilità di placca e che rendono l'individuo stesso vulnerabile nei confronti dello sviluppo di sindromi coronariche acute.

Parole chiave: Aterosclerosi; Placca vulnerabile; Sindrome coronarica acuta.

Bibliografia

1. DeWood MA, Spores J, Notske R, et al. Prevalence of total coronary occlusion during the early hours of transmural myocardial infarction. *N Engl J Med* 1980; 303: 897-902.
2. Davignon J, Ganz P. Role of endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Circulation* 2004; 109 [suppl III]: III-27-III-32.
3. Topol EJ, Yadav JS. Recognition of the importance of embolization in atherosclerotic vascular disease. *Circulation* 2000; 101: 570-80.
4. Falk E, Shah PK, Fuster V. Coronary plaque disruption. *Circulation* 1995; 92: 657-71.
5. Ludmer P, Selwyn P, Shook L et al. Paradoxical vasoconstriction induced by acetylcholine in atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med* 1986; 315: 1046-51.
6. Libby P. Molecular bases of the acute coronary syndromes. *Circulation* 1995; 91: 2844-50.
7. Wilcox JN, Smith KM, Schwartz SM, Gordon D. Localization of tissue factor in the normal vessel wall and in the atherosclerotic plaque. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1989; 86: 2839-43.
8. Rossi M, Marziliano N, Merlini PA, et al. Different quantitative apoptotic traits in coronary atherosclerotic plaque from patients with stable angina pectoris and acute coronary syndrome. *Circulation* 2004; 110: 1767-73.
9. Choi S, Mintz G. What we have learned about plaque rupture in acute coronary syndromes? *Curr Cardiol Rep* 2010; 12: 338-43.
10. Loree HM, Kamm RD, Stringfellow RG, Lee RT. Effects of fibrous cap thickness on peak circumferential stress in model atherosclerotic vessels. *Circ Res* 1992; 71: 850-8.
11. Ambrose JA, Winters SL, Stern A, et al. Angiographic morphology and the pathogenesis of unstable angina pectoris. *J Am Coll Cardiol* 1985; 5: 609-16.
12. Ambrose A, Winters SL, Arora RR, et al. Coronary angiographic morphology in myocardial infarction: a link between the pathogenesis of unstable angina and myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1985; 6: 1233-8.
13. Maehara A, Mintz GS, Bui AB, et al. Morphologic and angiographic features of coronary plaque rupture detected by intravascular ultrasound. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 904-10.
14. Davies MJ. Thrombosis in acute myocardial infarction and sudden death. *Cardiovasc Clin* 1987; 18: 151-9.
15. Mann J, Davies MJ. Mechanisms of progression in native coronary artery disease: role of healed plaque disruption. *Heart* 1999; 82: 265-8.
16. Ardissino D, Merlini PA, Kennet A, et al. Thrombotic potential of human coronary atherosclerotic plaque. *Blood* 2001; 98: 2726-9.
17. Ardissino D, Merlini PA, Kennet A, et al. Coagulation activation and long-term outcome in acute coronary syndromes. *Blood* 2003; 102: 2731-5.