- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 52.14.126.74 Mon, 29 Apr 2024, 09:40:00

Studio osservazionale

La *Chlamydia pneumoniae* è correlabile con la rottura della placca aterosclerotica?

Giovanni Fazio, Loredana Sutera, Rosanna Zito, Caterina Cascio, Daniele Briguglia, Susanna Taormina, Anna Giammanco, Pasquale Assennato, Salvatore Novo

Divisione di Cardiologia, Università degli Studi, Palermo

Key words:
Atherosclerosis; Chlamydia pneumoniae; Immunoglobulins; Myocardial infarction; Plaque rupture.

Background. **The natural history of atherosclerosis has not clearly been elucidated yet. Some works reported that flogosis plays a role in plaque instability. Why does this inflammatory process start? We investigated the correlation between *Chlamydia pneumoniae* acute infection and plaque rupture.**

Methods. **We compared blood concentrations of IgM anti-*Chlamydia pneumoniae* in patients affected by acute myocardial infarction (AMI) and in patients affected by stable angina.**

Results. **Our results showed a minimal statistical difference, with a more positive value in patients with AMI. Subsequently, the group affected by AMI was divided into two subgroups with and without plaque rupture: the subgroup with plaque rupture showed a higher blood concentration of *Chlamydia* antibodies. This subgroup was also divided into two other subgroups according to blood white cell concentration: the subgroup with normal concentration of white blood cells showed the highest value of *Chlamydia* antibodies.**

Conclusions. ***Chlamydia pneumoniae* could play an important role in atherosclerotic plaque instability.**

(G Ital Cardiol 2006; 7 (12): 809-814)

© 2006 CEPI Srl

Ricevuto il 4 luglio 2006; nuova stesura il 9 ottobre 2006; accettato il 16 ottobre 2006.

Per la corrispondenza:

Dr. Giovanni Fazio

Via S. Maria del Gesù, 25
90124 Palermo
E-mail:
Giovanni.fazio-aaaa@poste.it

Introduzione

Ancora oggi, malgrado le strumentazioni diagnostiche siano sempre più precise ed efficienti[1-5], la storia naturale della placca aterosclerotica non è stata compresa del tutto. In letteratura le placche aterosclerotiche vengono comunemente distinte in stabili e instabili[3,4]. Nel processo di instabilizzazione di una placca la flogosi svolge un ruolo centrale[5-10]. Anatomo-patologicamente, la concentrazione monocito-macrofagica e linfocitaria, nelle placche instabili, è di gran lunga superiore rispetto a quella delle placche stabili[11-13]. Numerosi studi hanno anche dimostrato una stretta correlazione tra rischio di sindromi coronariche acute ed elevati livelli ematici di proteina C-reattiva (PCR)[14-18]. Quale sia però il momento eziopatogenetico che conduce all'instabilizzazione di una placca non è stato ancora chiarito. Alcuni lavori hanno ricercato possibili associazioni tra agenti infettivi e placca aterosclerotica con risultati non univoci[19-27].

In tal senso, uno degli studi più interessanti è stato quello di Higuchi e Ramires[19], i quali hanno dimostrato una maggiore concentrazione di DNA di *Chlamydia pneumonie* in placche aterosclerotiche trombotiche di soggetti morti improvvisamente per infarto miocardico acuto (IMA). Lo scopo del nostro studio è stato quello di valutare eventuali correlazioni tra la rottura di placca e l'infezione da *Chlamydia pneumoniae.*

Materiali e metodi

Abbiamo reclutato una serie consecutiva di 46 pazienti affetti da IMA e una serie consecutiva di 36 pazienti affetti da angina da sforzo, tutti afferiti presso la nostra Divisione di Cardiologia nel periodo compreso tra gennaio e ottobre 2004. I pazienti reclutati nel gruppo con IMA erano tutti soggetti ammessi presso la nostra Divisione con sintomatologia acuta tipica di infarto miocardico, insorta non più di 72 h prima dell'ingresso in reparto. In tutti l'anamnesi patologica remota era negativa per cardiopatia ischemica. I pazienti inclusi nel gruppo con angina da sforzo manifestavano sintomatologia tipica da cardiopatia ischemica documentata in un precedente test provocativo (test ergometrico o scintigrafia miocardica) (Tabella 1).

In tutti i soggetti arruolati, al momento dell'ammissione in reparto, è stato eseguito un dosaggio della PCR, del fibrinogeno, dei leucociti (con analisi della relativa formula leucocitaria), e degli anticorpi anti-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 52.14.126.74 Mon, 29 Apr 2024, 09:40:00

Tabella 1. Caratteristiche della popolazione inclusa nello studio.

	IMA	Angina stabile	Totale
N. pazienti	46	36	82
Età (anni)	60.7	60.6	60.67
Sesso (M/F)	34/12	26/10	60/22
Familiarità per cardiopatia	28 (61%)	21 (59%)	49 (60%)
Ipertesi	28 (61%)	30 (83%)	58 (71%)
Diabetici	8 (17%)	6 (17%)	14 (17%)
Ipercolesterolemici	22 (48%)	20 (56%)	42 (51%)
Ipertrigliceridemici	8 (17%)	6 (17%)	14 (17%)
Fumatori	22 (48%)	14 (39%)	36 (44%)

IMA = infarto miocardico acuto.

Chlamydia pneumoniae. Il dosaggio degli anticorpi IgM anti-*Chlamydia* è stato eseguito mediante tecnica dell'immunofluorescenza indiretta, considerata il *gold standard* per tale valutazione. La lettura del siero è stata effettuata in doppio cieco da due operatori esperti al fine di ridurre questa variabilità operatore-dipendente. Si è ricavata una media ponderata dei valori ottenuti, procedendo, quindi, a una valutazione comparativa di tali test di laboratorio. Tutte le analisi sono state realizzate mediante l'esecuzione del test t di Student. È stata valutata la significatività statistica delle differenze ottenute, effettuando una comparazione parametro per parametro. Il range di significatività è stato convenzionalmente posto entro un limite di probabilità di 0.05.

Risultati

Complessivamente è stata analizzata una popolazione costituita da 82 soggetti, 46 dei quali affetti da IMA e 36 da angina da sforzo. I pazienti inclusi nel gruppo IMA erano 46 soggetti di razza caucasica, con età media di 60.7 anni, e con anamnesi negativa per patologia cardiovascolare. Tale gruppo risultava costituito da 34 uomini e 12 donne: 28 di essi presentavano familiarità positiva per cardiopatia ischemica, 22 erano fumatori, 8 affetti da diabete mellito (DM), 28 da ipertensione arteriosa, 22 da ipercolesterolemia e 8 da ipertrigliceridemia (Tabella 1). Nessuno dei pazienti inclusi aveva presentato un episodio febbrile negli ultimi 30 giorni dalla data dell'ammissione in reparto né aveva praticato alcuna terapia antibiotica in tale periodo. L'infarto si presentava anteriore in 16 dei soggetti, laterale in 4, inferiore in 14, postero-laterale in 2, infero-postero-laterale in 2, infero-posteriore in 4, infero-laterale in 4. In 26 casi l'infarto si presentava con sopraslivellamento del tratto ST (STEMI), mentre nei rimanenti 20 senza sopraslivellamento del tratto ST (NSTEMI). I sintomi di esordio si erano manifestati in tutti i pazienti entro 72 h dall'ingresso nel nostro reparto.

Al momento dell'ammissione, tutti i pazienti sono stati sottoposti a dosaggio della PCR, del fibrinogeno, dei leucociti (con analisi della relativa formula leucocitaria) e degli anticorpi anti-*Chlamydia*. Durante la successiva degenza, tutti i pazienti sono stati sottoposti ad elettrocardiogrammi seriati e a due ecocardiogrammi, uno all'ingresso e uno in predimissione. I pazienti inclusi nel gruppo angina da sforzo erano 36 soggetti, di età media di 60.6 anni. Tutti avevano mostrato una sintomatologia tipica di cardiopatia ischemica, con dolore toracico o equivalenti dello stesso insorti dopo sforzo. Da tale gruppo sono stati esclusi tutti i pazienti la cui angina presentava caratteristiche di instabilità. Il gruppo era costituito da 26 uomini e 10 donne: 21 avevano familiarità positiva per cardiopatia ischemica, 14 erano fumatori, 6 affetti da DM, 30 da ipertensione arteriosa, 20 da ipercolesterolemia e 6 da ipertrigliceridemia (Tabella 1). Nessuno dei pazienti inclusi aveva presentato un episodio febbrile negli ultimi 30 giorni dalla data dell'ammissione in reparto né aveva praticato alcuna terapia antibiotica nel suddetto periodo. Al momento dell'ingresso tutti i pazienti sono stati sottoposti a dosaggio della PCR, del fibrinogeno, dei leucociti (con analisi della relativa formula leucocitaria) e degli anticorpi anti-*Chlamydia pneumoniae*. La PCR è stata considerata positiva quando il valore riscontrato era > 3 mg/dl, borderline quando aveva un valore compreso tra 1 e 3 mg/dl. Il fibrinogeno è stato considerato positivo quando era > 350 mg/dl. È stata definita, infine, come leucocitosi una concentrazione di globuli bianchi nel sangue > 10 500/μl. Il dosaggio della *Chlamydia pneumoniae* è stato valutato con una scala di 4 punti, realizzata in base al grado di positività. Al fine di eseguire una valutazione comparativa è stato equiparato a 1 una positività per IgM in una diluizione 1:16, pari a 2 una positività per diluizione 1:32, 3 a 1:64 e 4 a 1:128.

Durante la successiva degenza, tutti i pazienti sono stati sottoposti a elettrocardiogramma e a ecocardiogramma[5-19]. Tutti i soggetti inclusi sono stati sottoposti a studio emodinamico. Gli esiti raggiunti dai test di laboratorio sono stati confrontati al termine del periodo di reclutamento e si sono effettuate le analisi comparative. Nel gruppo di pazienti affetti da IMA, il dosaggio della PCR, eseguito entro 6 h dall'esordio dell'infarto, è risultato positivo in 10 soggetti (valore medio 5.2 mg/dl), borderline in 10 soggetti (media 1.5 mg/dl) e negativo nei rimanenti 26 (media 0.6 mg/dl). Il dosaggio del fibrinogeno era positivo in 32 soggetti (media 523 mg/dl) e negativo nei rimanenti 14 (media 302 mg/dl) (Tabella 2). Una leucocitosi era presente in 14 soggetti (media 16 500/μl, range 22 500-11 000/μl), 4 dei quali presentavano una linfocitosi relativa (media 75%). L'indice di positività degli anticorpi anti-*Chlamydia* mostrava un valore medio di 1.95. Nel gruppo di pazienti con angina da sforzo la PCR risultava negativa in tutti i soggetti esaminati (media 0.6 mg/dl), il fibrinogeno positivo in 4 soggetti (media 525 mg/dl), invece, la leucocitosi era presente in 4 pazienti (media 17 000/μl), e in tutti e 4 i casi la formula leucocitaria ri-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 52.14.126.74 Mon, 29 Apr 2024, 09:40:00

Tabella 2. Indici di flogosi.

	IMA	Angina stabile
PCR positiva	10 (22%)	0
PCR borderline	10 (22%)	0
Fibrinogeno	12 (26%)	4 (11%)
Leucocitosi	14 (30%)	4 (11%)
Linfocitosi	4 (29%)	0
Neutrofilia	0	0
Normale formula leucocitaria	10 (71%)	4 (100%)

IMA = infarto miocardico acuto; PCR = proteina C-reattiva.

sultava nella norma (Tabella 2). L'indice di positività degli anticorpi anti-*Chlamydia* mostrava un valore medio di 1.00.

Successivamente i soggetti del gruppo IMA, sia STEMI sia NSTEMI, sono stati suddivisi in due sottogruppi in base alla storia clinica, ai reperti elettrocardiografici ed ecocardiografici e alle caratteristiche della placca determinate angiograficamente. Nel primo sottogruppo abbiamo incluso tutti quei soggetti che verosimilmente erano andati incontro a IMA in seguito a rottura di placca. Tale campione era costituito da 24 soggetti (53%). Nel secondo abbiamo inserito i soggetti in cui non si aveva certezza di rottura di placca. Tale gruppo era costituito da una popolazione di 22 soggetti. Per quanto solamente una valutazione ultrasonografica intracoronarica sia in grado di stabilire con certezza le caratteristiche morfologiche di una placca coronarica e verificarne l'effettiva rottura, una valutazione embricata tra clinica e reperto angiografico, a nostro parere, può fornire alcune importanti informazioni. In tal senso, l'individuazione alla coronarografia di dissezioni di placca e di formazioni di minus che scompaiono con il trattamento trombolitico o con inibitori delle glicoproteine IIb/IIIa, la valutazione della resistenza opposta dal vaso alla dilatazione con palloncino e l'acuzia della sintomatologia e delle alterazioni elettrocardiografiche in zone irrorate da vasi occlusi o parzialmente occlusi da trombi dovrebbero indicare una rottura della placca aterosclerotica.

Il primo sottogruppo (rottura di placca) era rappresentato da 18 uomini e 6 donne: 12 soggetti possedevano familiarità positiva per cardiopatia ischemica, 14 erano fumatori, 4 affetti da DM, 14 da ipertensione arteriosa, 10 da ipercolesterolemia e 4 da ipertrigliceridemia. Il dosaggio della PCR risultava positivo in 6 pazienti (media 5.1 mg/dl), e borderline in 6 pazienti (valore medio 1.6 mg/dl). Il dosaggio del fibrinogeno risultava positivo in 18 soggetti (media 523 mg/dl) e negativo nei rimanenti 6 (media 309 mg/dl). Una leucocitosi era presente in 8 soggetti (mediamente 15 800/μl), 4 dei quali manifestavano una linfocitosi relativa (75%). Il secondo sottogruppo (senza evidenza certa di rottura di placca) era costituito da 16 uomini e 6 erano donne: 8 soggetti presentavano familiarità positiva per cardiopatia ischemica, 10 erano fumatori, 4 affetti da DM, 14 da ipertensione arteriosa, 12 da ipercolesterolemia e 4 da ipertrigliceridemia. Il dosaggio della PCR risultava positivo in 2 pazienti (media 5.4 mg/dl), borderline in 6 pazienti (media 1.4 mg/dl) e negativo nei rimanenti 14 (media 0.6 mg/dl). Il dosaggio del fibrinogeno risultava positivo in 28 soggetti (media 512 mg/dl) e negativo nei rimanenti 8 (media 302 mg/dl). Una leucocitosi era presente in 6 soggetti (media 75%), tutti con normale formula leucocitaria. La concentrazione degli anticorpi anti-*Chlamydia* mostrava un indice di 2.83 nel primo sottogruppo, mentre un valore di 1 nel secondo sottogruppo. Sulla base della formula leucocitaria è stato possibile determinare in seno al primo sottogruppo un'ulteriore suddivisione in due classi di soggetti: uno di soggetti che avevano subito una rottura di placca e con formula leucocitaria nella norma. In questo il dosaggio degli anticorpi anti-*Chlamydia* risultava sensibilmente aumentato (3.20). L'altro era rappresentato da 4 pazienti in cui la rottura di placca si associava ad una linfocitosi nella formula leucocitaria, in cui il dosaggio degli anticorpi anti-*Chlamydia* mostrava un valore di 1.00 (Tabella 3).

Discussione

Fino a non moltissimi anni fa, era opinione condivisa che l'occlusione acuta di un'arteria coronaria rappresentasse la fase finale della lenta crescita di una placca aterosclerotica[2,28]. Oggi è noto, invece, che la determinante fondamentale dell'occlusione acuta di una coronaria è la trombosi endoluminale[28,29]. Quello che ancora adesso rimane nell'ombra riguarda i motivi per cui la lenta evoluzione di una placca ad un certo punto viri verso un'instabilizzazione repentina. L'analisi anatomo-patologica di una placca instabile mostra un cappuccio fibroso sottile, un *core* lipidico abbondante e una presenza corposa di cellule monocito-macrofagiche e di linfociti nel *core* della placca[11-13,30]. Questo ti-

Tabella 3. Dosaggio degli anticorpi IgM anti-*Chlamydia pneumoniae.*

	Valore medio anticorpi anti-*Chlamydia*	N. pazienti
Gruppo IMA	1.96	46
Sottogruppo con rottura di placca	2.83	24
Sottogruppo con linfocitosi	1.00	4
Sottogruppo con normale formula leucocitaria	3.20	20
Sottogruppo senza rottura di placca	1.01	22
Gruppo angina stabile	1.00	36

IMA = infarto miocardico acuto.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 52.14.126.74 Mon, 29 Apr 2024, 09:40:00

po di reperto ha indotto a pensare che la flogosi svolga un ruolo determinante nell'instabilizzazione della placca aterosclerotica[1-10,15-22]. Infatti, la produzione e la secrezione delle citochine proinfiammatorie, da parte dei linfociti e delle cellule del sistema monocito-macrofagico, determina un'elevata concentrazione di enzimi proteolitici che, in ultima analisi, sono i responsabili dell'assottigliamento del cappuccio fibroso e dell'ammorbidimento del *core* della placca stessa[9,11,18,31].

L'interrogativo ancora insoluto riguarda soprattutto cosa induca un aumento della concentrazione dei linfociti e dei polimorfonucleati all'interno della placca aterosclerotica[31,32]. Ciò fa parte della storia naturale della placca oppure è frutto di un processo esterno che modifica la storia naturale stessa? A nostro parere quest'ultima ipotesi sembra più plausibile, in considerazione del fatto che la rottura di placca è svincolata dalle dimensioni della stessa[1,3,4].

Negli ultimi anni sono stati pubblicati numerosi studi che hanno correlato alcuni processi infettivi con l'aterosclerosi coronarica. I risultati ottenuti però non sono univoci[19-27]. In tal senso, uno dei più interessanti è quello della scuola di anatomia patologica di San Paulo, dove è stata dimostrata una più alta concentrazione di DNA di *Chlamydia pneumoniae* nelle placche instabili (prelevate da soggetti deceduti in seguito a infarto miocardico) rispetto che in quelle stabili (prelevate da pazienti deceduti per altra causa)[19]. A tale riscontro anatomo-patologico hanno fatto seguito alcuni lavori che hanno correlato la presenza di anticorpi anti-*Chlamydia pneumoniae* all'instabilità di placca[19,20,22,24-28,31]. Le conclusioni di alcuni di questi studi documentavano una maggior presenza di anticorpi anti-*Chlamydia* nei soggetti screenati rispetto ai controlli[19,20,24-27], mentre le conclusioni di altri non riportavano differenze statisticamente significative[22,28,31].

Il nostro obiettivo iniziale mirava a correlare le concentrazioni sieroematiche dei comuni indici di flogosi e le concentrazioni delle IgM anti-*Chlamydia* in due classi omogenee di soggetti: i primi erano soggetti affetti da IMA, mentre i secondi erano soggetti con angina da sforzo. I primi, infatti, dovevano essere soggetti portatori di una placca instabile, mentre i secondi di una placca stabile. Relativamente agli indici di flogosi la nostra valutazione si è fermata al dosaggio della PCR, del fibrinogeno e dei leucociti. Abbiamo riscontrato valori di PCR > 3 mg/dl in 10 soggetti (22%) con IMA vs 0 del gruppo controllo, valori di PCR compresi tra 1 e 3 mg/dl in 10 soggetti del gruppo IMA vs 0 del gruppo controllo, valori di fibrinogeno elevati in 12 soggetti (26%) vs 4 (11%) del gruppo controllo, e leucocitosi in 14 soggetti (31%) del gruppo IMA vs 4 (11%) del gruppo controllo (Tabella 2). Tali differenze, seppure non esasperate, confermano il dato già presente in letteratura che la flogosi è una determinante fondamentale dell'instabilizzazione della placca[1-31]. La sottostima dei valori di PCR rispetto ai valori presenti nei grandi trial in letteratura[14-18,32] deriva dal fatto che nella nostra casistica tale dosaggio è stato eseguito entro 3-6 h dall'evento, escludendo pertanto quegli aumenti determinati dalla flogosi ischemica reattiva del miocardio. Nei lavori pubblicati, invece, il dosaggio della PCR era stato eseguito in tempi variabili e comunque non meno di 24 h dall'evento[14-18,32-34]. Relativamente agli antigeni anti-*Chlamydia* la nostra valutazione è andata un po' oltre quelli che erano i presupposti iniziali del lavoro. Un'iniziale correlazione dei valori ottenuti mostrava un valore medio di 1.96 nei soggetti con IMA e un valore medio di 1.00 nei soggetti con placca stabile. Tali differenze, per quanto innegabilmente esistenti, non giustificavano né un'ipotesi né tuttavia la sua negazione (Tabella 3). In un secondo tempo abbiamo, però, suddiviso i soggetti del gruppo IMA in due sottogruppi.

Alcuni studi non recentissimi identificano come cause di IMA la rottura di placca (circa il 60% dei soggetti), il vasospasmo e numerose altre cause a minore incidenza (arteriti, dissezioni coronariche, anomalie coronariche, ecc.)[35-40]. Il fatto che solamente il 60% degli infarti sia dovuto a rottura di placca coronarica potrebbe essere uno spunto per molte riflessioni. Negli studi fino ad ora pubblicati, infatti, l'IMA è stato considerato l'equivalente clinico della rottura di placca. I risultati dei trial che hanno correlato i valori ematochimici degli indici di flogosi all'IMA[10-22] hanno dato per scontato un singolo meccanismo patogenetico nella genesi di quest'ultimo. Probabilmente un'ulteriore analisi dei parametri ottenuti secondo una riclassificazione patogenetica apporterebbe nuove importanti informazioni.

Nella nostra casistica, attraverso un'analisi dei reperti clinici, elettrocardiografici, ecocardiografici e angiografici, è stato possibile suddividere i pazienti reclutati in due sottogruppi. Pazienti in cui avevamo la certezza che la placca responsabile dell'ischemia fosse andata incontro a rottura e pazienti in cui non potevamo esprimerci con certezza sull'eziologia dell'IMA (non rottura di placca?). I due sottogruppi risultavano omogenei per sesso, età e fattori di rischio. L'analisi degli indici di flogosi non mostrava sostanziali differenze. Il dosaggio degli anticorpi anti-*Chlamydia* indicava, invece, un valore medio di 2.83 nei soggetti con evidenti segni di rottura di placca rispetto ad un valore medio di 1.01 nei soggetti in cui non vi era tale evidenza. Il valore medio degli anticorpi anti-*Chlamydia* si presentava maggiore nei soggetti con rottura di placca rispetto sia ai soggetti del gruppo controllo, sia a quelli senza evidenza di rottura di placca. Questi ultimi due valori peraltro risultavano entrambi intorno a 1 (Tabella 3). All'interno del gruppo con rottura di placca ancora 4 soggetti evidenziavano anche una leucocitosi linfocitaria. Interessante evidenza: non erano presenti riscontri di leucocitosi linfocitaria né nel gruppo di controllo né nel sottogruppo di pazienti con IMA senza evidente rottura di placca. Abbiamo perciò ricalcolato i valori medi degli anticorpi anti-*Chlamydia*: nel sottogruppo con

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 52.14.126.74 Mon, 29 Apr 2024, 09:40:00

rottura di placca con linfocitosi in cui tali valori erano pari ad 1, assolutamente sovrapponibili a quelli del gruppo di controllo e del sottogruppo con rottura di placca, mentre il dosaggio degli anticorpi anti-*Chlamydia* nel sottogruppo con rottura di placca senza linfocitosi mostrava un valore medio di 3.20, molto più elevato rispetto al valore medio di 1 riscontrato negli altri 2 sottogruppi e nel gruppo di controllo (Tabella 3).

Cosa si può concludere alla luce di tali risultati? Sicuramente la scarsa numerosità del campione proposto non permette di trarre conclusioni definitive. Tuttavia, la presenza di una maggiore concentrazione di anticorpi IgM anti-*Chlamydia*, nei pazienti in cui possiamo essere ragionevolmente sicuri riguardo alla rottura di placca coronarica, fa presupporre un importante ruolo della stessa *Chlamydia* nell'instabilizzazione della placca aterosclerotica. La presenza di un sottogruppo di pazienti con sicura rottura di placca, ma con linfocitosi correlata con una bassa concentrazione sieroematica di anticorpi anti-*Chlamydia*, per quanto la conta leucocitaria sistemica sia probabilmente scarsamente sensibile alla flogosi intracoronarica, potrebbe far pensare che la *Chlamydia* non sia l'unico agente infettivo in grado di esacerbare la flogosi in una placca aterosclerotica. Quest'ultima considerazione è stata riportata in altri studi che hanno evidenziato un aumento degli anticorpi contro alcuni virus (citomegalovirus, ecc.)[19-21,41] nei soggetti con sindrome coronarica acuta. Inoltre, se la nostra ipotesi eziopatogenetica fosse confermata da successivi lavori, sarebbe possibile pensare alla pratica di una terapia nei pazienti a rischio. L'effetto di una terapia antibiotica mirata in soggetti con sierologia positiva per *Chlamydia pneumoniae* nella riduzione degli eventi cardiovascolari è stata valutata da diversi trial clinici (ACADEMIC[42], ROXIS[43], AZACS[44], ACES[45], WIZARD[46], ecc.). Alcuni hanno riscontrato una riduzione di eventi cardiovascolari (ROXIS)[43], altri una riduzione degli indici di flogosi (ACADEMIC)[42], altri del titolo anticorpale anti-*Chlamydia*, altri ancora non hanno trovato differenze statisticamente significative. La variabilità tra i risultati ottenuti probabilmente è da attribuire a vari fattori quali un inadeguato dosaggio e una non esauriente durata della terapia, una scarsa selezione dei pazienti inclusi, uno scarso effetto dell'antibiotico utilizzato contro un batterio intracellulare obbligato, una scarsa correlazione tra titolo anticorpale sistemico e infezione intracoronarica. In futuro una migliore selezione del campione da studiare potrebbe portare a risultati differenti.

In conclusione la *Chlamydia pneumoniae* potrebbe giocare un ruolo importante nel processo di instabilizzazione della placca aterosclerotica[19-27]. Verosimilmente la *Chlamydia* non rappresenta l'unico agente infettivo in grado di esacerbare la flogosi all'interno della placca stessa[19,30,41]. I dati da noi riportati, sebbene raccolti su un campione scarsamente numeroso, confermano questa ipotesi, ma necessiteranno nel futuro di ulteriori verifiche.

Riassunto

Razionale. La storia naturale della placca aterosclerotica a tutt'oggi non è stata del tutto compresa. Una delle ipotesi più accreditate in letteratura è che la flogosi svolga un ruolo determinante nel processo di instabilizzazione di una placca aterosclerotica. Quale sia il determinante fondamentale che innesca il processo flogistico non è stato ancora oggi stabilito. Lo scopo del nostro lavoro è stato quello di correlare l'infezione acuta da *Chlamydia pneumoniae* con l'instabilizzazione della placca aterosclerotica.

Materiali e metodi. A tal fine abbiamo confrontato le concentrazioni di IgM anti-*Chlamydia pneumoniae* in due gruppi omogenei di soggetti, l'uno affetto da infarto miocardico acuto (IMA) e l'altro affetto da angina stabile.

Risultati. I nostri risultati hanno mostrato un più alto indice di positività nei pazienti infartuati, con una differenza statisticamente incisiva. Successivamente il gruppo affetto da IMA è stato suddiviso in due sottogruppi, con e senza rottura di placca. Nel sottogruppo con rottura di placca la concentrazione media degli anticorpi anti-*Chlamydia* era notevolmente più elevata sia rispetto ai pazienti con angina stabile sia rispetto a quelli senza rottura di placca. Il sottogruppo con rottura di placca è stato ulteriormente suddiviso in altri due sottogruppi in base alla formula leucocitaria: il sottogruppo con formula leucocitaria normale aveva una concentrazione di IgM anti-*Chlamydia* molto superiore a tutti gli altri sottogruppi.

Conclusioni. Dai dati emersi, la *Chlamydia pneumoniae* potrebbe giocare un ruolo importante nel processo di instabilizzazione della placca aterosclerotica.

Parole chiave: Aterosclerosi; Chlamydia pneumoniae; Immunoglobuline; Infarto miocardico; Rottura di placca.

Bibliografia

1. Madjid M, Naghavi M, Malik BA, Litovsky S, Willerson JT, Casscells W. Thermal detection of vulnerable plaque. Am J Cardiol 2002; 90 (10C): L36-L39.
2. Lastas A, Graziene V, Barkauskas E, Salkus G, Rimkevicius A. Carotid artery atherosclerotic plaque: clinical and morphological-immunohistochemical correlation. Med Sci Monit 2004; 10: CR606-CR614.
3. Rohde LE, Lee RT. Pathophysiology of atherosclerotic plaque development and rupture: an overview. Semin Vasc Med 2003; 3: 347-54.
4. Nakamura M, Lee DP, Yeung AC. Identification and treatment of vulnerable plaque. Rev Cardiovasc Med 2004; 5 (Suppl 2): S22-S33.
5. Mo VY, De Lemos JA. Individualizing therapy in acute coronary syndromes: using a multiple biomarker approach for diagnosis, risk stratification, and guidance of therapy. Curr Cardiol Rep 2004; 6: 273-8.
6. Willerson JT, Ridker PM. Inflammation as a cardiovascular risk factor. Circulation 2004; 109: 2-10.
7. Shishehbor MH, Hazen SL. Inflammatory and oxidative markers in atherosclerosis: relationship to outcome. Curr Atheroscler Rep 2004; 6: 243-50.
8. Baldewsing RA, de Korte CL, Schaar JA, Mastik F, van der Steen AF. Finite element modeling and intravascular ultrasound elastography of vulnerable plaques: parameter variation. Ultrasonics 2004; 42: 723-9.
9. Cipollone F, Fazia M, Iezzi A, et al. Blockade of the angiotensin II type 1 receptor stabilizes atherosclerotic plaques in humans by inhibiting prostaglandin E2-dependent matrix metalloproteinase activity. Circulation 2004; 109: 1482-8.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 52.14.126.74 Mon, 29 Apr 2024, 09:40:00

10. Shishehbor MH, Bhatt DL. Inflammation and atherosclerosis. Curr Atheroscler Rep 2004; 6: 131-9.
11. Arbustini E, Morbini P, Bello BD, Prati F, Specchia G. From plaque biology to clinical setting. Am Heart J 1999; 138: 55-60.
12. Higuchi M, Castelli JB, Aiello VD, et al. Great amount of C. pneumoniae in ruptured plaque vessel segments at autopsy. A comparative study with stable plaques. Arq Bras Cardiol 2000; 74: 149-51.
13. Higuchi ML, Sambiase N, Palomino S, et al. Detection of Mycoplasma pneumoniae and Chlamydia pneumoniae in ruptured atherosclerotic plaques. Braz J Med Biol Res 2000; 33: 1023-6.
14. Yeh ET. CRP as a mediator of disease. Circulation 2004; 109 (21 Suppl 1): II11-4.
15. Li JJ, Fang CH. C-reactive protein is not only an inflammatory marker but also a direct cause of cardiovascular diseases. Med Hypotheses 2004; 62: 499-506.
16. Hennerici MG. The unstable plaque. Cerebrovasc Dis 2004; 3: 17-22.
17. Tedgui A, Mallat Z. Inflammation and atherosclerosis. Nephrologie 2003; 24: 411-4.
18. Ito T, Ikeda U. Inflammatory cytokines and cardiovascular disease. Curr Drug Targets Inflamm Allergy 2003; 2: 257-65.
19. Higuchi ML, Ramires JA. Infectious agents in coronary atheromas: a possible role in the pathogenesis of plaque rupture and acute myocardial infarction. Rev Inst Med Trop Sao Paulo 2002; 44: 217-24.
20. Shimada K, Mokuno H, Watanabe Y, Sawano M, Daida H, Yamaguchi H. High prevalence of seropositivity for antibodies to Chlamydia-specific lipopolysaccharide in patients with acute coronary syndrome. J Cardiovasc Risk 2000; 7: 209-13.
21. Rajtar R, Malczewska-Malec M, Kloch M, Kolasinska-Kloch W. Chlamydia pneumoniae and cardiovascular diseases. Przegl Lek 2004; 61: 165-9.
22. Romano S, Penco M, Fratini S, et al. Chlamydia pneumoniae infection is associated with coronary artery disease but not implicated in inducing plaque instability. Int J Cardiol 2004; 95: 95-9.
23. Zamorano J, Garcia-Tejada J, Suarez A, et al. Chlamydia pneumoniae in the atherosclerotic plaques of patients with unstable angina undergoing coronary artery bypass grafting: does it have prognostic implications? Int J Cardiol 2003; 90: 297-302.
24. Zamorano J, Suarez A, Garcia Tejada J, et al. Prevalence of Chlamydia pneumoniae in the atherosclerotic plaque of patients with unstable angina and its relation with serology. Int J Cardiol 2003; 89: 273-9.
25. Gayet A, Baril L, Orfila J. The relationship between Chlamydia pneumoniae and atherosclerosis. Presse Med 2001; 30: 1792-801.
26. Kaykov E, Abbou B, Friedstrom S, Hermoni D, Roguin N. Chlamydia preumoniae in ischemic heart disease. Isr Med Assoc J 1999; 1: 225-7.
27. Bauriedel G, Andrie R, Likungu JA, Welz A, Braun P, Welsch U, Luderitz B. Persistence of Chlamydia pneumoniae in coronary plaque tissue. A contribution to infection and immune hypothesis in unstable angina pectoris. Dtsch Med Wochenschr 1999; 124: 1408-13.
28. Tousoulis D, Davies G, Stefanadis C, Toutouzas P, Ambrose JA. Inflammatory and thrombotic mechanisms in coronary atherosclerosis. Heart 2003; 89: 993-7.
29. Shah PK. Mechanisms of plaque vulnerability and rupture. J Am Coll Cardiol 2003; 41 (Suppl S): 15-22.
30. Higuchi ML, Reis MM, Sambiase NV, et al. Coinfection with Mycoplasma pneumoniae and Chlamydia pneumoniae in ruptured plaques associated with acute myocardial infarction. Arq Bras Cardiol. 2003; 81: 12-22.
31. Dickson BC, Gotlieb AI. Towards understanding acute destabilization of vulnerable atherosclerotic plaques. Cardiovasc Pathol 2003; 12: 237-48.
32. Chyu KY, Shah PK. Role of inflammation in atherothrombosis. Drug News Perspect 2001; 14: 101-9.
33. Ablij HC, Meinders AE. Atherosclerosis and inflammation: the role of C-reactive protein. Ned Tijdschr Geneeskd 2003; 147: 15-20.
34. Gomes MC. C-reactive protein: a new golden marker of cardiovascular risk. Rev Port Cardiol 2002; 21: 1329-46.
35. Fuster V, Badimon JJ, Badimon L. Clinical-pathological correlations of coronary disease progression and regression. Circulation 1992; 86: 1-11.
36. Falk E. Why do plaques rupture? Circulation 1992; 86: 30-42.
37. Ogawa H. Pathophysiology of acute coronary syndromes. J Cardiol 1999; 1: 9-16.
38. Chester MR, Chen L, Kaski JC. The natural history of unheralded complex coronary plaques. J Am Coll Cardiol 1996; 28: 604-8.
39. Stone PH. Triggers of transient myocardial ischemia: circadian variation and relation to plaque rupture and coronary thrombosis in stable coronary artery disease. Am J Cardiol 1990; 66: G32-G36.
40. Ueda Y, Hirayama A, Kodama K. Plaque characterization and atherosclerosis evaluation by coronary angioscopy. Herz 2003; 28: 501-4.
41. Khairy P, Rinfret S, Tardif JC, et al. Absence of association between infectious agents and endothelial function in healthy young men. Circulation 2003; 107: 1966-71.
42. Muhlestein JB, Anderson JL, Carlquist, et al. Randomized secondary prevention trial of azithromycin in patients with coronary artery disease: primary clinical results of the ACADEMIC study. Circulation 2000; 102: 1755-60.
43. Gurfinkel E, Bozovich G, Beck E, Testa E, Livellara B, Mautner B.Treatment with the antibiotic roxithromycin in patients with acute non-Q-wave coronary syndromes. The final report of the ROXIS Study. Eur Heart J 1999; 20: 121-7.
44. Cercek B, Shah PK, Noc M, et al, for the AZACS Investigators. Effect of short-term treatment with azithromycin on recurrent ischaemic events in patients with acute coronary syndrome in the Azithromycin in Acute Coronary Syndrome (AZACS) trial: a randomised controlled trial. Lancet 2003; 361: 809-13.
45. Jackson LA. Description and status of the azithromycin and coronary events study (ACES). J Infect Dis 2000; 181 (Suppl 3): S579-S581.
46. O'Connor CM, Dunne MW, Pfeffer MA, et al, for the Investigators in the WIZARD Study. Azithromycin for the secondary prevention of coronary heart disease events: the WIZARD study: a randomized controlled trial. JAMA 2003; 290: 1459-66.