

La placca vulnerabile

Francesco Prati, Alessandro Manzoli, Fabrizio Imola

Emodinamica e Cardiologia Interventistica, Ospedale San Giovanni, Roma

Caratteristiche della placca aterosclerotica “vulnerabile”

Numerosi studi autoptici hanno permesso di definire le componenti delle placche aterosclerotiche responsabili dell'infarto del miocardio e delle sindromi coronariche acute¹⁻⁴. È ormai noto che le lesioni aterosclerotiche responsabili dell'infarto presentano una capsula fibrosa sottile, con spessore inferiore a 60 μ , ed un nucleo lipidico sottostante ben sviluppato.

Lo spessore della capsula fibrosa condiziona la tendenza alla rottura della placca aterosclerotica: quanto maggiore è lo spessore tanto minore è la possibilità di ulcerazione della placca. Secondo studi di sperimentazione animale, una capsula fibrosa assottigliata, con spessore inferiore ai 150 μ , comporta un incremento dello stress circonferenziale tale da favorire la rottura della capsula stessa. Non a caso le fissurazioni che mettono in contatto il “pool” lipidico sottostante con il lume vasale si verificano comunemente a livello della spalla della capsula fibrosa, o meglio, nel tratto di giunzione tra la placca e la parete senza malattia aterosclerotica, il punto in cui lo spessore della capsula fibrosa è minimo^{5,6}.

Anche le dimensioni del “core” lipidico e la composizione dello stesso sono elementi che condizionano la rottura della placca aterosclerotica. Secondo Davies *et al.*^{1,7} le placche aterosclerotiche composte per almeno il 40% da tessuto lipidico sono a maggior rischio di rottura. Anche la composizione dell'ateroma sembra avere un ruolo importante; i “pools” lipidici formati prevalentemente da cole-

sterolo liquido, e non da cristalli di colesterolo, rendono le placche più vulnerabili. In questi casi il “pool” lipidico può non essere in grado di sopportare lo stress circonferenziale, che viene pertanto ridistribuito sulla capsula fibrosa, mettendola a rischio di rottura⁶. Infine va ricordato che l'aumento della temperatura della placca aterosclerotica, rilevabile nelle lesioni aterosclerotiche infiammate, determina una diminuzione della consistenza del “pool” lipidico, favorendone il processo di rottura. L'infiammazione è un terzo fattore che condiziona la vulnerabilità della placca. La rottura della capsula fibrosa si associa abitualmente ad una marcata infiltrazione locale di macrofagi e spesso di linfociti T. I macrofagi possono rilasciare delle proteasi in grado di degradare la matrice intracellulare: le metalloproteinasi, tra cui le collagenasi, le gelatinasi e la stromelisinasi. È proprio l'assottigliamento della capsula fibrosa indotto dalle metalloproteinasi, liberate dai macrofagi, l'elemento che favorisce la rottura della placca aterosclerotica⁷⁻⁹.

Pertanto, secondo una teoria che riceve molti consensi, le lesioni aterosclerotiche “vulnerabili”, o meglio le placche aterosclerotiche che possono andare incontro a processi di rottura con sovrapposizione trombotica, presentano una capsula fibrosa sottile con una componente lipidica sottostante ben rappresentata e segni di infiammazione.

I limiti dell'angiografia coronarica

L'angiografia rimane la tecnica “gold standard” nella

valutazione della malattia coronarica, anche se con le limitazioni di una metodica “luminale” che non studia la placca aterosclerotica e la parete vasale. Nonostante negli anni ottanta Ambrose *et al.* siano riusciti a correlare le immagini angiografiche alle differenti sindromi cliniche^{10,11}, resta la necessità di studiare le placche aterosclerotiche mediante l'uso di sonde intracoronariche che consentano uno studio attento delle componenti della placca aterosclerotica.

Le tecniche intravascolari per lo studio dell'aterosclerosi coronarica

L'ecografia intravascolare

Introdotta circa 10 anni fa, l'ultrasonografia (IVUS) si è imposta come una metodica in grado di fornire delle informazioni relative alla composizione della placca aterosclerotica. La tecnica viene effettuata con sonde di diametro inferiore ai 6 F e si avvale di trasduttori che studiano l'aterosclerosi coronarica con una risoluzione intorno ai 150 μ . L'IVUS distingue le placche aterosclerotiche in lesioni a composizione prevalentemente lipidica, fibrosa e calcifica (Figura 1)¹²⁻¹⁵. Sebbene l'IVUS identifichi il tessuto fibroso e calcifico con alta sensibilità e specificità, la metodica è risultata meno accurata nell'identificare il tessuto lipidico. L'IVUS identifica i depositi di calcio con una sensibilità e specificità significativamente superiore all'angiografia. Tuttavia la presenza del calcio ostacola lo studio delle lesioni coronariche poiché non consente la

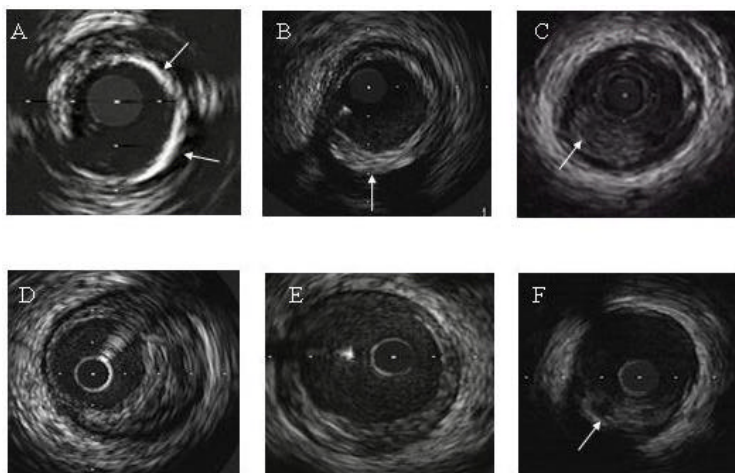


Figura 1. Studio ultrasonografico della composizione della placca aterosclerotica. *Riquadro A:* esempio di placca con marcate componenti calcifiche, come indicato dalle frecce. *Riquadro B:* placca di tipo fibroso con massimo ispessimento dalle ore 4 alle ore 6 (freccia). *Riquadro C:* rilievo di materiale trombotico che protrude nel lume, come indicato dalla freccia. *Riquadro D:* placca a composizione prevalentemente fibrosa. *Riquadro E:* placca “soffice”, a contenuto prevalentemente lipidico. *Riquadro F:* Pool lipidico individuato come una zona circolare ecopriva, circondata da tessuto a maggior ecoriflettenza

visualizzazione delle componenti della placca collocate più esternamente.

Le componenti lipidiche vengono invece rilevate dall'IVUS con minore accuratezza, come confermato da studi di validazione istologica condotti con sonde IVUS a 20-30 MHz. In effetti, l'aspetto ultrasonografico indicativo di “pool” lipidico, una zona ecotrasparente delimitata da tessuto fibroso, si può prestare a differenti interpretazioni e talvolta essere confusa con l'ecotrasparenza (ombra acustica graduale) che si accompagna alla presenza di tessuto fibroso-denso. L'utilizzo di sonde a 40 MHz ha comunque migliorato la definizione dei “pools” lipidici, come documentato da studi in-vitro e da esperienze in-vivo. Secondo la nostra esperienza, i “pools” lipidici vengono identificati con sonde a 40 MHz con una sensibilità e specificità rispettivamente del 67% e 94%¹⁶.

Nonostante la tecnica presenti delle limitazioni nella definizione delle componenti dell'atero-sclerosi, si può affermare che l'IVUS rappresenti un passo avanti nello studio delle lesioni a rischio di

rottura. Rimane infatti l'unica metodica in grado di caratterizzare la placca aterosclerotica a tutto spessore e di valutare la parete esterna (avventiziale) dell'arteria. Non va comunque dimenticato che la risoluzione dell'IVUS non permette di identificare i “pools” lipidici con assoluta certezza e non consente di misurare lo spessore della capsula fibrosa o l'area della formazione lipidica, elementi importanti per una corretta identificazione della placca aterosclerotica vulnerabile.

Anche lo studio delle placche aterosclerotiche complicate è reso possibile dalla tecnica IVUS. Tuttavia la ricerca degli elementi anatomici distintivi delle lesioni complicate, come le fissurazioni, o più semplicemente le erosioni e la sovrapposizione del trombo, non è agevole (Figura 2).

In casi fortunati il trombo appare come una massa a bassa ecoriflettenza che aggetta nel lume vasale ed ha un aspetto ed un'ecodensità non omogenea (talvolta scintillante)¹⁴. Quando il trombo è fresco risulta facilmente individuabile poiché è mobile, in modo sincrono con le fasi sistoliche della coronaria. D'altro

canto, i trombi più vecchi ed organizzati sono più difficili da individuare. Pertanto la definizione del trombo, che assume un ruolo chiave nella fisiopatologia delle sindromi croniche acute, è attualmente al limite della risoluzione dell'IVUS. Nonostante tali limitazioni, recentemente l'IVUS è stato utilizzato estensivamente per correlare gli aspetti ultrasonografici delle lesioni alle sindromi cliniche.

Negli ultimi anni è stata proposta una teoria che vede nel rimodellamento positivo delle lesioni coronariche un elemento che favorisce la rottura delle placche aterosclerotiche. Il rimodellamento positivo delle coronarie, descritto per la prima volta da *Glagov* nel 1987¹⁷, consiste nell'espansione segmentaria asimmetrica della parete vascolare in corrispondenza della placca aterosclerotica, con conseguente incremento dell'area vasale rispetto ad un segmento di riferimento^{18,19} (Figura 3). Meno frequentemente si osserva il comportamento opposto, conosciuto come rimodellamento negativo e caratterizzato dalla riduzione dell'area vasale a livello della placca aterosclerotica²⁰. Più studi hanno evidenziato una correlazione tra la presenza di lesioni responsabili di sindrome coronarica acuta ed il fenomeno del rimodellamento^{21,22}. In altri termini, si è visto che il rimodellamento positivo è più spesso individuabile nelle lesioni responsabili di sindrome coronarica acuta. *Smits et al.*²² sono stati i primi ad evidenziare una chiara associazione tra il rimodellamento ed il quadro clinico. Secondo gli Autori, il rimodellamento positivo era presente nel 58% delle lesioni responsabili di angina instabile e solo nel 17% di quelle che causavano angina stabile. Tale riscontro è stato confermato da *von Biergelen et al.*²². Gli Autori hanno evidenziato un rimodellamento positivo nel 66% delle placche aterosclerotiche con segni di rottura e nel 17% delle lesioni coronariche di controllo; viceversa, il rimodellamento negativo era presente nel 7% delle lesioni coronariche ulcerate e nel 48% delle placche di controllo.

Vi è da chiedersi quali elementi fisiopatologici uniscano

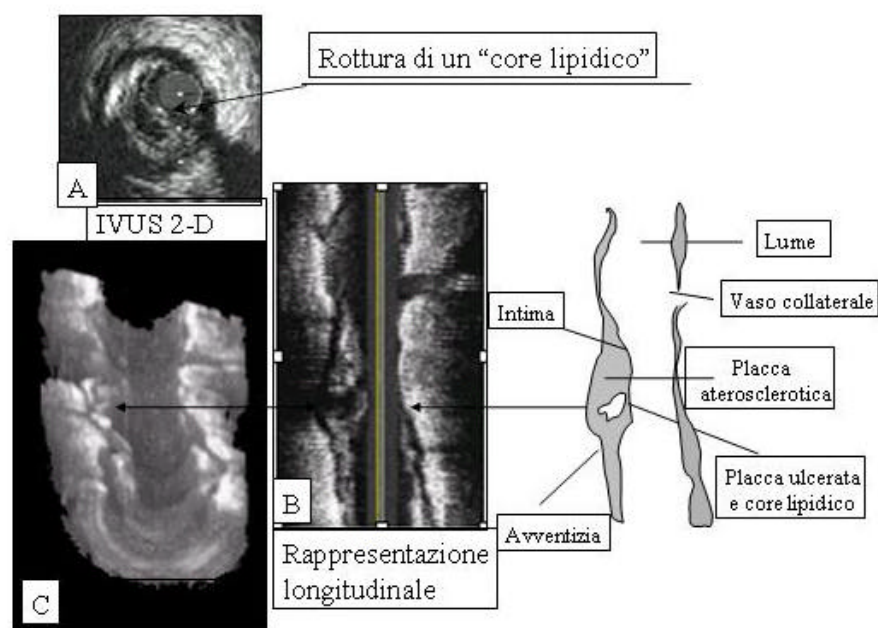


Figura 2. Immagine ultrasonografica bidimensionale e tridimensionale indicativa di rottura di placca aterosclerotica con “core” lipidico.

le sindromi coronariche acute al fenomeno del rimodellamento. Secondo una teoria recentemente formulata²³, il rilascio di metalloproteinasi da parte dei macrofagi è l'elemento che lega la genesi del rimodellamento alla formazione di placche instabili. I macrofagi, presenti nelle placche aterosclerotiche ulcerate, sono infatti in grado di degradare sia il tessuto connettivale della capsula fibrosa, favorendo l'ulcerazione di placca, che di assottigliare lo strato muscolare, permettendo il fenomeno del rimodellamento. Il rimodellamento positivo pertanto sembra associarsi a lesioni di recente formazione ed è spesso in relazione a placche vulnerabili. Il rimodellamento negativo può invece considerarsi un elemento distintivo delle lesioni più vecchie, in cui si verifica una retrazione delle placche aterosclerotiche con assottigliamento della componente lipidica.

La correlazione tra il rimodellamento coronarico ed il quadro clinico è indubbiamente di interesse, ma va ricordato che alla dilatazione compensatoria delle coronarie concorrono altre cause. Ad esempio, si è recentemente osservato che il rimodellamento è condizionato in modo importante

da fattori meccanici²⁴. In particolare, le placche aterosclerotiche eccentriche, che in sezione trasversale aggettano verso il miocardio, non presentano il rimodellamento poiché il muscolo miocardico esercita una resistenza alla crescita della placca aterosclerotica. Al contrario, le lesioni localizzate verso il pericardio vanno incontro alla dilatazione compensatoria della parete vasale, non essendovi strutture che impediscono la crescita della placca aterosclerotica.

L'angioscopia

L'angioscopia ha contribuito alla comprensione della fisiopatologia delle sindromi coronariche acute²⁵. La tecnica permette lo studio dell'endotelio e delle componenti superficiali della placca aterosclerotica ed è in grado di cogliere in modo adeguato le componenti morfologiche che si associano alle sindromi coronariche acute: le ulcerazioni e la presenza di trombo. Secondo Siegel *et al.*²⁶ la sensibilità della tecnica è del 73% per la fissurazione della placca e del 100% per l'identificazione del trombo. Secondo studi angioscopici

effettuati in soggetti con recente infarto miocardico, le placche con più alto rischio di rottura appaiono gialle e traslucide²⁷. E' verosimile che il colore giallo sia dovuto alla presenza di formazioni lipidiche e che l'aspetto traslucido sia causato dalla presenza di una capsula fibrosa sottile.

Un limite importante della metodica è di non studiare le componenti della placca aterosclerotica sottostante l'endotelio e di offrire solamente un'analisi qualitativa, senza effettuare misurazioni quantitative. Un secondo elemento che ne ha frenato l'utilizzo in modo diffuso è la complessità della tecnica che, per visualizzare le lesioni, richiede l'occlusione del vaso mediante palloncino e l'infusione di soluzione fisiologica.

Le nuove tecniche intravascolari

Negli ultimi anni sono state sviluppate nuove tecniche di “imaging” intravascolare per migliorare la definizione delle placche aterosclerotiche. Ad esse si aggiungono metodiche che offrono informazioni di tipo fisiopatologico e che possono identificare in modo indiretto la

presenza di processi infiammatori a livello delle lesioni coronariche.

Tomografia ottica computerizzata (OCT)

La tomografia ottica computerizzata (OCT) è una nuova tecnica che genera immagini ad alta risoluzione delle lesioni coronariche²⁸. La metodica si basa sull'utilizzo di un fascio di luce e sulla riflessione della stessa da parte delle strutture che vengono incontrate. Il miglioramento della risoluzione delle immagini OCT, rispetto a quelle IVUS, è considerevole; la risoluzione longitudinale è infatti pari a 10-15 μ risultando almeno 30 volte superiore a quella della ultrasonografia (Figura 4).

Studi in-vitro di recente pubblicazione²⁹⁻³¹, dimostrano che l'OCT è in grado di identificare le lesioni aterosclerotiche di aspetto complicato, con piccole ulcerazioni e sovrapposizione trombotica. A differenza dell'ecografia intracoronarica, l'OCT è in grado di studiare strutture di dimensioni molto contenute, che sono al di là delle capacità risolutive dell'ultrasonografia. Ad esempio le componenti lipidiche delle lesioni coronariche possono essere rilevate con una elevatissima accuratezza (sensibilità e specificità superiori al 90%).

L'utilizzo della metodica per lo studio delle lesioni coronariche complicate permette pertanto di definire le fissurazioni che mettono in contatto il "pool" lipidico con il lume vasale e l'eventuale sovrapposizione di materiale trombotico.

Nella valutazione dell'evoluzione delle lesioni aterosclerotiche l'OCT può identificare con precisione le formazioni lipidiche nel contesto della placca aterosclerotica e, una volta applicato un algoritmo per effettuare delle misurazioni, può consentire il calcolo dello spessore della capsula fibrosa e dell'area della formazione lipidica.

La tecnica, non ancora in commercio, è molto promettente e

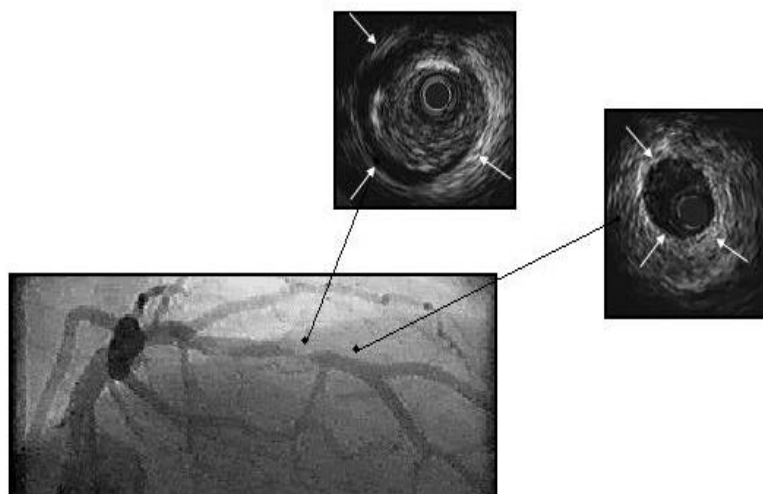


Figura 3. Esempio di rimodellamento positivo della parete vasale. L'immagine angiografica (riquadro in basso) rivela una stenosi di grado importante nel tratto medio dell'arteria discendente anteriore. L'immagine ultrasonografica ottenuta a livello della lesione (riquadro IVUS in alto) evidenzia una placca aterosclerotica che riduce il lume vasale in modo marcato. Si apprezza inoltre una notevole dilatazione dell'area sottesa dall'area avventiziale (frecce) rispetto a quella rilevabile nel segmento di riferimento distale (frecce nell'immagine IVUS riportata a destra).

non appena superate alcune limitazioni tecniche potrà essere uno strumento molto prezioso per studiare la morfologia della placca aterosclerotica e la fisiopatologia delle sindromi coronariche acute.

Un'importante limitazione tecnica al momento è la limitata penetrazione della luce e la conseguente impossibilità di valutare le componenti della placca ad una profondità superiore a 1,5-2,00 mm. Un secondo importante limite è dato dalla elevata riflettanza dei globuli rossi del sangue, che impediscono lo studio delle pareti vasali. Tale problema è difficilmente risolvibile se non mediante l'infusione di una soluzione salina all'interno delle coronarie, al fine di allontanare la porzione corpuscolata del sangue. Questo limite procedurale rende la procedura più complessa poiché l'infusione di soluzione salina evoca ischemia e frequentemente angina pectoris. Una soluzione alternativa è quella di posizionare la sonda OCT all'interno di un palloncino. Se da un lato il palloncino gonfiato all'interno

della coronaria consente di allontanare i globuli rossi, dall'altro determina un'occlusione del vaso, causando pertanto ischemia. Il gonfiaggio del palloncino, inoltre, può modificare l'anatomia della parete vasale ed ostacolare, per esempio, il rilievo di piccole fissurazioni.

Nonostante l'OCT identifichi le componenti tessutali con elevata accuratezza, la distinzione tra le formazioni lipidiche e calcifiche della placca aterosclerotica non è agevole. La distinzione è resa possibile dall'analisi dei contorni delle due componenti tessutali; in presenza di lipidi i contorni con il tessuto fibroso circostante sono infatti più sfumati. In futuro l'abbinamento della OCT alla spettroscopia³², metodica che fornisce preziose informazioni sulla composizione chimica delle lesioni coronariche, potrebbe essere uno strumento prezioso per rendere più agevole l'interpretazione della composizione della placca. La fusione delle due metodiche è resa possibile dal fatto che possano essere veicolate da un'unica fibra ottica.

La termografia

La termografia offre delle informazioni di tipo funzionale ed è pertanto una metodica complementare rispetto a quelle più propriamente morfologiche. A Casscells *et al.*³³ va attribuito il merito di avere validato la tecnica nell'uomo, dimostrando una precisa correlazione tra l'incremento della temperatura nella placca aterosclerotica carotidea e il contenuto di macrofagi, espressione di attività infiammatoria. Gli autori hanno infatti individuato un'elevata correlazione tra la densità dei macrofagi e la temperatura della placca aterosclerotica. L'aumento della temperatura nella placca con segni di infiammazione va riferita all'elevato metabolismo ad alto consumo di glucosio ed ossigeno da parte dei macrofagi. Va inoltre sottolineato che gli Autori hanno individuato una correlazione inversa tra la temperatura della placca e la densità delle cellule muscolari lisce.

In un recente studio Verheye *et al.*³⁴, introducendo un catetere termografico nell'aorta del coniglio, hanno dimostrato la presenza di un incremento di temperatura nelle lesioni di conigli ipercolesterolemici, a differenza di quanto osservato nel gruppo di confronto con valori normali di colesterolo. La variazione di temperatura nei conigli ipercolesterolemici si riduceva in modo significativo dopo 3 mesi di dieta a normale contenuto di grassi. Questa osservazione si accompagnava alle osservazioni istologiche, che evidenziavano la riduzione del contenuto in colesterolo delle cellule e della numerosità dei macrofagi.

Si può pertanto ritenere che l'incremento di temperatura a livello delle lesioni aterosclerotiche è fondamentalmente dovuto alla presenza dei macrofagi, ma è anche correlato alle componenti lipidiche delle placche.

Al gruppo di Stefanadis³⁵ va attribuito un ruolo fondamentale nella validazione clinica della metodica. Gli Autori, utilizzando

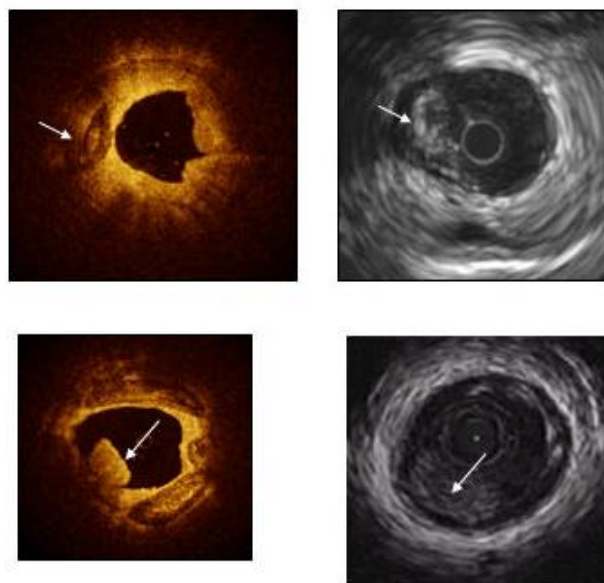


Figura 4. Confronto tra IVUS e OCT nella definizione della placca aterosclerotica. Il riquadro in alto a sinistra, ottenuto mediante OCT, mostra una formazione lipidica, all'interno di una placca aterosclerotica. Si può apprezzare l'elevata definizione dell'immagine che può consentire la misurazione dell'area del pool lipidico e dello spessore del cappuccio fibroso. Il riquadro in alto a destra, ottenuto mediante IVUS, rivela un pool lipidico, anch'esso indicato da una freccia. La definizione delle immagini ottenute mediante IVUS, non consente tuttavia di effettuare misurazioni relative all'area della formazione lipidica e dello spessore della capsula fibrosa. Il riquadro in basso a sinistra, ottenuto mediante OCT, evidenzia con estrema chiarezza una formazione trombotica intraluminale. Il rilievo IVUS di trombi intracoronarici risulta molto difficoltoso poiché l'ecoriflettenza del trombo è simile a quella delle componenti lipidiche della placca.

un termistore di 3F con una accuratezza di 0.05° ed una risoluzione spaziale di $500\ \mu$, hanno studiato 90 lesioni. Le lesioni responsabili di angina instabile o infarto del miocardio presentavano una temperatura significativamente più alta rispetto a quelle responsabili di angina stabile. Inoltre, l'incremento della temperatura correlava in modo significativo con l'innalzamento della proteina C reattiva, a dimostrazione del nesso tra infiammazione e aumento della temperatura.

Ovviamente, essendo la tecnica in rapida evoluzione, il design dei cateteri termografici è oggetto di continui cambiamenti. Il primo catetere utilizzato dal gruppo di Stefanadis prevedeva semplicemente l'utilizzo di un termistore in punta (Medispes S.W., Zurigo, Svizzera). L'utilizzo di questo termistore presentava alcune

limitazioni. In primo luogo risultava difficile mettere a contatto il termistore con la placca aterosclerotica e, in secondo luogo, una volta appoggiato il termistore alla parete vasale l'effetto di raffreddamento del sangue ostacolava una corretta rilevazione della temperatura. Un più recente design del catetere Medispes per termografia prevede l'utilizzo di un palloncino localizzato nel lato opposto del termistore. Il palloncino occlude completamente il vaso e favorisce il contatto del termistore alla parete vasale. Questa soluzione garantisce una più attenta valutazione della temperatura ma ha il limite di essere più indaginosa poiché richiede l'occlusione dell'arteria coronarica.

Altri cateteri per termografia, non ancora in commercio, prevedono l'utilizzo di 4 bracci in nitinol (con termistore in punta),

che si aprono all'interno della coronaria, garantendo il rilievo della temperatura in 4 punti equidistanti per ogni sezione trasversale del vaso (Termocore). Questi cateteri, una volta posizionati, vengono trascinati in senso distale-proximale e garantiscono un mappaggio corretto della temperatura, che viene valutata in più punti. Questo design ha come limite la difficoltà di posizionamento del termografo, che appare abbastanza ingombrante, e la possibilità di raffreddamento della placca da parte del sangue.

Indubbiamente la termografia può essere considerata una metodica complementare all'OCT. Ai dettagli morfologici ottenibili mediante l'OCT si possono aggiungere le informazioni fisiopatologiche fornite dalla termografia, che offre una stima indiretta dei processi infiammatori delle lesioni coronariche. E' possibile che, in futuro, l'uso combinato delle due tecniche possa individuare le lesioni

aterosclerotiche vulnerabili (Figura 5).

L'elastografia

L'elastografia è una nuova metodica che offre immagini intravascolari ad alta risoluzione e che permette di studiare le proprietà meccaniche delle placche aterosclerotiche³⁶. La tecnica si basa sulla distinzione delle caratteristiche meccaniche dei componenti della placca utilizzando un normale catetere IVUS. Dopo avere ottenuto immagini IVUS a diverse pressioni intravascolari (es. 80 mmHg e 100 mmHg), si analizza la tensione locale analizzando il segnale di ritorno mediante la radiofrequenza. La tecnica pertanto, sfruttando le differenti proprietà meccaniche delle componenti della placca aterosclerotica, ne permette l'identificazione. Studi di validazione in-vitro hanno mostrato una alta correlazione tra le

componenti della placca identificati alla elastografia con i campioni istopatologici. In particolare, nelle sezioni trasversali ultrasonografiche è possibile identificare i quadranti con composizione lipidica con elevata accuratezza e distinguerli dalle componenti fibrose o calcifiche della placca. Un importante vantaggio di tale tecnica è che si basa sull'utilizzo di cateteri ultrasonografici e pertanto si avvale di una tecnica ben conosciuta.

La spettroscopia

La spettroscopia nel vicino infrarosso consente di analizzare la composizione chimica della placca aterosclerotica. Analogamente all'OCT la tecnica prevede l'utilizzo di fibre ottiche. Studi recenti effettuati in-vitro hanno dimostrato che la tecnica è in grado di identificare la componente lipidica e fibrosa della placca aterosclerotica con alta sensibilità e specificità³². Le informazioni ottenibili con questa tecnica, affiancate a quelle morfologiche fornite dall'OCT, migliorerebbero ulteriormente la definizione e l'analisi delle placche aterosclerotiche.

È possibile identificare le lesioni "vulnerabili"?

Ripetute osservazioni condotte negli ultimi anni hanno messo in risalto il ruolo dell'infiammazione nella genesi della rottura della placca aterosclerotica. Segni di un processo infiammatorio sono rilevabili non solo nella coronaria contenente la lesione responsabile di sindrome coronarica acuta, ma anche negli altri distretti coronarici. Buffon et al.³⁷ hanno misurato il livello di mieloperossidasi prodotta dai neutrofili in 65 pazienti con angina instabile, angina stabile e senza cardiopatia ischemica. Effettuando dei prelievi dalla vena femorale e dalla vena cardiaca magna, che drena unicamente la coronaria sinistra, hanno riscontrato che, indipendentemente dalla localizzazione della stenosi, il livello di

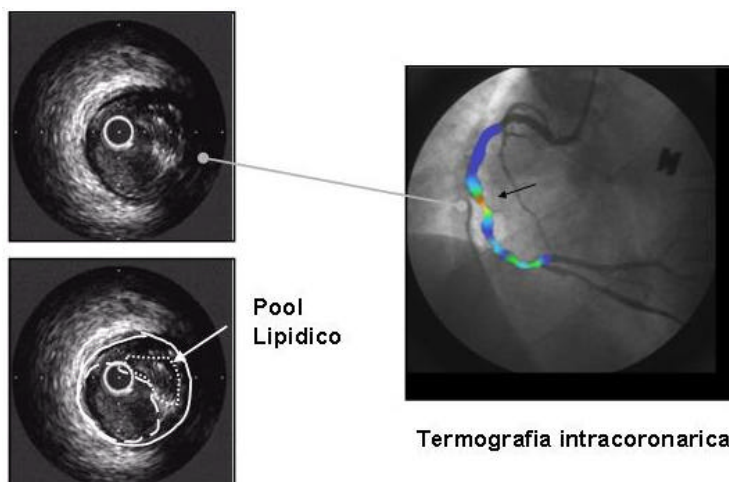


Figura 5. Studio di placca aterosclerotica vulnerabile effettuato mediante ecografia intracoronarica e termografia. Il riquadro a destra si riferisce alla valutazione termografica di una coronaria destra, che presenta stenosi al 50% nel tratto medio (freccia). La termografia indica, a livello della lesione, un incremento della temperatura di 0.4° C rispetto al segmento di riferimento. L'incremento di temperatura individua una placca aterosclerotica "calda", ed è indicata in rosso dalla tecnica di codifica mediante colori. La metodica IVUS evidenzia, a livello della lesione aterosclerotica "calda", una placca con distribuzione eccentrica e localizzata dalle ore 12 alle ore 16 (riquadro in alto a sinistra). All'interno della placca aterosclerotica si apprezza un pool lipidico molto abbondante (linea punteggiata nel riquadro in basso a sinistra) ed in prossimità del lume vasale (linea tratteggiata). L'aspetto IVUS e termografico della placca è fortemente indicativo di lesione vulnerabile.

mieloperossidasi neutrofila prelevato dalla vena cardiaca magna, era ridotto in modo significativo in tutti i pazienti con angina instabile, incluso il sottogruppo con lesione coronarica localizzata nella coronaria destra. La riduzione delle mieloperossidasi non era invece evidenziabile nei soggetti con angina stabile e nel sottogruppo di controllo. Gli Autori concludevano che nei soggetti con angina instabile era presente una processo infiammatorio diffuso, indipendentemente dalla sede della lesione culprit.

Il dato è indubbiamente interessante ed è in linea con recenti osservazioni che vedono nell'infiammazione dell'albero coronarico l'elemento che scatena la rottura di più lesioni coronariche in distretti differenti³⁸⁻⁴¹. Recentemente anche studi effettuati mediante IVUS sono giunti a conclusioni simili. *Riouful et al.*⁴⁰ hanno studiato con l'IVUS le placche aterosclerotiche nei tre vasi coronarici principali di 24 soggetti con sindrome coronarica acuta. Solamente il 37.5% delle lesioni coronariche ritenute culprit presentavano gli aspetti ultrasonografici indicativi di placche complicate mentre, sorprendentemente, nel 79% dei casi si osservavano placche complicate in altre sedi dell'albero coronarico. Queste placche con aspetto complicato erano frequentemente multiple ed erano localizzate in un ramo coronarico diverso dall'arteria colpevole della sintomatologia nel 70% dei casi. Rimane tuttavia difficile da spiegare la bassa incidenza di lesioni con aspetto complicato a livello dei segmenti responsabili dell'angina instabile (solo il 37%). Resta ovviamente il dubbio che, per le ragioni precedentemente esposte, l'IVUS non sia stato in grado di apprezzare il modo adeguato gli aspetti anatomo-patologici indicativi della placca ulcerata.

Il riscontro di una reazione infiammatoria a carico di tutto l'albero coronarico è indubbiamente in contrasto con

osservazioni meno recenti che hanno evidenziato, a livello delle placche aterosclerotiche responsabili delle sindromi coronariche acute, una componente infiammatoria più spiccata rispetto agli altri segmenti dell'albero coronarico⁴²⁻⁴⁵. *Van der Waal et al.*⁴², in un elegante studio anatomo-patologico condotto in 20 pazienti deceduti in seguito ad infarto, ha evidenziato una marcata componente infiammatoria localizzata in una regione circoscritta della placca aterosclerotica culprit e non rilevabile negli altri segmenti. *Laine et al.*⁴³ ha dimostrato più recentemente che il numero delle mast cellule localizzate nello strato avventiziale, a livello delle placche aterosclerotiche culprit, era significativamente superiore a quello ottenuto a livello di lesioni prive di segni di rottura o nei segmenti senza patologia aterosclerotica. Tali differenze non erano riscontrabili nelle arterie coronariche di controllo. Questi risultati sono a supporto della tesi che vede nella infiammazione locale di una placca aterosclerotica lo stimolo che ne determina l'ulcerazione e conseguentemente un evento coronarico.

Nel complesso puzzle della patogenesi delle sindromi coronariche acute vi sono ancora molti tasselli da inserire. Va meglio chiarito mediante studi in-vivo, e non di tipo autoptico, quale sia il reale impatto delle formazioni lipidiche e degli elementi anatomo-patologici indicativi di placca vulnerabile. Va precisato il ruolo svolto dall'infiammazione nell'albero coronarico e, in particolare, nei segmenti coronarici differenti dalla lesione culprit. Va indagato per quale motivo alcune lesioni coronariche, una volta ulceratesi, vadano incontro ad una trombosi che determina l'occlusione acuta del vaso, mentre in altre placche aterosclerotiche il processo di rottura non causi alcuna conseguenza clinica.

Al momento non è chiaro se negli anni futuri si potranno utilizzare delle metodiche di "imaging" per

definire le placche aterosclerotiche vulnerabili, si ha però la certezza che queste tecniche offriranno risposte a molti dei quesiti posti.

Bibliografia

1. 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;69:377-381.
2. Moreno PR, Falk E, Palacios IF, Newell JB, Fuster V, Fallon JT. Macrophage infiltration in acute coronary syndromes: implications for plaque rupture. *Circulation* 1994;90:775-778.
3. Mann JM, Davies MJ. Vulnerable plaque: relation of characteristics to degree of stenosis in human coronary arteries. *Circulation* 1996;94:928-931.
4. Fishbein MC, Siegel RJ. How big are coronary atherosclerotic plaques that rupture? *Circulation* 1996;94:2662-2666.
5. Richardson PD, Davies MJ, Born GVR. Influence of plaque configuration and stress distribution on fissuring of coronary atherosclerotic plaques. *Lancet* 1989;2:941-944.
6. Loree HM, Kamm RD, Strigfellow RG, et al. Effects of fibrous cap thickness on peak circumferential stress in model atherosclerotic vessels. *Circ Res* 1992;71:850-858.
7. Davies MJ, Woolf N, Rowles P, Richardson PD. Lipid and cellular constituents of unstable human aortic plaques. *Basic Res Cardiol* 1994;89:133-39.
8. Loree HM, Tobias BJ, Gibson LJ, Kamm RD, Small DM, Lee RT. Mechanical properties of model atherosclerotic lesion lipid pools. *Arterioscler Thromb* 1994;14:230-234.

9. Galis ZS, Sukhova GK, Lark MW, Libby P. Increased expression of matrix metalloproteinases and matrix degrading activity in vulnerable regions of human atherosclerotic plaques. *J Clin Invest* 1994;94:2493-2503.
10. Ambrose JA. Prognostic implications of lesion irregularity on coronary angiography. *J Am Coll Cardiol* 1991;18:675-676.
11. Topol EJ, Nissen SE. Our preoccupation with coronary luminology: the dissociation between clinical and angiographic findings in ischemic heart disease. *Circulation* 1995;92:3838-3841.
12. Nissen SE, Gurley JC, Grines CL e coll. Intravascular ultrasound assessment of lumen size and wall morphology in normal subjects and patients with coronary artery disease. *Circulation* 1991;84:1087-1099.
13. Gussenhoven EJ, Essed CE, Lancee CT e coll. Arterial wall characteristic determined by intravascular ultrasound imaging. An in vitro study. *J Am Coll Cardiol* 1989;14:947-52.
14. Prati F, Labellarte A, Mallus MT et al. Ecografia intracoronarica. In *Trattato di Cardiologia dell' ANMCO*, Excerpta Medica ed. 2000; vol 1, pag 601-618.
15. Di Mario C, Gorge G, Peters R e coll. on behalf of the study group on intracoronary imaging of the working group of coronary circulation of the European Society of Cardiology. Clinical application and image interpretation in intracoronary ultrasound. *Eur Heart J* 1998;19:207-229.
16. Prati F, Arbustini E, Labellarte A, Boccanelli A. Correlation between high frequency intravascular ultrasound and histomorphology in human coronary arteries. *Heart* 2001;85:567-570.
17. Glagov S, Weisenberg E, Zarins CK, Stankunavicius R, Kolettis GJ. Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med* 1987;316:1371-1375.
18. Lo Sordo DW, Rosenfield K, Kaufman J, Pieczek A, Isner JM. Focal compensatory enlargement of human arteries in response to progressive atherosclerosis. In vivo documentation using intravascular ultrasound. *Circulation* 1994;89:2570-2577.
19. Prati F, Mallus MT, Parma A, Lioy E, Pagano A, Boccanelli A. Incidence of compensatory enlargement and paradoxical shrinkage of coronary arteries in presence of atherosclerotic lesions: an intracoronary ultrasound study based on multiple cross-section analysis per artery. *G Ital Cardiol* 1998;28:1063-1071.
20. Pasterkamp G, Wensing PJW, Post MJ, Hillen B, Mali WPTM, Borst C. Paradoxical arterial wall shrinkage may contribute to luminal narrowing of human atherosclerotic femoral arteries. *Circulation* 1995;91:1444-1449.
21. Smits PC, Pasterkamp G, de Jaegere PJ, Eefting FD, Stella PR, Borst C. Coronary artery disease: arterial remodeling and clinical presentation. *Heart* (in press).
22. von Biergelen C, Klinkhart W, Mintz GS, et al. Mechanical and structural characteristics of vulnerable plaques: analysis by coronary angioscopy and intravascular ultrasound. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:934-940.
23. Pasterkamp G, Falk E, Woutman H, Borst C. Techniques characterizing the coronary atherosclerotic plaque: influence on clinical decision making? *J Am Coll Cardiol* 2000;36:13-21.
24. Prati F, Arbustini E, Labellarte A, et al. Eccentric atherosclerotic plaques with positive remodelling have a pericardial distribution: a permissive role of epicardial fat? A three dimensional intravascular ultrasound study of left anterior descending artery lesions. *Eur Heart J* 2003;24:329-336.
25. Guagliumi G. Angioscopia coronarica. in: *Trattato di Cardiologia dell'ANMCO*. Excerpta Medica eds. 2000; vol 1, pag 587-599.
26. Siegel RJ, Ariani M, Fishbein MC, et al. Histopathologic validation of angioscopy and intravascular ultrasound. *Circulation* 1991;84:109-117.
27. Mizuno K, Miyamoto A, Satomura K, et al. Angioscopic coronary macromorphology in patients with acute coronary disorders. *Lancet* 1991;337:809-812.
28. Yabushita H, Bouma BE, Houser SL, et al. Characterization of human atherosclerosis by optical coherence tomography. *Circulation* 2002;106:1640-1645.
29. Brezinski M, Tearney BA, Bouma B, et al. Optical coherence tomography for optical biopsy. Properties and demonstration of vascular pathology. *Circulation* 1996;93:1206-1213.
30. Brezinski M, Saunders K, Jesser C, et al. Index matching to improve optical coherence tomography imaging through blood. *Circulation* 2001;103:1999-2003.
31. Jang I, Bouma B, Kang D, et al. Visualization of coronary atherosclerotic plaques in patients using Optical Coherence Tomography: comparison with intravascular

- ultrasound. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:604-649.
32. Wang J, Geng YJ, Guo B, Klima T, et al. Near-infrared spectroscopic characterization of human advanced atherosclerotic plaques. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1305-1315.
 33. Casscells W, Hathorn B, David M, et al. Thermal detection of cellular infiltrates in living atherosclerotic plaques: possible implications for plaque rupture and thrombosis. *Lancet* 1996;347:1447-1449.
 34. Verheye S, De Meyer GRY, Van Langenhove G, et al. In vivo temperature heterogeneity of atherosclerotic plaques is determined by plaque composition. *Circulation* 2002;105:1596-1601.
 35. Stefanadis C, Toutouzas 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;37:1277-1283.
 36. de Korte C, Sierevogel MJ, Mastik F, et al. Identification of atherosclerotic plaque components with intravascular ultrasound elastography in vivo: a Yucatan pig study. *Circulation* 2002;105:1627-1630.
 37. Buffon A, Biasucci LM, Liuzzo G, et al. Widespread coronary inflammation in unstable angina. *New Engl J Med* 2002;347:5-12.
 38. De Servi S, Mazzone A, Ricevuti G, et al. Increased expression of neutrophil and monocyte adhesion molecules in unstable coronary artery disease. *Circulation* 1993;88:358-363.
 39. Moreno PR, Falk E, Palacios IF. Macrophage infiltration in acute coronary syndromes: implications for plaque rupture. *Circulation* 1994;90:775-778.
 40. Rioufol G, Finet G, Ginon I, et al. Multiple atherosclerotic plaque rupture in acute coronary syndrome. A three vessel intravascular ultrasound study. *Circulation* 2002;106:804-808.
 41. Takano M, Mizuno K, Okamatsu K et al. Mechanical and structural characteristics of vulnerable plaques; analysis by coronary angioscopy and intravascular ultrasound. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:99-104.
 42. Van der Wal AC, Becker AE, Van der Loos CM, Das PK. Site of intimal rupture or erosion of thrombosed coronary atherosclerotic plaque is characterized by an inflammatory process irrespective of the dominant plaque morphology. *Circulation* 1994;89:36-44.
 43. Laine P, Kaartinen M, Penttilä A, et al. Association between myocardial infarction and the mast cells in the adventitia of the infarct-related coronary artery. *Circulation* 1999;99:361-369.
 44. Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH. The pathogenesis of coronary artery disease and acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 1992;326:242-250.
 45. Buja LM, Willerson JT. Role of inflammation in coronary plaque disruption. *Circulation* 1994;89:503-505.