

PERCHÉ LA MALATTIA CORONARICA E QUELLA CAROTIDEA NON VANNO DI PARI PASSO?

M. Lettino

**IRCCS Istituto Clinico Humanitas,
Rozzano, Milano.**

Le malattie cardio-cerebrovascolari rappresentano la patologia aterotrombotica che più frequentemente si manifesta annualmente nella popolazione dei Paesi Occidentali e di quelli in via di rapido sviluppo. Le stesse malattie sono anche le maggiori responsabili della mortalità annuale e della disabilità permanente dei pazienti colpiti. Osservando le statistiche americane, i tassi annuali di un primo evento cardiovascolare oscillano da 3/1.000 per gli uomini di età inferiore ai 44 anni ai 74/1.000 per uomini di età compresa fra 85 e 94 anni. Gli stessi numeri sono riportati nel sesso femminile con circa 10 anni di ritardo; si assiste inoltre, con il progredire dell'età, ad un progressivo assottigliamento della differenza che esiste tra i due sessi. Negli Stati Uniti la malattia coronarica è stata responsabile nel 2005 di una morte ogni 5: è stato inoltre rilevato che nel 2009 più di 700.000 cittadini hanno avuto una sindrome coronarica acuta e di questi un buon 60% un secondo episodio a breve distanza di tempo. In un arco temporale più vasto, che comincia dal 2005, circa 790.000 statunitensi hanno manifestato un primo episodio di stroke o uno stroke ricorrente, con un rapporto tra gli episodi nuovi e le recidive di 3.5/1. Alla riduzione di mortalità per stroke, grazie anche al rapido riconoscimento e alle terapie del caso, corrisponde però la persistenza del rischio di invalidità psicomotoria, che rende comunque la malattia rilevante sul piano sociale ed economico¹.

La malattia aterosclerotica dei vasi arteriosi è un processo sistemico che può colpire diversi distretti, anche se questo non corrisponde necessariamente ad una manifestazione clinica equivalente. Si possono pertanto presentare condizioni assai eterogenee, nelle quali compare lo stroke ischemico in una popolazione di soggetti con precedente infarto miocardico o viceversa, così come tra coloro che hanno una vasculopatia periferica sintomatica possono coesistere, in alcuni casi, una storia di malattia cerebrovascolare o di malattia coronarica. Già nel 2004 Aronow et al. segnalavano che in una popolazione di 1886 pazienti ad alto rischio cardiovascolare solo il 37% non aveva alcuna manifestazione clinica di malattia ateroscle-

rotica arteriosa. La malattia coronarica era presente nel 43% dei casi, l'arteriopatia periferica (PAD) nel 25% e una storia di evento cerebrovascolare nel 26% dell'intera coorte. Esisteva però anche una manifestazione multipla di malattia, per cui tra i pazienti coronaropatici la malattia cerebrovascolare o la PAD erano riportate rispettivamente nel 32% e nel 33% dei casi, mentre, al contrario, nei pazienti con eventi come lo stroke o il TIA, la malattia coronarica o la PAD erano riportate rispettivamente nel 53% e ancora nel 33% dei casi².

Il substrato anatomico-patologico

L'aterotrombosi è una malattia arteriosa sistemica che coinvolge originariamente l'intima e la media delle arterie di grande e medio calibro come le carotidi, l'aorta, le coronarie e le arterie periferiche degli arti inferiori. Nella parete di questi vasi si formano le placche aterosclerotiche che sono costituite da matrice connettivale extracellulare, inclusi collagene, proteoglicani e fibronectina, da colesterolo, in parte in forma di esteri, in parte di cristalli e in parte legato ai fosfolipidi, e da cellule infiammatorie e immunocompetenti. La rottura di una placca ad elevato contenuto lipidico, con conseguente contatto tra regione subendoteliale e torrente circolatorio, è il fenomeno più spesso all'origine della trombosi coronarica. In corrispondenza del punto di rottura del sottile cappuccio fibroso, che solitamente separa la placca dal sangue, si forma il coagulo, costituito da una quota elevata di piastrine e da una solida impalcatura di fibrina, che può essere totalmente o parzialmente occlusivo³. In alcuni casi non si verifica alcuna ulcerazione o rottura della placca e il reperto più rilevante è l'erosione dell'endotelio di superficie dell'intima⁴. L'evoluzione della placca aterosclerotica avviene anche attraverso una serie di fasi che sono state molto ben caratterizzate. La prima fase si verifica durante l'età infantile e l'adolescenza: le lesioni sono di piccole dimensioni e costituite per la gran parte da accumuli di cellule macrofagiche infarcite di lipidi (cellule schiumose) e da cellule muscolari circondate da matrice extracellulare, fibrille e depositi lipidici. Segue quindi la fase 2, nella quale si costituisce un accumulo lipidico più rilevante (core lipidico) nel contesto dell'intima e della media, ricoperto da un sottile cappuccio fibroso, ricco di cellule infiammatorie che sono presenti sia nella matrice extracellulare che tra le fibre del rivestimento di placca. Le fasi 3 e 4 sono quelle della placca complicata, nella quale si è verificata la rottura del cappuccio e la sovrapposizione trombotica o l'erosione dell'endotelio, con analoghi trombotici. Differiscono tra loro per entità della trombosi e possono essere associate alla manifestazione clinica della sindrome coronarica acuta o rimanere totalmente silenti. La fase 5, infine, è quella della placca che è evoluta verso una sorta di "guarigione" dal proprio stato di vulnerabilità alla trombosi, trasformando il proprio contenuto in materiale prevalentemente fibroso e provocando nella maggior parte dei casi un restringimento stenotico del lume vasale⁵. Vanno infine segnalati altri due fenomeni che sono correlati all'evoluzione dell'aterosclerosi coronarica e che sono l'accumulo di calcio nella parete del vaso e nella placca stessa, e il fenomeno dell'emorragia intrapacca. Per quanto riguarda l'accumulo di calcio, la deposizione di quest'ultimo appare un fenomeno attivo e non una semplice "incrostazione" strutturale. La localizzazione avventiziale è indipendente dall'aterosclerosi e origina da una popolazione di cellule osteoprogenitrici che sono presenti in questa sede. Questo implica che il rilievo di calcio nelle pareti coronariche non vada necessariamente associato alla crescita dell'ateroma. La deposi-

zione di calcio all'interno della placca è invece riconducibile soprattutto ai macrofagi, che sono presenti nell'intima delle arterie. Nelle lesioni iniziali possono essere presenti micro calcificazioni, che diventano concrezioni più grossolane e nodulari nelle forme avanzate⁵.

Nel processo di formazione e crescita della placca, un considerevole numero di vasa vasorum neofornati circonda e penetra l'avventizia dei vasi arteriosi come le carotidi, le coronarie e l'aorta, prolifera all'interno della media e si dirige verso il nucleo lipidico dell'ateroma dando luogo a micro sanguinamenti con accumulo intra-placca di derivati delle cellule del sangue e dell'emoglobina. Questo fenomeno si associa con la progressione dell'ateroma stesso e con la sua maggiore instabilità⁶.

Le caratteristiche anatomo-patologiche delle placche carotidee sono molto simili a quelle delle placche coronariche, ad ulteriore sostegno che nelle forme avanzate di aterosclerosi lo stesso fenotipo di ateroma si ritrova in più distretti. Sono pertanto presenti anche nel distretto vascolare cerebrale placche con un nucleo lipidico ampiamente rappresentato, localizzate soprattutto in corrispondenza della biforcazione carotidea. Questo tipo di placca è più spesso associato a instabilizzazione, con rottura del cappuccio fibroso e formazione di apposizioni trombotiche potenzialmente emboligene. Anche in questa sede sono evidenti sia le calcificazioni grossolane che l'emorragia intra-placca⁷. Nel distretto carotideo l'emorragia intraplacca può essere diagnosticata in vivo con discreta facilità mediante la risonanza magnetica nucleare, potendosi riconoscere con la metodica placche con la formazione di una raccolta emorragica recente (< una settimana), organizzata (2-6 settimane) o amorfa (> 6 settimane). Nel primo caso, nel contesto della placca gli eritrociti sono prevalentemente intatti, con un certo quantitativo di fibrina tra questi e il restante tessuto senza nessun segno di organizzazione. Nelle placche organizzate il materiale emorragico è costituito da eritrociti sia degenerati che conservati, fibrina, neovasi e cellule muscolari lisce, mentre le aree emorragiche amorfe sono estremamente povere di cellule (si riconoscono a stento residui eritrocitari) e in esse prevale materiale indifferenziato con fibrina e, in alcuni casi, estese calcificazioni. L'emorragia intraplacca è associata ad un ricco nucleo lipidico ed è stata rilevata nell'81% dei casi in una popolazione di pazienti sintomatici o asintomatici sottoposti ad endoarteriectomia secondo le indicazioni delle più recenti linee guida internazionali⁷. Le forme organizzate hanno manifestato le caratteristiche tipiche delle placche instabili mentre quelle amorfe manifestano aspetti anatomopatologici molto più vicini al fenotipo delle placche stabili.

Caratteristiche delle placche carotidee ed eventi clinici

Un recente studio di Ciccone et al. ha valutato la correlazione fra la morfologia delle placche carotidee e l'insorgenza di stroke o di sindrome coronarica acuta (ACS) in una popolazione di pazienti endoarteriectomizzati per stenosi carotidee critiche o per sintomi neurologici transitori in stenosi carotidee subcritiche⁸. Muovendo dalla considerazione che comunque il grado di stenosi del vaso rimane, per una lesione carotidea, il più importante elemento predittivo di stroke, gli autori ipotizzavano che le diverse caratteristiche strutturali delle placche potessero dare il loro contributo e che le forme più instabili fossero quelle associate al maggior numero di complicanze cliniche. Osservando 72 campioni anatomici ottenuti con l'endoarteriectomia carotidea e raccogliendo l'anamnesi cardiovascolare dei pa-

zienti prima dell'intervento e nei 12 mesi successivi si rilevava che i pazienti con pregressa ACS o che la sviluppavano durante il follow-up avevano placche carotidee prive di infiltrato infiammatorio e con un'estesa componente calcifica. Al contrario, coloro che non avevano presentato una ACS mostravano solitamente placche con un abbondante infiltrato macrofagico e linfocitario e lo stesso tipo di placca era l'unica descritta nei pazienti che sviluppavano uno stroke. In entrambe le popolazioni erano presenti la stessa percentuale di placche complicate (rottura del cappuccio fibroso, emorragia intraplaacca e la trombosi su di essa) e il fenomeno della neoangiogenesi. Gli autori concludevano che il rilievo di placche carotidee nelle quali il calcio fosse largamente presente si associava ad una maggiore probabilità di aver avuto o di sviluppare una sindrome coronarica acuta, ipotizzando che una diffusa calcificazione coronarica potesse riflettere la presenza di un'estesa malattia coronarica e che pertanto una diffusa aumentata ecogenicità dei vasi carotidei all'indagine ecografica potesse essere considerata un forte predittore clinico di eventi ischemici miocardici. Parallelamente, il reperto di placche ad alto contenuto lipidico, con nucleo necrotico esteso, che si sa istologicamente associato ad un infiltrato infiammatorio più rappresentato, costituiva un fattore di rischio per lo sviluppo di stroke.

Valutando con due metodiche non invasive, la TAC coronarica e la risonanza magnetica nucleare delle carotidi rispettivamente le coronarie e i vasi del collo di pazienti con sintomatologia sospetta per ischemia cardiaca è stata trovata una buona correlazione fra il fenotipo delle placche coronariche e quello delle placche carotidee. In particolare, placche coronariche definite "miste", nelle quali sono presenti sia calcificazioni che lipidi, sono spesso associate a placche carotidee ad alto rischio di eventi per identificazione di un ampio nucleo necrotico associato ad emorragia intraplaacca⁹.

Nonostante peraltro le similitudini anatomiche tra placche coronariche e placche carotidee, solo l'instabilizzazione delle prime dà quasi sempre luogo a manifestazioni cliniche, e questo si spiega anche conoscendo le diverse caratteristiche reologiche e strutturali delle due circolazioni. Le coronarie sono di calibro più piccolo rispetto alle carotidi, possono presentare con maggiore facilità l'occlusione totale del vaso in seguito ad un evento trombotico e questo si traduce in un infarto del territorio a valle dello stesso e quindi di una porzione più o meno ampia di miocardio.

Cosa succede dal punto di vista clinico

I pazienti che sviluppano stroke e TIA e quelli che manifestano una sindrome coronarica acuta solitamente condividono comunque i più comuni fattori di rischio cardiovascolare, come ipertensione arteriosa, fumo di sigaretta, obesità, dislipidemia e vita sedentaria. Gli end point abitualmente considerati nei trial di intervento su pazienti con sindrome coronarica acuta includono sempre lo stroke, perché altamente correlato alla patologia ischemica miocardica e spesso prevenuto dalle stesse terapie che offrono beneficio sugli eventi coronarici. Se l'osservazione parte dagli eventi cerebrovascolari è anche noto che un paziente che manifesti uno di questi ha un'aumentata probabilità che si presenti successivamente un infarto miocardico acuto o una morte vascolare non legata ad una recidiva di stroke. Un pronunciamento condiviso dell'American Heart Association e dell'American Stroke

Association del 2003 suggeriva l'opportunità di verificare la probabilità di malattia coronarica nei pazienti giunti all'osservazione del medico per TIA o stroke allo scopo di diagnosticare una coronaropatia misconosciuta o di identificare una popolazione ad alto rischio che meritasse un monitoraggio più intensivo¹⁰. Una successiva metanalisi di Touzé et al. ha stabilito che il rischio di infarto miocardico o di morte vascolare non cerebrale dopo uno stroke o TIA è approssimativamente pari al 2% per anno¹¹. Resta ancora incerta l'opportunità di procedere con indagini approfondite sulla probabilità di coronaropatia con questi numeri, benché rilevanti in termini assoluti, per una serie di considerazioni:

- 1) piccoli studi hanno suggerito che una percentuale variabile dal 25 al 60% dei pazienti con stroke che non hanno segni clinici di cardiopatia ischemica può presentare ischemia silente ai test provocativi;
- 2) uno studio più ampio ha rilevato che un terzo dei pazienti valutati prima di una endoarteriectomia carotidea (alcuni dei quali avevano avuto un precedente stroke) presentava anche più di un vaso coronarico con una stenosi $\geq 70\%$ totalmente asintomatica¹².

L'ambizione degli studiosi è quella di predefinire una sottopopolazione di pazienti ad alto rischio di eventi coronarici dopo un evento cerebrovascolare, posto che una stratificazione del rischio convenzionale (diabete, ipertensione e altri fattori di rischio cardiovascolare) non aiuta ad enucleare i soggetti veramente meritevoli di indagini più approfondite e di eventuale terapia. D'altro canto, mentre la malattia coronarica associata ad infarto e morte è quasi sempre una malattia aterosclerotica, lo stroke può avere origini molteplici. Quello più associato alla coronaropatia sembra pertanto lo stroke anch'esso aterosclerotico che, secondo la definizione, include solo dal 20 al 40% degli stroke totali.

Le metodiche di immagine non invasive sono un'altra opportunità per identificare la popolazione con aterosclerosi diffusa che abbia un'elevata probabilità di sviluppare una malattia cerebrovascolare o la malattia coronarica ed è evidente che l'esplorazione delle carotidi appaia molto più semplice e potenzialmente ricca di informazioni dell'esplorazione delle coronarie, che sono scarsamente raggiungibili, di piccolo calibro e costantemente in movimento.

L'aumento di spessore dello strato di parete vascolare carotideo denominato intima-media (IMT o "intima media thickness") è stato considerato per lungo tempo un reperto surrogato di aterosclerosi diffusa e associato alla probabilità di malattia coronarica e di eventi cardiovascolari maggiori, benché la natura di questa correlazione sia a tutt'oggi controversa¹³. Di fatto, studi di intervento che inducono una riduzione di tale spessore o un rallentamento della sua progressione non si traducono in una riduzione degli eventi stessi.

Molto più interessante, alla luce di quanto detto fino ad ora, sarebbe poter correlare la visualizzazione di placche ad alto rischio nel distretto carotideo con la probabilità di un equivalente fenotipico coronarico, come gli studi istologici hanno già documentato, che si associ ad alta vulnerabilità dell'aterosclerosi e quindi alla possibilità di sindrome coronarica acuta. Uno studio giapponese ha recentemente esaminato l'associazione tra il rilievo di placche carotidee valutate con la risonanza magnetica nucleare (RMN) e l'insorgenza di eventi coronarici in pazienti con cardiopatia ischemica cronica. Utilizzando una metodica particolare, le placche ad elevato contenuto emorragico e pertanto complesse e vulnerabili, sono state identificate per l'emissione di un segnale ad alta intensità che si traduce in un'immagine riconoscibile con accuratezza. Gli autori hanno arruolato 217 pazienti con

una documentata coronaropatia, separati per presenza o assenza di placche carotidee ad alta densità (116 casi vs 101) e quindi per lesioni vascolari carotidee con o senza emorragia intraplaacca. I pazienti con placche carotidee complesse presentavano anche valori medi di PCR e di colesterolemia LDL più elevati, maggiore IMT e più frequentemente un episodio pregresso di infarto del miocardio. La presenza di placche con segnale ad alta intensità è risultato l'elemento di maggiore predittività di eventi cardiaci avversi maggiori ad un follow-up medio di circa 3 anni, con una potenza statistica superiore ad altri fattori di rischio cardiovascolare e ai valori del solo IMT¹⁴.

Si potrebbe pertanto concludere, in accordo con la letteratura dell'ultimo decennio, che la presenza di placche con caratteristiche di vulnerabilità in un determinato distretto vascolare non è espressione di malattia locale ma di una malattia più estesa che può instabilizzarsi clinicamente in una sede diversa da quella nella quale le metodiche di immagine più avanzate di cui disponiamo ne hanno consentito il rilievo. Pertanto, pensando al distretto carotideo e a quello coronarico, è facile immaginare come sia più semplice esplorare il primo per ottenere informazioni indirette sulla potenziale rilevanza clinica del secondo, potendosi impiegare per i vasi del collo e del cervello metodiche non invasive e di più facile esecuzione.

Conclusioni

I pazienti che accusano un evento ischemico cerebrale o una sindrome coronarica acuta hanno una maggiore probabilità dei soggetti non affetti di sviluppare una recidiva della stessa malattia o una manifestazione ischemica in un distretto vascolare diverso dal primo. Tale probabilità è particolarmente elevata nel primo semestre dopo l'acuzie, per poi attenuarsi successivamente fino al raggiungimento di un livello di rischio assimilabile a quello di pazienti con malattia vascolare cerebrale o cardiopatia ischemica croniche. Dal punto di vista anatomico-patologico le placche del distretto carotideo hanno molte caratteristiche in comune con quelle del distretto coronarico. In ogni caso, le placche vulnerabili rilevate da una parte o dall'altra sembrano essere sempre espressione di una malattia aterosclerotica generalizzata e si associano ad una maggiore probabilità di nuovi eventi acuti, ancora una volta sia nel distretto carotideo che in quello coronarico. Pertanto, nella stratificazione del rischio aterotrombotico di pazienti con storia clinica di malattia cardiocerebrovascolare o con ipertensione, diabete mellito, dislipidemia, può essere utile esplorare le caratteristiche di eventuali placche carotidee, facilmente raggiungibili con le metodiche di immagine. Qualora queste, infatti, manifestassero un fenotipo associato ad alta vulnerabilità, il paziente andrebbe maggiormente protetto anche sul versante coronarico e considerato ad alto profilo di rischio, con tutto ciò che questo comporta dal punto di vista del monitoraggio clinico e delle scelte terapeutiche.

BIBLIOGRAFIA

- 1) *Lloyd-Jones D et al., on behalf of the writing group members.* Heart Disease and Stroke statistics – 2009 Update: a report of the American Heart Association statistics committee and Stroke statistics subcommittee. *Circulation* 2009; 119:e21-181

- 2) Aronow WS, Ahn C. Prevalence of coexistence of coronary artery disease, peripheral arterial disease and atherothrombotic brain infarction in men and women ≥ 62 years age. *Am J Cardiol* 1994; 74:64-65
- 3) Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation* 2002; 105:1135-43
- 4) Farb A, Burke AP, Tang AL *et al.* Coronary plaque erosion without rupture into a lipid core. A frequent cause of coronary thrombosis in sudden coronary death. *Circulation* 1996; 93: 1354-63
- 5) Fuster V, Moreno PR, Fayad ZA *et al.* Atherothrombosis and high risk plaque. *JACC* 2005; 46:937-954
- 6) Kolodgie FD, Gold HK, Burke AP *et al.* Intraplaque hemorrhage and progression of coronary atheroma. *N Engl J Med* 2003; 349:2316-25
- 7) Derksen WJM, Peeters W, van Lammeren GW *et al.* Different stages of intraplaque hemorrhage are associated with different plaque phenotypes: a large histopathological study in 794 carotid and 276 femoral endarterectomy specimens. *Atherosclerosis* 2011; 218: 369-377
- 8) Ciccone MM, Marzullo A, Mizio D *et al.* Can carotid plaque histology selectively predict the risk of an acute coronary syndrome? *Int Heart J* 2011; 52:72-77
- 9) Zhao Q, Zhao X, Cai Z *et al.* Correlation of coronary plaque phenotype and carotid atherosclerotic plaque composition. *Am J Med Sci* 2011; 342 (6):480-485
- 10) Adams RJ, Chimowitz MI, Alpert JS *et al.* Coronary risk evaluation in patients with transient ischemic attack and ischemic stroke: a scientific statement for healthcare professionals from the Stroke Council on Clinical Cardiology of the American Heart Association/American Stroke Association. *Circulation* 2003; 108:1278-90
- 11) Touzé E, Varenne O, Chatellier G *et al.* Risk of myocardial infarction and vascular death after transient ischemic attack and stroke. A systematic review and meta-analysis. *Stroke* 2005; 36:2748-55
- 12) Hertzler NR, Young JR, Beven EG *et al.* Coronary angiography in 506 patients with extracranial cerebrovascular disease. *Arch Intern Med* 1985; 145:849-852
- 13) O'Leary DH, Polack JF, Kronmal RA *et al.* Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. *N Engl J Med* 1999; 340:14-22
- 14) Noguchi T, Yamada N, Higashi M *et al.* Hi-intensity signals in carotid plaques on T1-weighted magnetic resonance imaging predict coronary events in patients with coronary artery disease. *JACC* 2011; 58:416-422