



Società Italiana di  
Gerontologia e  
Geriatrics

RELAZIONE PRESENTATA IN OCCASIONE DEL 49° CONGRESSO NAZIONALE DELLA SOCIETÀ ITALIANA  
DI GERONTOLOGIA E GERIATRIA  
FIRENZE, 3-7 NOVEMBRE 2004

## Morfologia della placca ed eventi ischemici

### Plaque morphology and ischemic events

R. FELLIN, G.B. VIGNA

Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Sezione di Medicina Interna, Gerontologia e Geriatrics, Università di Ferrara

**Clinical and experimental evidence indicate that coronary occlusion and myocardial infarction develop more frequently from vascular stenoses of moderate-intermediate degree. In this context plaque instability, and not its dimension, may favor thrombosis. The vulnerable plaque consists of a lipid core covered by a thin fibrous cap and inflammatory cells (macrophages, lymphocytes, mast-cells, neutrophils) capable of secreting cytokines, idrolases, pro-oxidative and pro-thrombotic substances which may cause plaque disruption. Several diagnostic imaging techniques are clinically available, or under investigation, for the detection of vulnerable plaque and will be briefly discussed.**

**Key words:** Atherosclerosis • Vulnerable plaque • Diagnostic techniques

### Istomorfologia della placca a rischio

Le dimensioni della placca aterosclerotica, ed il grado di stenosi del lume vascolare, sono stati in passato considerati i principali fattori antecedenti la trombosi arteriosa e le complicanze associate. Tuttavia evidenze cliniche e dati sperimentali acquisiti nel corso degli ultimi 10 anni, sembrano indicare che l'occlusione coronarica e l'infarto miocardico evolvano frequentemente anche a partire da stenosi vascolari di grado medio o moderato<sup>1,2</sup>. Le indagini anatomico-patologiche indicano la rottura di placca quale causa principale di trombosi arteriosa.

Le placche a rischio di rottura presentano una peculiare morfologia: mostrano un elevato contenuto di lipidi, cellule schiumose (macrofagi), linfociti, mast-cellule e granulociti, un cappuccio fibroso sottile e sono eccentriche<sup>3,5</sup>. In tal modo non è solo il grado di stenosi a determinare una occlusione arteriosa, ma anche un'elevata cellularità ed un eccessivo contenuto lipidico che favoriscono l'instabilità della lesione<sup>6</sup> (Fig. 1).

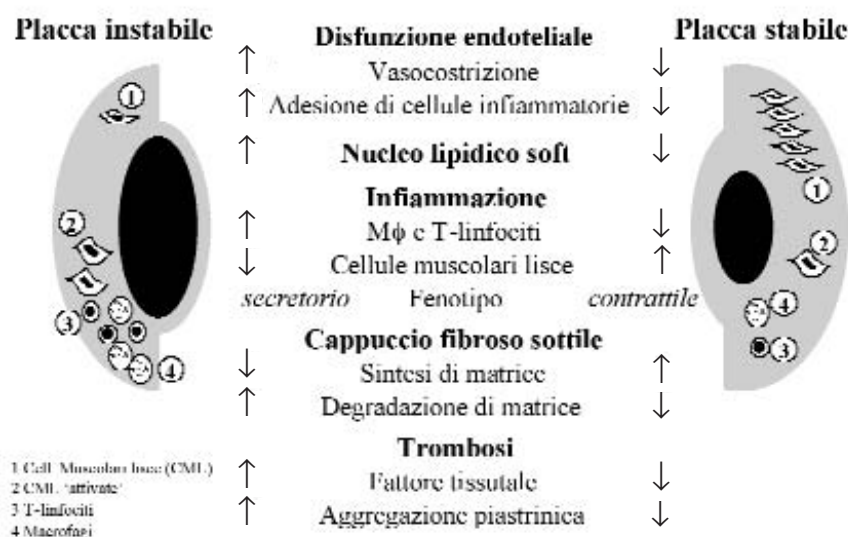
Endotelio, macrofagi e cellule muscolari lisce (CML) rivestono in questo contesto un ruolo preminente. Le cellule endoteliali producono numerose sostanze vasoattive (ossido nitrico, endoteline, ...); una disfunzione di questo organo può favorire la comparsa di vasospasmo e, potenzialmente, la rottura della placca<sup>3</sup>. Lipoproteine modificate in senso ossidativo<sup>7</sup>, antigeni batterici (*Cl. pneumoniae*, etc.), virali (citomegalovirus, etc.) e altre sostanze non ancora ben definite possono innescare una risposta infiammatoria<sup>6,8</sup>. Il reclutamento dei monociti circolanti, tramite sostanze chemio-attive, determina il loro legame a recettori endoteliali



PACINeditore

■ Corrispondenza: dott. Giovanni B. Vigna, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Sezione di Medicina Interna, Gerontologia e Geriatrics, Università di Ferrara, via Savonarola 9, 44100 Ferrara, Italy - Tel. +39 532 247409 - Fax +39 532 210884 - E-mail: vgg@unife.it

Fig. 1. Meccanismi di progressione della placca.



e la migrazione nell'intima arteriosa, dove possono fagocitare lipidi attraverso specifici recettori (*scavenger*) e trasformarsi in cellule schiumose<sup>3</sup>.

Tali macrofagi lesionali a loro volta secernono fattore-tissutale, ad attività procoagulante e numerose citochine responsabili di ulteriore estensione della flogosi<sup>9</sup>. Essi inoltre producono numerose idrolasi, in particolare metallo-proteinasi, che, liberate nella matrice extracellulare, contribuiscono a disgregare il cappuccio fibroso favorendo la rottura di placca<sup>3</sup>. La degenerazione dei macrofagi, anche con meccanismo apoptotico, favorisce probabilmente la formazione di un *pool* lipidico protrombogeno, la cui entità è correlata all'instabilità della placca. La proliferazione delle CML può contribuire allo sviluppo dimensionale della lesione, ma nel contempo concorre alla sua stabilizzazione attraverso sintesi di matrice connettiva con rafforzamento del cappuccio fibroso; nei siti di rottura delle lesioni le CML sono frequentemente attivate, come evidenziabile dall'espressione di antigeni HLA-DR<sup>10,11</sup>.

La regione spalla (*shoulder area*) di placche ricche in lipidi, cioè il loro margine laterale, mostra un rischio particolarmente elevato di rottura: qui si localizzano molte cellule infiammatorie, tra cui mastociti e linfociti. È stato evidenziato che flusso arterioso e shear-stress possono controllare, almeno in parte, la distribuzione di cellule infiammatorie nelle placche aterosclerotiche (maggior numero di CML a valle e macrofagi a monte della lesione) e

questa "polarità" potrebbe determinare il margine della placca soggetto a rottura (in prevalenza la parte a monte)<sup>12</sup>.

### Diagnostica morfo-funzionale della placca a rischio

Numerose tecniche diagnostiche possono oggi valutare la placca a rischio di rottura, e vengono riportate in Tabella I. Nonostante l'angiografia abbia rappresentato per lungo tempo l'esame diagnostico di riferimento, essa fornisce solo un'immagine del profilo del lume arterioso ripieno di contrasto e tende a sottostimare la severità dell'aterosclerosi. L'ultrasonografia vascolare rappresenta una modalità ben codificata e, con particolare riferimento al distretto carotideo, fornisce informazioni legate alla morfologia della placca ed una sua più precisa caratterizzazione. Recentemente la miniaturizzazione delle sonde ecografiche ha consentito di applicare tale principio al distretto intravascolare coronarico (*Intra-Vascular Ultra Sound* - IVUS). Nel contesto di lesioni angiograficamente non-significative, in seguito responsabili di sindrome coronarica acuta, l'IVUS ha evidenziato placche di dimensioni maggiori, ipoecogene ed eccentriche (rimodellamento vascolare) rispetto a lesioni coronariche non-evolutive; nell'ambito di una sindrome coronarica acuta l'IVUS può visualizzare le caratteristiche della lesione responsabile (es. rottura di

**Tab. I.** Tecniche diagnostiche emergenti nello studio della placca vulnerabile.

Tecnica di <i>Imaging</i>	Risol. spaziale	Infiammazione	Stato attuale
<i>Non invasive</i>			
Risonanza magnetica	300 $\mu\text{m}$	?	utilizzo clinico
TC spirale	> 500 $\mu\text{m}$	non identifica	utilizzo clinico
<i>Invasive</i>			
Ultrasonografia intravascolare	100-150 $\mu\text{m}$	non identifica	utilizzo clinico
Angioscopia	?	non identifica	in studio
Tomografia ottica a coerenza	10 $\mu\text{m}$	identifica	in studio
Termografia intravascolare	500 $\mu\text{m}$	identifica	in studio
Spettroscopia	—	identifica	fase preliminare
RM intravascolare	160 $\mu\text{m}$	identifica	fase preliminare

placca e trombosi)<sup>13</sup>. La limitata risoluzione delle immagini (100-150  $\mu\text{m}$ ) rende tuttavia difficile la precisa identificazione dei componenti della placca (come il core lipidico e l'ateroma fibro-adiposo) e sono in corso ulteriori sviluppi tecnologici (come l'IVUS con segnale a radiofrequenza, IVUS-RF) capaci di riconoscere le diverse componenti della placca anche attraverso una mappa di colore (istologia virtuale)<sup>14</sup>. I segnali IVUS-RF registrati a differenti pressioni intravascolari possono misurare la tensione (*strain*) tissutale (elastografia intravascolare) fornendo ulteriori informazioni sulla placca vulnerabile. Se la visione diretta della placca (angioscopia) può indicare una possibile comparsa di sindrome coronarica acuta, anche dati termografici, con sensori specifici, possono indicare la presenza di una placca "infiammatoria" e dunque instabile.

Tra le tecnologie d'avanguardia, la tomografia ottica a coerenza utilizza eco ottici, ottenuti a partire da una sorgente luminosa infrarossa, è capace di creare immagini ad alta risoluzione (2-10  $\mu\text{m}$ ) della parete vascolare. I metodi che utilizzano la risonanza magnetica (RM) sono anch'essi promettenti, quantunque la RM convenzionale, non invasiva, consenta una limitata risoluzione spaziale (300

$\mu\text{m}$ ) per le strutture vascolari profonde (coronarie), e la RM intravascolare, potenzialmente in grado di fornire immagini più definite e capaci di caratterizzare vari costituenti della placca, debba ancora superare problemi metodologici (artefatti da flusso, movimento, lunghi tempi di acquisizione) prima di divenire clinicamente utilizzabile<sup>15</sup>.

**Evidenze cliniche e dati sperimentali, sembrano indicare che l'occlusione coronarica e l'infarto miocardico evolvono frequentemente a partire da stenosi vascolari di grado medio o moderato. In tali condizioni è l'instabilità della placca, e non le sue dimensioni, a favorire la trombosi. La placca vulnerabile consiste di un core lipidico rivestito da un sottile cappuccio fibroso e inframmezzate cellule infiammatorie (macrofagi, linfociti, mast cellule, neutrofilo), capaci di secernere citochine, enzimi idrolitici, sostanze pro-ossidanti e pro-trombotiche che favoriscono la rottura della placca stessa.**

**Per poter riconoscere le lesioni arteriose che più facilmente andranno incontro a complicanza, sono già clinicamente disponibili, o ancora in fase di studio, numerose tecniche diagnostiche di *imaging* che vengono brevemente commentate.**

**Parole chiave:** Aterosclerosi • Placca instabile • Tecniche diagnostiche

## BIBLIOGRAFIA

- Alderman EL, Corley SD, Fisher LD, Chaitman BR, Faxon DP, Foster ED, et al. *Five-year angiographic follow-up of factors associated with progression of coronary artery disease in the Coronary Artery Surgery Study (CASS)*. CASS Participating Investigators and Staff. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:1141-54.
- Falk E, Shah PK, Fuster V. *Coronary plaque disruption*. *Circulation* 1995;92:657-71.
- Libby P. *Inflammation in atherosclerosis*. *Nature* 2002;420:868-74.
- Lusis AL. *Atherosclerosis*. *Nature* 2000;407:233-41.
- Lindstedt KA, Kovanen PT. *Mast cells in vulnerable coronary plaques: potential mechanisms linking mast cell activation to plaque erosion and rupture*. *Curr Opin Lipidol* 2004;15:567-73.
- Koenig W. *Inflammation and coronary heart disease: an overview*. *Cardiol Rev* 2001;9:31-5.
- Vergnani L, Hatric S, Ricci F, Passaro A, Manzoli N, Zuliani

- G, et al. *Effect of native and oxidized low-density lipoprotein on endothelial nitric oxide and superoxide production: key role of L-arginine availability*. *Circulation* 2000;101:1261-6.
- <sup>8</sup> Fazio S, Linton MF. *The inflamed plaque: cytokine production and cellular cholesterol balance in the vessel wall*. *Am J Cardiol* 2001;88:12E-15E.
- <sup>9</sup> Libby P, Ridker PM, Maseri A. *Inflammation and Atherosclerosis*. *Circulation* 2002;105:1135-43.
- <sup>10</sup> Chen YH, Chen YL, Lin SJ, Chou CY, Mar GY, Chang MS, et al. *Electron Microscopic Studies of Phenotypic Modulation of Smooth Muscle Cells in Coronary Arteries of Patients with Unstable Angina Pectoris and Postangioplasty Restenosis*. *Circulation* 1997;95:1169-75.
- <sup>11</sup> Hedin U, Roy J, Tan PK. *Control of smooth muscle cell proliferation in vascular disease*. *Curr Opin Lipidol* 2004;15:559-65.
- <sup>12</sup> Dirksen MT, van der Wal AC, van den Berg FM, van der Loos CM, Becker AE. *Distribution of Inflammatory Cells in Atherosclerotic Plaques Relates to the Direction of Flow*. *Circulation* 1998;98:2000-3.
- <sup>13</sup> Burke AP, Kolodgie FD, Farb A, Weber D, Virmani R. *Morphological predictors of arterial remodeling in coronary atherosclerosis*. *Circulation* 2002;105:297-303.
- <sup>14</sup> Kawasaki M, Takatsu H, Noda T. *In vivo quantitative tissue characterization of human coronary arterial plaques by use of integrated backscatter intravascular ultrasound and comparison with angiographic findings*. *Circulation* 2002;105:2487-92.
- <sup>15</sup> Nakamura M, Lee DP, Yeung AC. *Identification and treatment of vulnerable plaque*. *Rev Cardiovasc Med* 2004;5:S22-S33.