

CAUSE DELL'INFARTO: LA RICERCA DI NUOVE EVIDENZE

F. Prati^o, V. Bianco*, L. Di Vito**

*** Cardiologia Interventistica, Azienda Ospedaliera
San Giovanni-Addolorata di Roma.**

^o Centro per la Lotta contro l'Infarto - Fondazione Onlus di Roma.

Nelle ultime decadi si sono acquisite molte nozioni sulla genesi dell'infarto e delle sindromi coronariche acute SCA in genere ¹⁻³.

Si è compreso molti anni fa che l'infarto miocardico tipicamente non è causato dalla crescita progressiva delle placche aterosclerotiche. L'instabilizzazione della placca si verifica improvvisamente per un meccanismo di trombosi acuta che coinvolge prevalentemente le placche che non riducono significativamente il lume vasale. In apparente contrasto con questa conclusione si può anche affermare che le placche con grandi formazioni lipidiche superficiali causano più frequentemente delle altre lesioni gli eventi infartuali. È anche noto che le placche aterosclerotiche che causano l'infarto spesso non riducono significativamente il lume vasale perché il fenomeno del rimodellamento (e-spansione compensatoria della parete vasale) evita che la crescita della placca riduca il lume.

Per identificare tali placche ad elevato rischio di instabilizzazione, sono stati proposti dei criteri che riassumiamo nella tabella I ^{4,5}. Il termine "placca vulnerabile" è stato impiegato per identificare una lesione con un'alta probabilità di divenire in futuro responsabile di un evento cardiaco. Queste evidenze non derivano da studi prospettici, che ricostruiscono la storia naturale della malattia coronarica, ma scaturiscono prevalentemente da studi retrospettivi, basati su autopsie di soggetti venuti a morte in conseguenza di un evento acuto ⁶⁻¹¹. Sono quindi stati identificati 3 tipi prevalenti di placca associati ad eventi avversi ⁵:

1. il fibro-ateroma a cappuccio sottile (*thin-cap fibro-atheroma, TCFA*), costituito da un core necrotico con un cappuccio fibroso di dimensioni ridotte ($\leq 65 \mu\text{m}$), diffusamente infiltrato da macrofagi, con scarse cellule muscolari lisce e con presenza rilevante di vasa vasorum nell'avventizia e nella placca. È il tipo di lesione più frequentemente responsabile (nel 60-70% dei casi) di eventi acuti.

2. La placca con processi di erosione, contenente matrice ricca di collagene e

proteoglicani, con scarsi infiltrati infiammatori e priva di core necrotico. È responsabile del 30-40% degli eventi acuti.

3. I noduli calcifici, riscontrati raramente (circa il 10% delle lesioni responsabili di trombosi).

Da almeno 20 anni si è a conoscenza del ruolo dell'infiammazione nel fa-

Tabella I - Criteri per la definizione della Placca Vulnerabile (mod. da Naghavi et al.⁹).

Criteri Maggiori:

- Infiammazione in atto (infiltrato monocito/macrofagico)
- Cappuccio fibroso sottile ($\leq 65 \mu\text{m}$) con largo core lipidico
- Placca fissurata
- Area di stenosi $>90\%$

Criteri Minori:

- Noduli calcifici superficiali
- Superficie di colore giallo scintillante
- Emorragia intraplacca
- Disfunzione endoteliale
- Rimodellamento positivo

vorire i fenomeni di trombosi locale e aumentare il rischio di eventi infartuali. Studi post-mortem hanno dimostrato che la maggior parte delle SCA è causata da lesioni con pool lipidici separati da una capsula fibrosa sottile e con un alto contenuto di cellule infiammatorie, prevalentemente macrofagi e foam cells. Secondo un'ipotesi alternativa, l'infiammazione va intesa come fenomeno multifocale o addirittura sistemico^{2,12-14}, spostando l'accento sulla ricerca del cosiddetto paziente vulnerabile piuttosto che della placca vulnerabile.

Negli ultimi anni, studi condotti con biomarcatori hanno documentato la presenza di un'attivazione sistemica dell'albero coronarico in pazienti con infarto miocardico acuto¹²⁻¹⁴.

Ad esempio, Buffon et al.¹⁴ hanno dimostrato la presenza di un processo infiammatorio che coinvolge l'intero albero coronarico. Secondo gli autori, nei soggetti con angina instabile è presente un'attivazione dei neutrofili diffusa, ad esprimere il coinvolgimento infiammatorio dell'albero coronarico in toto.

Esistono casi con più lesioni coronariche instabili?

Gran parte delle conclusioni cui si è giunti e che sono state riassunte nel capitolo precedente, derivano da studi anatomo-patologici. In particolare, la definizione di placca vulnerabile nasce prevalentemente da osservazioni post-mortem, così come l'individuazione più recente di trombosi per un meccanismo erosivo⁹⁻¹¹.

Studi degli anni '70 ed '80 hanno evidenziato trombi coronarici anche in sede diversa da quella infartuale in un'alta percentuale di casi. Davies et al. hanno studiato 100 pazienti deceduti per infarto miocardico. Lo studio autoptico condotto entro sei ore dall'insorgenza dell'infarto, ha individuato su 100 pazienti 74 casi con trombi multipli⁶.

Più recentemente, si è osservato che la numerosità dei fibro-ateromi con segni di rottura è più contenuta¹⁵. In un dettagliato studio autoptico eseguito

su 50 cuori provenienti da pazienti deceduti per morte cardiaca improvvisa e da controlli - in cui sono stati esaminati oltre 10 metri di segmenti coronarici - le placche aterosclerotiche con segni di rottura venivano identificate rispettivamente nell'1.2% dei casi. Nella quasi totalità tali lesioni erano localizzate nei segmenti prossimale e medio dei vasi epicardici e nell'80% dei casi erano comunque coinvolti solo 1 o 2 segmenti coronarici.

Queste osservazioni sono state confermate da studi condotti con tecniche angiografiche o condotte con imaging coronarico. Una lettura attenta dei lavori genera comunque qualche perplessità.

Goldstein et al.¹⁶ hanno fornito una prima importante documentazione della presenza di più lesioni con caratteristiche di instabilità. Gli autori hanno notato che solo nel 60% dei soggetti con infarto miocardico si osserva all'angiografia un unico restringimento con aspetto irregolare, a suggerire un processo ulcerativo. Nel rimanente 40% dei casi, in cui venivano osservate più placche di tipo complesso, si notava, ad un anno, un tasso di eventi coronarici acuti significativamente più alto rispetto al gruppo di confronto (rispettivamente 19% vs 2.6%, $p < 0.001$). Nel gruppo con stenosi multiple, i re-interventi di angioplastica ad un anno ed in sedi diverse dalle lesioni precedentemente trattate, erano più numerosi che nel gruppo con una sola lesione "culprit" (17% vs 4.6%, $p < 0.001$).

Hong et al.¹⁷, confrontando con IVUS la morfologia di placca in pazienti con infarto miocardico acuto ed angina stabile, hanno confermato quanto emerso da studi angiografici od istologici. Gli autori hanno studiato i 3 rami coronarici principali in 235 pazienti; 122 con infarto miocardico acuto e 113 con angina pectoris stabile. Segni di rottura di placca a livello della lesione culprit sono stati individuati nel 66% dei pazienti con infarto miocardico acuto e nel 27% delle lesioni ritenute responsabili della forma stabile di angina (lesioni target). La rottura di placca nei punti "non culprit" e "non target" si verificava rispettivamente nel 17% dei pazienti con infarto miocardico acuto e nel 5% dei pazienti con angina stabile. Infine, rotture multiple di placca si osservavano nel 20% dei pazienti con infarto miocardico acuto e nel 6% dei soggetti con angina pectoris. All'analisi multivariata, l'infarto miocardico acuto era l'unico elemento indipendente indicativo di rotture multiple di placca.

Rioufol et al.¹⁸ hanno studiato con l'IVUS 24 pazienti con SCA e trattati mediante angioplastica coronarica. La valutazione IVUS è stata estesa ai tre rami coronarici principali. Gli autori hanno rilevato segni IVUS indicativi di rottura nel 37.5% delle lesioni responsabili della SCA (lesioni culprit). Sorprendentemente è stata rilevata almeno un'altra placca con segni di rottura, in una sede ritenuta non culprit, nel 79% dei casi, una percentuale molto alta. Inoltre, le placche con segni di rottura in sede non culprit erano localizzate in vasi coronarici non responsabili della SCA nel 71% dei casi.

Le osservazioni più recenti sono state ottenute mediante l'impiego della tecnica frequency domain optical coherence tomography (FD-OCT), più accurata nell'identificare le componenti superficiali della placca, rispetto all'IVUS^{19,20}. Kubo et al.²¹ hanno studiato 42 pazienti con infarto acuto ed evidenziato segni di ulcerazione e/o trombosi locale in sede non culprit in 3/43 pazienti (9%)²¹. Analogamente, secondo Tanaka²² l'incidenza di rottura di placca nelle sedi non culprit era intorno al 12%.

Questi studi di imaging coronarico, anche se condotti con tecniche diver-

se, portano ad una conclusione: la presenza di più lesioni complicate, prevalentemente con aspetti di ulcerazione, sta ad esprimere una malattia multifocale che coinvolge l'intero albero coronarico.

L'affermazione non può essere confutata. Gli autori degli studi in oggetto lasciano però intendere che l'aspetto complicato della placca (ulcerativo) esprima un evento acuto. Non a caso, il lavoro di Goldstein et al.¹⁶ ha suscitato così tanto interesse. È clinicamente allarmante pensare che esistano placche attive e potenzialmente pericolose nel 40% dei casi e preoccupante generare delle ipotesi fisiopatologiche secondo le quali esistono più placche coronariche che si instabilizzano contemporaneamente.

Questo secondo aspetto lascia perplessi. Non esistevano infatti dati sulla tempistica dei processi riparativi che si attuano dopo un'ulcerazione di placca o in ogni caso dopo una trombosi asintomatica. In altri termini, non si può escludere che le instabilizzazioni di placca riportate dagli autori si riferissero ad episodi occorsi in passato e pertanto non acuti.

Nuove evidenze sulle modalità di “guarigione” delle lesioni culprit nei pazienti con SCA

Dati non ancora pubblicati provenienti dal nostro centro ricerca indicano che, nel processo di guarigione della placche ulcerate, la cosiddetta rottura di placca rimane stabile nel tempo. Abbiamo studiato 10 pazienti con SCA provenienti dal centro francese di Clermont-Ferrand University Hospital (France). La maggior parte dei pazienti è stata trattata con la rimozione del trombo mediante tecnica di trombo-aspirazione mentre un sottogruppo è stato sottoposto al trattamento medico (trombolisi o impiego di abciximab).

A distanza di qualche giorno, i pazienti sono stati sottoposti a coronarografia con esame OCT per definire la morfologia delle lesioni culprit e il meccanismo con cui si è verificata la trombosi locale. In 5 casi si è identificata un'ulcerazione di placca, nei rimanenti 5 un'erosione. Lo studio OCT è stato quindi ripetuto a distanza di mesi (tra 1 e 7) per studiare il processo di guarigione delle lesioni culprit.

Sorprendentemente, la morfologia delle lesioni culprit con ulcerazione è risultata in gran parte sovrapponibile al follow-up, mostrando la presenza di comunicazione tra il pool necrotico lipidico ed il lume. Va anche sottolineato come aspetti ulcerativi fossero visibili persino dopo 4 o 6 mesi dall'insorgenza dell'infarto.

Nei 5 soggetti con trombosi su erosione era possibile identificare al follow-up una linea di frattura che demarcava uno strato di tessuto interno con caratteristiche acustiche diverse.

Infine, il trombo che in fase acuta/subacuta appariva con superficie irregolare o frastagliata, tendeva con il tempo ad assumere un contorno liscio. È importante notare che, ad un mese di distanza, la superficie del trombo poteva essere ancora irregolare. La tab. II e le figg. 1, 2, 3 riassumono questi dati.

Tabella 2 - Valutazione qualitativa dell'OCT.

	Acute/Subacute Assessment			Follow-up Assessment			
	Mechanism of instability	OCT time point after AMI (Days)	Thrombus Detection	Plaque ulceration	OCT time point after AMI (Days)	Organized Thrombus	Plaque ulceration
DI PH	EROS	8	YES	NO	160	YES	NO
MA PA	EROS	1	YES	NO	28	YES	NO
YES	EROS	8	YES	YES	205	YES	YES
TR PA	EROS	3	YES	NO	187	YES	NO
BE WI	EROS	2	YES	NO	183	YES	NO
CU BE	ULC	8	YES	YES	116	YES	YES
CH JE	ULC	7	YES	YES	177	YES	YES
BO HU	ULC	4	YES	YES	42	YES	YES
CH FR	ULC	5	YES	YES	32	NO	YES
GA JO	ULC	5	YES	YES	40	YES	YES

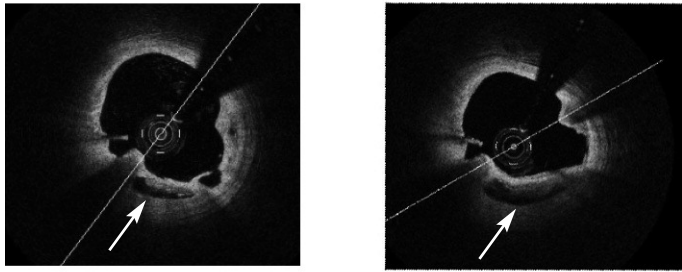


Fig. 1. Ulcerazione di placca (freccia nel riquadro a sin.) della lesione culprit in un paziente con STEMI. L'OCT mostra una comunicazione tra il necrotic core della placca ed il lume. La morfologia della placca non mostra variazioni a 118 giorni dall'evento e mostra ancora in modo chiaro l'ulcerazione di placca (freccia nel riquadro a dx).

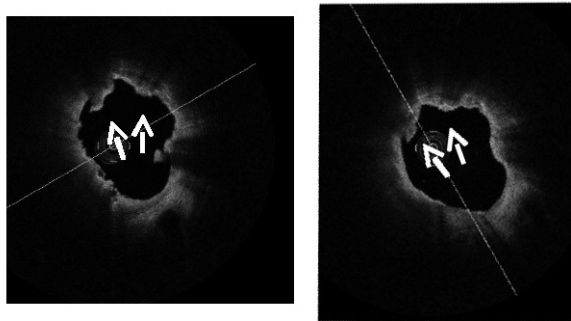


Fig. 2. Paziente con STEMI causato da un meccanismo erosivo. Il contorno interno del trombo si presenta irregolare allo studio con FD-OCT effettuato in fase acuta (freccia nel riquadro a sin.). Lo stesso aspetto con un'evidente irregolarità del contorno si può ancora apprezzare dopo 28 giorni (freccia nel riquadro a dx).

Che cosa cercare negli studi in vivo con le tecniche di imaging? È possibile individuare le lesioni coronariche che in passato si sono complicate causando trombosi rimaste clinicamente silenti?

Le metodiche di imaging intracoronarico molto probabilmente forniranno altre conoscenze fisiopatologiche. La possibilità di impiegarle in vivo e con studi seriati rappresenta un importante vantaggio rispetto agli studi post-mortem. Le metodiche si vanno perfezionando. L'OCT rappresenta l'ultimo importante traguardo e permette di studiare l'aterosclerosi con alta accuratezza e con una risoluzione che potremmo definire quasi cellulare^{19,20}.

A mio modo di vedere è necessario chiarire quali aspetti morfologici vadano cercati e provare ad individuare nuovi aspetti. Può sembrare un'affermazione banale, ma per giungere a nuove acquisizioni è necessario studiare aspetti morfologici fino ad ora non studiati.

Negli studi con imaging effettuati negli ultimi 20 anni con tecniche di imaging invasivo (IVUS, OCT, angioscopia) o non invasivo (TAC) vengono spesso accomunati elementi morfologici che andrebbero invece separati. Mi riferisco alle placche vulnerabili e ai segni di rottura o trombosi locale. Mentre

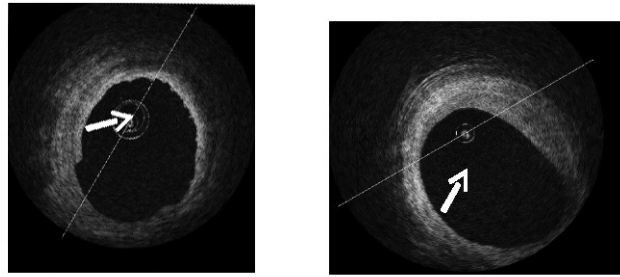


Fig. 3. Variazioni della morfologia della placca in un soggetto con STEMI causato da un meccanismo erosivo. Il contorno irregolare del trombo in fase acuta (freccia nel riquadro a sin.) diviene liscio al controllo OCT effettuato nel FU a 187 giorni (freccia nel riquadro a dx). Inoltre, allo studio con OCT si apprezza un aspetto di "trombo organizzato" (freccia nel riquadro a dx) con la presenza di due strati di transizione che presenta un ridotto backscatter.

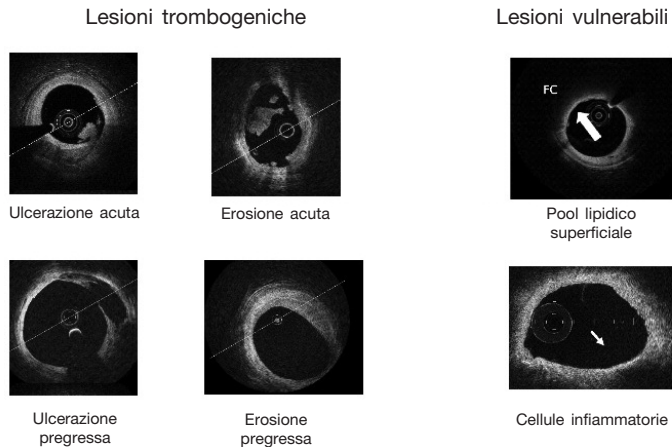


Fig. 4. Esempio di lesioni trombogeniche e vulnerabili.

i primi starebbero ad indicare placche con una maggiore predisposizione alla trombosi e in alcuni casi alle SCA, gli altri elementi sono stimate di una pregressa instabilizzazione.

La classificazione da noi proposta dovrebbe ovviare a questo problema interpretativo, separando le lesioni vulnerabili da quelle cosiddette trombogeniche (con segni di ulcerazione o trombosi) (fig. 4). La presenza di trombosi con aspetto frastagliato, indica secondo i nostri dati una trombosi acuta o quantomeno recente (entro un mese), mentre un'ulcerazione con trombo indica lesioni acutamente instabili per un meccanismo ulcerativo. Inoltre, un'ulcerazione senza trombo sta ad indicare una rottura ormai vecchia. Questa affermazione scaturisce dallo studio descritto nel capitolo precedente e da un'osservazione aneddotica, ottenuta effettuando l'OCT in modo seriato. L'ulcerazione di placca senza segni di trombosi e localizzata in una sede diversa dalla lesione culprit rimaneva immodificata dopo 8 mesi²³.

Le erosioni rimangono più difficili da studiare. Si dovrà ulteriormente va-

lidare l'aspetto OCT che abbiamo visto accompagnarsi a vecchie erosioni. In questo caso va ricercata una rima di frattura con aspetto a due strati, ad indicare un'organizzazione del trombo nel tempo.

BIBLIOGRAFIA

- 1) *Maseri A.* Inflammation, atherosclerosis, and ischemic events - exploring the hidden side of the moon. *N Engl J Med* Apr 3 1997; 336(14):1014-16
- 2) *Maseri A, Fuster V.* Is there a vulnerable plaque? *Circulation* Apr 29 2003; 107(16):2068-71
- 3) *Libby P, Ridker PM, Maseri A.* Inflammation and atherosclerosis. *Circulation* Mar 5 2002; 105(9):1135-43
- 4) *Virmani R, Kolodgie FD, Burke AP, Farb A, Schwartz SM.* Lessons from sudden coronary death: a comprehensive morphological classification scheme for atherosclerotic lesions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20:1262-75
- 5) *Naghavi M, Libby P, Falk E et al.* From vulnerable plaque to vulnerable patient: a call for new definitions and risk assessment strategies: Part I. *Circulation* 2003; 108:1664-72
- 6) *Davies MJ, Thomas A.* Thrombosis and acute coronary-artery lesions in sudden cardiac ischemic death. *N Engl J Med* 1984; 310:1137-40
- 7) *Arbustini E, Grasso M, Diegoli M, et al.* Coronary atherosclerotic plaques with and without thrombus in ischemic heart syndromes: a morphologic, immunohistochemical, and biochemical study. *Am J Cardiol* 1991; 68:36B-50B
- 8) *Arbustini E, Dal Bello B, Morbini P, et al.* Plaque erosion is a major substrate for coronary thrombosis in acute myocardial infarction. *Heart* 1999; 82:269-272
- 9) *Roberts WC, Buja LM.* The frequency and significance of coronary arterial thrombi and other observations in fatal acute myocardial infarction: a study of 107 necropsy patients. *Am J Med* 1972; 52:425-443
- 10) *Falk E.* Unstable angina with fatal outcome: dynamic coronary thrombosis leading to infarction and/or sudden death: autopsy evidence of recurrent mural thrombosis with peripheral embolization culminating in total vascular occlusion. *Circulation* 1985; 71:699-708
- 11) *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
- 12) *Casscells W, Naghavi M, Willerson JT.* Vulnerable atherosclerotic plaque: a multifocal disease. *Circulation* 2003; 107:2072-5
- 13) *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
- 14) *Buffon A, Biasucci L, Liuzzo G et al.* Widespread coronary inflammation in unstable angina. *N Engl J Med* 2002; 347:5-12
- 15) *Cheruvu P, Finn A, Gardner C.* Frequency and distribution of thin-cap fibroatheroma and ruptured plaques in human coronary arteries: a pathologic study. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50:940-9
- 16) *Goldstein JA, Demetriou D, Grines CL, et al.* Multiple complex coronary plaques in patients with acute myocardial infarction. *N Engl J Med* Sep 28 2000; 343(13):915-922
- 17) *Hong MK, Mintz GS, Lee CW, et al.* Comparison of coronary plaque rupture between stable angina and acute myocardial infarction: a three-vessel intravascular ultrasound study in 235 patients. *Circulation* 2004; 110:928-33

- 18) *Rioufol G, Finet G, Ginon I, et al.* Multiple atherosclerotic plaque rupture in acute coronary syndrome: a three-vessel intravascular ultrasound study. *Circulation* Aug 13 2002; 106(7):804-808
- 19) *Kubo T, Imanishi T, Takarada S, Kuroi A, Ueno S, Yamano T, Tanimoto T, Matsuo Y, Masho T, Kitabata H, Tsuda K, Tomobuchi Y, Akasaka T.* Assessment of culprit lesion morphology in acute myocardial infarction: ability of optical coherence tomography compared with intravascular ultrasound and coronary angiography. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50:933-9
- 20) *Prati F, Regar E, Mintz GS, Arbustini E, Di Mario C, Jang IK, Akasaka T, Costa M, Guagliumi G, Grube E, Ozaki Y, Pinto F, Serruys PW; for the Expert's OCT Review Document.* Expert review document on methodology, terminology, and clinical applications of optical coherence tomography: physical principles, methodology of image acquisition, and clinical application for assessment of coronary arteries and atherosclerosis. *Eur Heart J* 2010; 31:401-15
- 21) *Kubo T, Imanishi T, Kashiwagi M.* Multiple coronary lesion instability in patients with acute myocardial infarction as determined by optical coherence tomography. *Am J Cardiol* 2010; 105:31-322
- 22) *Tanaka A, Imanishi T, Kitabata H et al.* Distribution and Frequency of Thin-Capped Fibroatheromas and Ruptured Plaques in the Entire Culprit Coronary Artery in Patients With Acute Coronary Syndrome as Determined by Optical Coherence Tomography. *Am J Cardiol* 2008; 102:975-979
- 23) *Di Vito L, Prati F, Crea F et al.* A "Stable" Coronary Plaque Rupture Documented by Repeated OCT Studies. *JACC Imaging* (in press)