

## Sindromi Coronariche Acute: Placca o Paziente Vulnerabile? Paziente Vulnerabile

Gaetano Antonio Lanza

Istituto di Cardiologia  
Università Cattolica del Sacro Cuore - Roma

Il paziente con sindrome coronarica acuta (SCA) presenta, soprattutto nei primi 6-12 mesi dopo l'evento acuto, un aumentato rischio di eventi cardiaci maggiori (infarto miocardico acuto, fatale o non fatale, e morte improvvisa)<sup>1-2</sup>. Il corretto approccio clinico a questi pazienti è dunque fondamentale, e particolarmente rilevante è l'individuazione di quelli che presentano il più alto rischio di un decorso clinico sfavorevole, nei quali un approccio terapeutico più aggressivo può portare ad un miglioramento della prognosi.

Il meccanismo più comune responsabile delle sindromi coronariche acute è rappresentato dalla trombosi a livello di una placca aterosclerotica complicata da rottura, fissurazione o erosione<sup>3-5</sup>.

I meccanismi che possono contribuire a determinare complicanze sono verosimilmente molteplici e comprendono la disfunzione endoteliale, l'eccessivo stress meccanico, l'emorragia e processi di natura infiammatoria.

Diversi studi hanno evidenziato come le placche che più frequentemente vanno incontro a queste complicanze presentano caratteristiche piuttosto peculiari, anche se variabili. Esse includono un cappuccio fibroso sottile, una forte composizione lipidica e/o di cellule infiammatorie e la presenza di noduli calcifici, ed è stato suggerito che l'identificazione di queste "placche vulnerabili" nell'albero coronarico potrebbe consentire un miglioramento della prognosi del paziente con cardiopatia ischemica mediante un loro trattamento<sup>5</sup>.

Questi concetti hanno stimolato di recente lo sviluppo e l'applicazione di numerose tecniche finalizzate ad individuare questo tipo di placche, tra cui la risonanza magnetica, la tomografia computerizzata multistrato, l'angioscopia coronarica, l'ecografia intracoronarica, la termografia, la *optical coherence tomography*, l'istologia virtuale, le immagini a raggi infrarossi<sup>6</sup>.

Per quanto questi concetti possano sembrare corret-

ti, vi è una serie di motivi che fa ritenere il notevole impegno di energie e risorse economiche che si dovrebbero impiegare nella ricerca e nella valutazione delle placche vulnerabili sostanzialmente non proficuo, soprattutto ove si consideri che il paziente coronarico può essere inquadrato efficacemente, sotto il profilo del rischio, con dei metodi molto più semplici e, allo stesso tempo, meno dispendiosi, che, oltretutto, consentono una valutazione più completa, non mirata semplicemente alle caratteristiche della placca, ma a tutto un insieme di fattori, da anni noti, su cui, in molti casi, è anche possibile attuare interventi di natura comportamentale e/o farmacologica in grado di ridurre il rischio del paziente e migliorarne il decorso clinico.

Questi fattori coinvolgono, sotto diversi aspetti, il sistema ematico, il sistema vascolare ed il miocardio, portando alla costituzione di un profilo di rischio che riguarda il paziente nel suo insieme, concetto che è stato sintetizzato nel termine di *paziente vulnerabile*<sup>7-8</sup>.

### È la placca vulnerabile un obiettivo affidabile?

Vi sono diversi motivi che, considerati insieme, fanno globalmente ritenere la *placca vulnerabile* un obiettivo diagnostico-terapeutico di limitata utilità nella pratica clinica (Tab. 1).

1) Un'attenta analisi della letteratura consente di evidenziare come un numero significativo di pazienti con SCA non presenta eventi cardiaci acuti che si possano rapportare alla presenza di una placca vulnerabile. In particolare, in pazienti deceduti per morte improvvisa cardiaca è possibile riscontrare l'assenza di qualsiasi alterazione acuta di placche coronariche sino alla metà circa dei casi<sup>9</sup>. Nei pazienti con trombosi acuta,



- 1) Un numero significativo di pazienti con SCA non presenta placche vulnerabili o complicanze di placche aterosclerotiche
- 2) Placche vulnerabili, anche complicate, possono rilevarsi in pazienti con malattia coronarica cronica, o anche in soggetti deceduti per patologie non coronariche o non cardiache
- 3) I pazienti con SCA possono presentare placche vulnerabili o complicate multiple, di cui una sola, di solito, è "colpevole" della SCA
- 4) Il valore predittivo per lo sviluppo di SCA delle placche vulnerabili non è attualmente ben definito

**Tab. 1** - Principali limiti dell'approccio al paziente con sindrome coronarica acuta (SCA) basato sulle placche vulnerabili come principale obiettivo terapeutico.

inoltre, circa un terzo può non presentare rottura della placca, ma solo complicanze minori, come un'erosione, che può verificarsi in placche di vario tipo, non necessariamente "vulnerabili"<sup>3-4</sup>. Una rottura della placca, inoltre, può non rilevarsi sino al 30% circa dei pazienti sottoposti ad interventi percutanei coronarici (PCI) primari per infarto miocardico acuto, con o senza soprallivellamento ST<sup>10</sup>. Infine, il 5-20% dei pazienti arruolati in trial clinici di SCA presenta arterie coronarie normali o quasi normali, suggerendo meccanismi fisiopatologici indipendenti da placche vulnerabili.

- 2) Placche vulnerabili possono essere rilevate in una significativa proporzione di soggetti che non hanno alcuna storia di SCA, suggerendo che esse non sono sufficienti di per sé a causare una SCA. Almeno una placca vulnerabile può essere documentata sino a circa il 30% dei pazienti con storia di angina stabile, i quali presentano anche placche vulnerabili multiple in almeno il 5% dei casi<sup>10</sup>. Studi autoptici hanno inoltre evidenziato una presenza di fissurazione della placca e di trombosi coronarica rispettivamente nel 4-17% e nel 5-7% di soggetti deceduti per cause non cardiache<sup>11</sup>.
- 3) I pochi studi sufficientemente ampi su pazienti con SCA mostrano spesso placche vulnerabili multiple nel circolo coronarico, in percentuale che varia dal 20% al 70% circa, e in una piccola percentuale è possibile riscontrare anche placche complicate multiple; inoltre, in un significativo numero di pazienti con SCA, placche vulnerabili sono evidenziabili in distretti arteriosi (ad esempio, carotideo) diversi da quello coronarico<sup>12</sup>. Ciò suggerisce, da una parte, che fattori

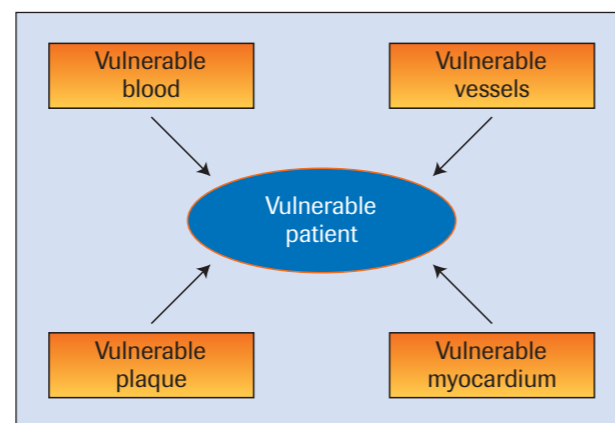
sistemici (ad esempio infiammatori), più che intrinseci alle placche, sono spesso necessari per indurre modificazioni che portano a complicanze delle placche (e quindi a una SCA). Dall'altra parte, la frequente presenza di placche vulnerabili multiple rende di dubbia efficacia gli interventi terapeutici finalizzati al solo trattamento della placca "colpevole" della SCA.

- 4) Infine, il ruolo preciso che la presenza di placche vulnerabili ha come fattore predittivo di eventi nelle SCA è ancora da stabilire. In uno studio recente, la presenza all'angioscopia di almeno 5 placche vulnerabili era associato ad un numero di eventi cardiaci<sup>13</sup>. Questi erano costituiti, tuttavia, solo da eventi coronarici minori ad un follow-up di circa 5 anni. Così, finché non è chiaro il potere predittivo della placca vulnerabile, rispetto ad altri metodi di stratificazione prognostica, non sembra ragionevole porla al centro dell'approccio clinico al paziente.

Riassumendo, appare chiaro che la *placca vulnerabile* non sembra essere né una condizione sufficiente né una condizione necessaria per il verificarsi di una SCA.

Senz'altro la presenza di placche vulnerabili costituisce il substrato per un numero rilevante di SCA, ma non è chiaro al momento come la loro individuazione potrebbe di fatto modificare l'approccio terapeutico ai pazienti con SCA o con malattia coronarica in genere.

La placca è uno degli elementi di rischio che possono portare ad uno o più degli eventi di SCA. Perché una placca vada incontro a complicanze è probabile



**Fig. 1** - Componenti che possono contribuire al rischio di eventi coronarici nel paziente con storia di sindrome coronarica acuta (paziente vulnerabile).

mente necessaria la presenza di altri fattori di rischio. La rottura della placca, la formazione di trombi e l'evoluzione del trombo verso l'occlusione coronarica sono, a loro volta, soggetti, a modulazione da diversi fattori di rischio. Infine una serie di condizioni può portare a SCA attraverso meccanismi che non coinvolgono la placca.

### Paziente vulnerabile

Il concetto di "paziente vulnerabile" vuole indicare la presenza di condizioni, in un dato paziente, che aumentano il rischio di SCA<sup>7-8</sup>. Queste condizioni sono molteplici e riguardano aspetti diversi del rischio. Ogni paziente può presentare una o più delle condizioni di rischio, che, una volta individuate, dovrebbero, ove possibile, essere trattate per prevenire gli eventi acuti. In questo contesto, la placca vulnerabile costituisce uno dei fattori che contribuiscono a rendere il paziente vulnerabile. Possiamo dividere questi marker di rischio dello sviluppo di SCA in tre gruppi principali (Fig. 1).

### Sangue vulnerabile

Un primo gruppo comprende fattori circolanti, che possono quindi essere misurati con appositi test nel sangue. Essi possono costituire semplici marker di processi patologici che hanno effetti negativi sulla funzione cardiovascolare o avere essi stessi effetti

#### Marker metabolici

- LDL colesterolo elevato, HDL colesterolo basso; trigliceridi, lipoproteina(a)
- Iperglicemia, insulino-resistenza, iperuricemia, NEFA

#### Marker infiammatori

- Proteina C-reattiva, interleuchina-6, proteina amiloide A serica, molecole di adesione, mieloperossidasi, leucocitosi
- Markers immunologici (Anticorpi anti-LDL, anti-HSP)

#### Ipercoagulabilità

- Fibrinogeno, D-dimero, fattore V Leiden
- P-selectina, GP IIb-IIIa; aggregabilità piastrinica

#### Disfunzione endoteliale

- CD40, ICAM-1, VCAM-1, fattore vW, ADMA, DDAH

#### Danno/sofferenza del miocardio

- Troponine
- Fattori natriuretici (BNP, ANP)

#### Miscellanea

- PAPP-A, Cistatina C, adiponectina

**Tab. 2** - Alcuni dei principali biomarker prognostici rilevabili nel sangue.

Aterosclerosi precoce (aumentato spessore intima-media carotidea)
Disfunzione endoteliale (macrocircolatoria e/o microcircolatoria)
Score del calcio coronarico (TC multistrato)
Ischemia miocardica (stenosi coronariche emodinamicamente significative)

**Tab. 3** - Principali fattori prognostici derivati dalla struttura/funzionalità dei vasi coronarici e/o sistemici.

deleterii diretti. Questi fattori indicano più spesso una maggiore predisposizione del sangue a fenomeni trombotici, e comprendono classici fattori di rischio, come le dislipidemie e l'iperglicemia, e indici di un aumentato stato emocoagulativo, di una maggiore attivabilità piastrinica<sup>14</sup> e di un aumentato stato infiammatorio<sup>15</sup>. Altri fattori possono essere indicativi di disfunzione endoteliale o di un aumentato tono adrenergico, oppure di danno o sofferenza del miocardio. Rimane da stabilire come utilizzare al meglio e in un ottimale rapporto costo-beneficio tutta questa serie di marker "prognostici" che di recente ha invaso la cardiologia clinica (Tab. 2).

### Vasi vulnerabili

Un secondo gruppo di fattori di rischio è inerente alla valutazione diretta della struttura e funzione vascolare, coronarica in particolare, ma anche generale (Tab. 3). Dal punto di vista strutturale, l'evidenza di aterosclerosi, anche in fase iniziale, in distretti arteriosi accessibili, come quelli epiaortici e periferici, e la valutazione non invasiva con tomografia computerizzata multistrato del grado di calcificazione dei vasi coronarici (che risulta correlato con la gravità dell'aterosclerosi coronarica) hanno di recente ricevuto notevole attenzione<sup>16</sup>. D'altro canto anche lo studio della funzione vascolare, coronarica o periferica consente di aggiungere informazioni ben note o di recente acquisizione in merito al rischio cardiovascolare<sup>17</sup>. Così, l'induzione di ischemia miocardica, indicativa di stenosi coronariche emodinamicamente significative o di fenomeni dinamici coronarici che facilitano l'ischemia, è notoriamente un fattore di rischio di eventi. Ma anche la compromissione della funzione endoteliale flusso-mediata a livello periferico sembra poter fornire informazioni prognostiche.

### Miocardio vulnerabile

Infine, esistono tutta una serie di alterazioni che

Funzione ventricolare sinistra depressa
Aritmie ventricolari frequenti o ripetitive
Alterato bilancio simpato-vagale cardiaco
Potenziali tardivi
Anomalie dell'intervallo QT
Alternanza dell'onda T ( <i>T-wave alternans</i> )
Disfunzione endoteliale (macrovascolare e microvascolare)

**Tab. 4** - Principali fattori che influenzano la vulnerabilità del miocardio allo sviluppo di aritmie ventricolari maligne.

riguardano più strettamente la funzione meccanica ed elettrica del cuore, che costituiscono, in particolare, dei fattori di rischio di morte improvvisa (Tab. 4). Essi vanno dalla disfunzione ventricolare sinistra<sup>18</sup>, che è uno dei più potenti predittori sia di mortalità in generale sia di morte improvvisa, al riscontro di aritmie e di substrati aritmogeni, come la presenza di intervallo QT lungo, di potenziali tardivi, di disfunzione autonoma (variamente valutata mediante analisi della variabilità della frequenza cardiaca<sup>19</sup>, dell'*heart rate turbulence*<sup>20</sup> o del riflesso barocettoriale<sup>21</sup>) o di T-wave alternans<sup>22</sup>.

Per quanto riguarda la morte improvvisa, va anche sottolineato, in particolare, come il ruolo di fattori non connessi ad una complicanza acuta di una placca coronarica è suggerito dai casi registrati durante

monitoraggio ECG ambulatoriale di 24 ore in pazienti con cardiopatia ischemica, che mostrano come l'aritmia responsabile dell'evento fatale (più frequentemente tachicardia o fibrillazione ventricolare) è preceduta da modificazioni ischemiche dell'ECG solo nel 12-34% dei casi<sup>23-24</sup>.

Inoltre, anche l'evidenza di modificazioni del bilancio autonomo simpato-vagale cardiaco prima di tachiaritmie fatali sottolinea l'importanza di fattori non ischemici nell'occorrenza di morte improvvisa<sup>25</sup>.

## Conclusioni

Sebbene la presenza di placche vulnerabili sia un importante fattore di rischio per lo sviluppo di SCA, appare molto dubbio che una strategia basata sulla loro identificazione e il loro specifico trattamento possa costituire un approccio clinico conveniente e, sotto diversi aspetti, razionale.

Viceversa, un approccio globale al paziente con storia di SCA, con l'individuazione dei vari fattori di rischio clinici e laboratoristici non invasivi e il loro trattamento o correzione, con appropriati interventi generali, alcuni dei quali hanno effetti favorevoli anche sulle caratteristiche ed evoluzione delle placche coronariche, appare la strategia più idonea per raggiungere significativi risultati nella prevenzione degli eventi coronarici acuti.

## Bibliografia

1. Goldenberg I, Moss AJ, McNitt S, et al. Time dependence of defibrillator benefit after coronary revascularization in the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial (MADIT)-II. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 1811-7.
2. Wilber DJ, Zareba W, Hall WJ, et al. Time dependence of mortality risk and defibrillator benefit after myocardial infarction. *Circulation* 2004; 109: 1082-4.
3. 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: 269-72.
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. Virmani R, Burke AP, Farb A, et al. Pathology of the vulnerable plaque. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47(8 Suppl): C13-8.
6. Muller JE, Tawakol A, Kathiresan S, et al. New opportunities for identification and reduction of coronary risk: treatment of vulnerable patients, arteries, and plaques. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47(8 Suppl): C2-6.
7. 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.

8. Naghavi M, Libby P, Falk E, et al. From vulnerable plaque to vulnerable patient: a call for new definitions and risk assessment strategies: Part II. *Circulation* 2003; 108: 1772-8.
9. Burke AP, Farb A, Malcom GT, et al. Coronary risk factors and plaque morphology in men with coronary disease who died suddenly. *N Engl J Med* 1997;336:1276-82.
10. 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.
11. Arbustini E, Grasso M, Diegoli M, Morbini P, Aguzzi A, Fasani R, Specchia G. Coronary thrombosis in non-cardiac death. *Coron Artery Dis* 1993; 4(9): 751-9.
12. Lombardo A, Biasucci LM, Lanza GA, Coli S, Silvestri P, Cianflone D, Liuzzo G, Burzotta F, Crea F, Maseri A. Inflammation as a possible link between coronary and carotid plaque instability. *Circulation* 2004; 109: 3158-63.
13. Ohtani T, Ueda Y, Mizote I, et al. Number of yellow plaques detected in a coronary artery is associated with future risk of acute coronary syndrome: detection of vulnerable patients by angiography. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 2194-200.

14. Lanza GA, Andreotti F, Sestito A, et al. Platelet aggregability in cardiac syndrome X. *Eur Heart J* 2001; 22: 1924-30.
15. Ridker PM, Rifai N, Rose L et al. Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *N Engl J Med* 2002; 347: 1557-65.
16. van der Meer IM, Bots ML, Hofman A, et al. Predictive value of noninvasive measures of atherosclerosis for incident myocardial infarction: the Rotterdam Study. *Circulation* 2004; 109: 1089-94.
17. Halcox JP, Schenke WH, Zalos G, et al. Prognostic value of coronary vascular endothelial dysfunction. *Circulation* 2002; 106: 653-8.
18. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, et al. Improved survival with an implanted defibrillator in patients with coronary disease at high risk for ventricular arrhythmia. Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial Investigators. *N Engl J Med* 1996; 335: 1933-40.
19. Lanza GA, Pedrotti P, Rebuzzi AG, et al. Usefulness of the addition of heart rate variability to Holter monitoring in predicting in-hospital cardiac events in patients with unstable angina pectoris. *Am J Cardiol* 1997; 80: 263-7.
20. Barthel P, Schneider R, Bauer A, et al. Risk stratification after acute

- myocardial infarction by heart rate turbulence. *Circulation* 2003; 108: 1221-6.
21. La Rovere MT, Bigger JT Jr, Marcus FI, et al. Baroreflex sensitivity and heart-rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction. ATRAMI (Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction) Investigators. *Lancet* 1998; 351: 478-84.
22. Ikeda T, Yoshino H, Sugi K, et al. Predictive value of microvolt T-wave alternans for sudden cardiac death in patients with preserved cardiac function after acute myocardial infarction: results of a collaborative cohort study. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 2268-74.
23. Bayes de Luna A, Coumel P, Leclercq JF. Ambulatory sudden cardiac death: mechanisms of production of fatal arrhythmia on the basis of data from 157 cases. *Am Heart J* 1989; 117: 151-9.
24. Pepine CJ, Morganroth J, McDonald JT, et al. Sudden death during ambulatory electrocardiographic monitoring. *Am J Cardiol* 1991; 68: 785-8.
25. Pozzati A, Pancaldi LG, Di Pasquale G, Pinelli G, Bugiardini R. Transient sympathovagal imbalance triggers "ischemic" sudden death in patients undergoing electrocardiographic Holter monitoring. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 847-52.



## COMMENTO EDITORIALE

### Vulnerabili: le placche o i pazienti?

Nei congressi di cardiologia è frequente vedere affrontare l'interrogativo se nelle sindromi coronariche acute (SCA) sia più appropriato porre l'accento sulle condizioni anatomopatologiche che rendono "vulnerabile" la placca coronarica o sugli aspetti fisiopatologici che rendono particolarmente "vulnerabile" il paziente nella sua complessità clinica.

In questo articolo, Gaetano A. Lanza, della cardiologia dell'Università Cattolica di Roma affronta il problema concludendo, sulla base della propria esperienza clinica e della letteratura da lui riportata che, sebbene la presenza di placche vulnerabili costituisca un importante fattore di rischio per lo sviluppo di SCA, appare molto dubbio che una strategia basata sulla loro individuazione e il loro specifico trattamento possa costituire un approccio clinico conveniente e razionale. Viceversa, un approccio clinico globale al paziente con storia di SCA, con l'individuazione e il trattamento dei vari fattori di rilievo clinico e laboratoristico, appare la strategia più idonea nella prevenzione degli eventi coronarici acuti.

In uno dei prossimi numeri, Cardiology Science pubblicherà un articolo con il parere di uno studioso che, contrariamente a Lanza, sostiene che è di per sé una lesione coronarica con le caratteristiche anatomico-patologiche a condizionare l'evoluzione clinica di una patologia coronarica e che quindi gli interventi diagnostico-terapeutici vadano focalizzati sull'individuazione e sul trattamento della lesione coronarica "colpevole" della sintomatologia. Siamo di fronte ad uno dei tanti argomenti controversi della patologia cardiovascolare, i cui aspetti vanno oltre la dimensione fisiopatologica, investendo direttamente la prevenzione e il trattamento. Nella prospettiva di un'impostazione quanto più possibile aderente alla pratica clinica del problema delle SCA, Cardiology Science sottoporrà i pareri dei fautori del "paziente" o della "placca" vulnerabili al vaglio di uno studioso del problema che tenterà una composizione delle opposte visioni, nella speranza di fare maggiore luce diagnostica e terapeutica sul futuro dei nostri pazienti coronarici. Anche se non sarà possibile dire una parola conclusiva, sarà almeno stato da parte di Cardiology Science, un tentativo di portare sul tavolo della discussione un problema di interesse quotidiano per noi cardiologi.

B.D.