

Rassegne

Aterosclerosi dell'aorta toracica e rischio di ictus

Gianni Casella, Cristiano Greco, Enrica Perugini, Maria Giovanna Pallotti, Pier Camillo Pavesi, Giuseppe Di Pasquale

U.O. di Cardiologia, Ospedale Maggiore, Bologna

Key words:
Atheroma; Prognosis;
Therapy;
Transesophageal
echocardiography.

Atrial fibrillation and severe carotid artery stenosis are the most common causes of stroke. However, several patients recognize unusual cause for their cerebral ischemia. At the beginning of the last decade after the introduction of transesophageal echocardiography (TEE) and other imaging techniques, atheromatosis of the thoracic aorta has been recognized as an important source of stroke or systemic embolism. Formerly in the pre-TEE era, this entity was included into cryptogenic strokes. Notably, aortic atheromas are found in about one quarter of patients presenting with embolic events and their grading by TEE correlates with the risk of future embolism, especially if mobile lesions or superimposed thrombi are present. Unfortunately, the diagnosis of aortic atheroma is mostly established when an embolic event has already occurred. The aim of this paper is to review the current evidence for aortic atheroma as an important independent risk factor for stroke, and to discuss the potential therapeutic options. Unfortunately, randomized studies addressing the treatment of patients with severe aortic atheroma are not yet completed. Furthermore, although warfarin and statins look promising in several retrospective series, their results are by most controversial so far.

In conclusion, although the diagnostic criteria and the negative prognostic significance of aortic atheroma are almost defined, its therapeutic options are far to be clear. Therefore, clinical trials addressing this relevant pathologic condition are urgently needed.

(G Ital Cardiol 2006; 7 (5): 309-316)

© 2006 CEPI Srl

Ricevuto il 3 ottobre 2005; nuova stesura il 7 dicembre 2005; accettato il 9 dicembre 2005.

Per la corrispondenza:

Dr. Gianni Casella

U.O. di Cardiologia
Ospedale Maggiore
Largo Nigrisoli, 2
40133 Bologna
E-mail: gcas@fastmail.it

Introduzione

L'aterosclerosi è un processo generalizzato che può coinvolgere l'intero distretto vascolare, le cui manifestazioni cliniche dipendono dal segmento coinvolto e dalle caratteristiche delle singole lesioni ateromasiche. L'ischemia cerebrale costituisce una delle manifestazioni cliniche dell'aterosclerosi e la sua causa principale è generalmente rappresentata da una patologia aterosclerotica del distretto carotideo; spesso invece riconosce una genesi cardioembolica^{1,2}. In molti casi, un tempo definiti come criptogenetici, la causa precisa non è individuabile¹⁻³. Negli ultimi anni un'ampia serie di ricerche ha cercato di identificare altri possibili rapporti causali (Tabella 1) e tra di essi è emerso un rapporto stretto tra la presenza di placche ateromasiche complicate nell'aorta toracica, a livello dell'arco o immediatamente a valle di esso, e l'ictus⁴. Nella maggior parte degli studi queste lesioni aortiche hanno un forte significato prognostico negativo, indipendente dalla coesistenza di altri fattori di rischio, ma i loro più fini meccanismi fisiopatologici sono ben lontani dall'essere chiariti⁵⁻⁷. È

naturale che un legame tra placche aortiche complicate e ictus abbia forti implicazioni terapeutiche, ma gli studi effettuati fino ad oggi non hanno fornito risultati conclusivi^{5,6,8}. Nei prossimi paragrafi saranno pertanto discusse le implicazioni cliniche, diagnostiche e terapeutiche dell'associazione tra placche aortiche complicate e ictus.

Concetti generali

La prevalenza dell'aterosclerosi aortica, analogamente a quella dell'ictus o degli altri fattori di rischio convenzionali, aumenta con l'età sia nella popolazione generale sia nei soggetti con precedenti eventi cardiovascolari (Figura 1)^{5,9}. La presenza di lesioni ateromasiche dell'aorta toracica è in stretta relazione con i più frequenti e noti fattori di rischio per aterosclerosi (ipercolesterolemia, ipertensione, fumo, diabete, ecc.), ma anche con altri più nuovi quali il fibrinogeno e l'omocisteina⁵. Il sospetto di un legame tra placche aortiche complicate e ictus non è nuovo, ma emergeva già dalle classiche osservazioni anatomiche

Tabella 1. Cause potenziali di ictus criptogenetico.

Pervietà del forame ovale
Aneurisma del setto interatriale
Ecocontrasto spontaneo
Fibrillazione atriale occulta
Calcificazioni dell'anello valvolare mitralico
Prolasso valvolare mitralico
Aterosclerosi aortica complicata

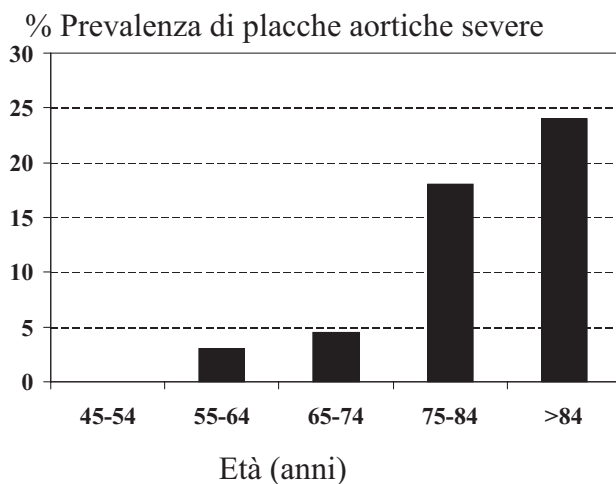


Figura 1. Relazione tra la prevalenza delle placche aortiche severe e l'età nello studio SPARC. Da Agmon et al.⁹, modificata.

che ed è stato poi rafforzato dal riscontro di un evidente nesso causale tra eventi tromboembolici insorti durante cardiocirurgia o cateterismo cardiaco e la presenza di placche protrudenti o complicate nell'aorta toracica¹⁰⁻¹² (Figura 2). Rare osservazioni poi attribuiscono un ruolo a questa patologia anche nel caso di inspiegabili eventi embolici durante fibrinolisi nell'infarto¹³. Tuttavia l'aterosclerosi aortica è stata particolarmente approfondita negli ultimi anni grazie all'ecografia transesofagea (ETE) ed alle altre tecniche di imaging^{14,15}. Infatti fin dai primi anni '90 numerosi gruppi hanno utilizzato l'ETE per studiare l'eziopatogenesi dell'ictus cardioembolico¹³⁻¹⁷. Questi primi studi han-

no subito evidenziato uno stretto rapporto tra la presenza di severe lesioni aterosclerotiche dell'arco aortico o dell'aorta toracica e l'ischemia cerebrale (Tabella 2)^{4,14-23}. Infatti più del 60% di pazienti di età > 60 anni e con recente ictus ischemico ha placche ateromasiche nell'arco aortico, a ridosso dell'arteria succlavia sinistra, e la loro relazione con l'ictus è tanto più forte quanto maggiori ne sono le dimensioni o quando la causa dell'ictus è misconosciuta⁴. Amarenco et al.⁴ hanno infatti dimostrato che le placche complicate dell'arco aortico sono un fattore predittivo indipendente di ischemia cerebrale criptogenetica, soprattutto quando superano i 4 mm di spessore. Un altro studio ha dimostrato che queste voluminose placche aortiche sono predittive indipendenti di recidive emboliche cerebrali o sistemiche⁷. Globalmente gli studi concludono che alcuni fattori ben identificabili all'ETE, quali uno spessore della placca aortica ≥ 4 mm, la presenza di ulcerazioni o di placche aortiche mobili, hanno una stretta associazione con l'ictus embolico³⁻⁷ (Figura 3). Dal punto di vista diagnostico se l'ETE rappresenta oggi il *gold standard* per lo studio dell'aterosclerosi dell'aorta toracica, questa metodica soffre alcune limitazioni sostanzialmente legate alla sua parziale invasività ed alla scarsa capacità di visualizzare alcuni segmenti dell'aorta toracica, principalmente la giunzione tra aorta ascendente ed arco e il primo tratto del tronco anoni-

Tabella 2. Prevalenza delle placche aortiche complicate all'ecografia transesofagea nei principali studi controllati.

Studio	Gruppo di controllo (%)	Pazienti con precedente ictus od embolia sistemica (%)
Tunick et al. ¹⁹ , 1991	9	27
Nihoyannopoulos et al. ¹⁴ , 1993	22	48
Amarenco et al. ⁴ , 1994	2	14
Jones et al. ²⁰ , 1995	4	21
Di Tullio et al. ²¹ , 1996	13	26
Ferrari et al. ²² , 1999	12	27.5
Tunick et al. ²³ , 2002	18	26

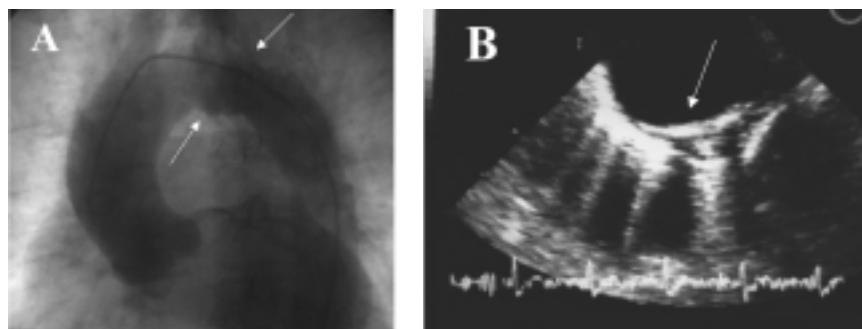


Figura 2. Placche complicate nell'arco aortico in una paziente diabetica, ipertesa, ricoverata per angina instabile e colpita da ictus dopo coronarografia. A: immagine angiografica (aortografia proiezione obliqua anteriore sinistra 60°) di severe e diffuse placche aortiche complicate, a ridosso dell'arteria succlavia sinistra. B: immagine eco-transesofagea di placca protrudente dell'aorta toracica nella stessa paziente dopo l'ictus.

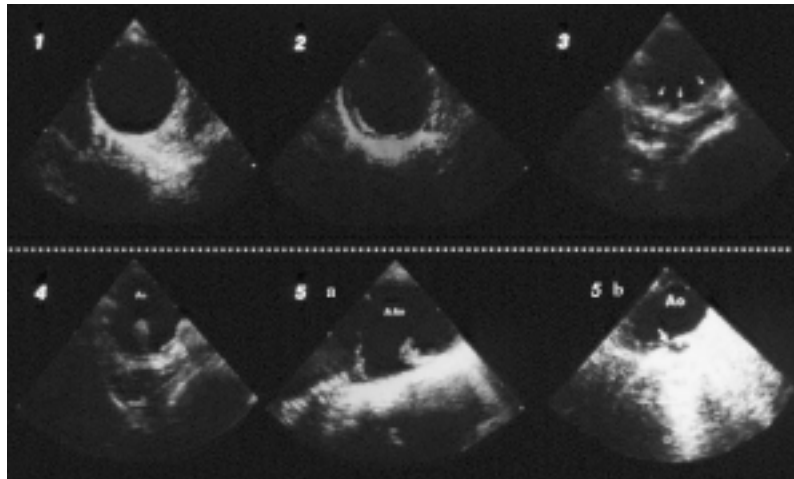


Figura 3. Gradi diversi di ateromasia dell'aorta toracica all'ecocardiografia transesofagea. 1 = aorta toracica discendente normale; 2 = ateromasia non complicata dell'aorta toracica discendente; 3 = placche ulcerate in aorta toracica discendente; 4 = placche complicate con trombosi sovrapposta in aorta toracica discendente; 5 a-b = ulcera penetrante nell'arco aortico.

mo. Queste limitazioni potrebbero essere superate dalla tomografia computerizzata multistrato e dalla risonanza magnetica nucleare, le quali offrono immagini di ottima qualità e nei primi studi di confronto con l'ETE hanno fornito informazioni in gran parte complementari^{24,25}. Entrambe le metodiche tuttavia non hanno ancora sostituito l'ETE nella valutazione dell'aterosclerosi aortica²⁶.

È molto interessante notare che l'ateromasia aortica ha caratteristiche peculiari. È più frequente nei tratti distali dell'aorta toracica, meno nell'arco e più raramente nel tratto ascendente⁷. Il meccanismo in base al quale una placca complicata dell'aorta discendente può causare un'embolia carotidea non è chiaro. Da alcuni è stato ipotizzato che un anomalo flusso retrogrado, diastolico a livello dell'arco, ne potrebbe essere responsabile²⁷. Anche le caratteristiche dell'ictus secondario all'aterosclerosi dell'aorta toracica possono essere particolari. In questi casi, infatti, Otsubo et al.²⁸ hanno dimostrato che l'estensione della zona ischemica è minore rispetto a quella del più frequente ictus cardioembolico; altri autori hanno segnalato come il distretto più colpito sia quello vertebro-basilare²⁹. Purtroppo la comprensione dell'esatto significato di queste placche aortiche complicate è viziata dal fatto che la maggior parte dei pazienti con questo reperto ha in realtà anche un'importante patologia aterosclerotica in altri distretti, quali quello cerebrale o carotideo, o presenta una cardiopatia strutturata associata³⁰⁻³³. Questi processi possono essere già di per sé una fonte embolica rilevante; perciò in molti casi la presenza di placche aortiche complicate a livello dell'arco è solo un semplice indice di maggior severità ed estensione dell'aterosclerosi senza alcun nesso causale con l'evento embolico⁵. È possibile tuttavia che la presenza di lesioni ateromasiche aortiche si associ ad altri fattori facilitanti il tromboembolismo quali uno stato ipercoagulativo sistemico o l'iperomocisteinemia^{34,35}. Que-

st'ultima evenienza è molto interessante dal punto di vista speculativo in quanto l'iperomocisteinemia può da una parte favorire la disfunzione endoteliale e di conseguenza la progressione dell'aterosclerosi, dall'altra può essa stessa determinare uno stato ipercoagulativo. Entrambe le ipotesi sono dense di importanti implicazioni. Infatti è stato segnalato che le placche ateromasiche aortiche, analogamente a quelle che colpiscono altri distretti quali quello coronarico o carotideo, sono sottoposte a processi dinamici di progressione e regressione^{15,36}. Sen et al.³⁴ hanno ripetuto l'ETE in 78 pazienti con ictus o attacco ischemico transitorio dopo 9 mesi dal primo esame e hanno notato una regressione delle placche nel 22% dei casi e una progressione nel 37%. Nei rimanenti non hanno osservato variazioni. Pertanto le placche aortiche vanno incontro nella maggior parte dei casi ad un'inesorabile progressione e queste evidenze stimolano la ricerca di trattamenti atti ad impedirlo.

Aterosclerosi dell'aorta toracica e cardiocirurgia

La presenza di una severa aterosclerosi dell'aorta toracica rappresenta un problema clinico importante nei pazienti sottoposti ad intervento cardiocirurgico^{37,38}. Infatti questa patologia si associa ad un rischio molto elevato di eventi embolici periprocedurali^{37,38}. L'ETE può identificare i pazienti con severa aterosclerosi aortica e può consentire di ridurre l'incidenza di ictus perioperatori modificando la tecnica chirurgica³⁸. In passato si è ricorsi all'endoarteriectomia aortica preventiva per ridurre l'incidenza di ictus perioperatorio, ma questa tecnica si è dimostrata inefficace ed anzi è stata gravata da un rischio 4 volte maggiore di eventi^{37,38}. Negli ultimi anni si è notato che particolari accorgimenti procedurali, quali il ricorso alla tecnica "off-

pump, no-touch” nel corso del bypass aortocoronarico dove si evita il clampaggio e la cannulazione aortica e viene effettuata una rivascolarizzazione prevalentemente arteriosa, hanno ridotto sensibilmente la mortalità e l’ictus perioperatorio nei pazienti con aterosclerosi dell’arco aortico³⁹. Purtroppo vi sono ancora alcuni limiti all’accuratezza diagnostica dell’ETE nel valutare correttamente la parte distale dell’aorta ascendente e la parte prossimale dell’arco, ben superati dall’utilizzo dell’ecografia intraoperatoria o da altre tecniche di immagine pre-intervento^{24,25,40}. Per questo nei pazienti con sospetta, severa ateromasia dell’arco aortico può essere effettuata un’ecografia intraoperatoria per selezionare la migliore tecnica chirurgica e la sede più adatta alla cannulazione aortica, nel caso non sia possibile utilizzare una tecnica “off-pump, no-touch”. Il ricorso all’ecografia intraoperatoria e alle tecniche chirurgiche descritte consente di ridurre sostanzialmente il rischio di ictus perioperatorio in questi casi^{37,38}.

Significato prognostico dell’aterosclerosi dell’arco aortico

Gli eventi vascolari legati alle placche aortiche complicate non sono trascurabili. Infatti Tunick et al.⁴¹, analizzando soggetti sottoposti a ETE per la valutazione di un ictus, hanno dimostrato un’incidenza di eventi vascolari pari al 33% per anno nei pazienti con placche aortiche ≥ 5 mm, rispetto al 7% dei pazienti privi di questo reperto. Nei pazienti con pregresso ictus, la presenza di una placca ateromasica aortica ≥ 4 mm costituisce un forte fattore di rischio indipendente per la recidiva⁶. Questo concetto è ben documentato dallo storico studio francese FAPS (Tabella 3)⁶, ma è stato confermato anche da altre ricerche più recenti^{4,7,22,41}. Fujimoto et al.⁷ hanno dimostrato che nei pazienti con placche aortiche ≥ 4 mm il rischio di recidiva di ictus è del 9.1% per persona per anno rispetto al 2.9% per i pazienti con placca ateromasica < 4 mm;

quando la placca si estende ai tronchi epiaortici il rischio è ancora più alto. La maggior parte degli studi effettuati nei pazienti con un precedente ictus conferma questi risultati, mentre uno studio più recente, condotto su pazienti non selezionati senza pregresso ictus, è giunto a conclusioni diametralmente opposte³⁰. Lo studio SPARC sorprendentemente non ha confermato una relazione tra placche aortiche complicate e ictus quando l’analisi viene corretta per i principali fattori di rischio cardiovascolare e per l’età²⁴. Occorre segnalare che la popolazione studiata nello SPARC presentava un rischio *a priori* per ictus molto basso. Infatti una recente analisi complessiva di tutti gli studi prospettici, la maggior parte dei quali effettuati in soggetti con pregresso ictus o ad alto rischio e nei quali è stato effettuato un follow-up adeguato, attribuisce alla presenza di placche complicate nell’arco aortico un incremento del rischio di ictus di quasi 4 volte (Tabella 4)^{5,6,22,41-44}.

Ipotesi terapeutiche

Ancor oggi non è ben chiaro quale sia il miglior trattamento per la prevenzione degli eventi tromboembolici nei pazienti con severe placche aortiche⁵. Alcuni studi retrospettivi hanno valutato gli effetti della terapia anticoagulante orale (TAO) e dell’aspirina. Essi hanno documentato un probabile beneficio della TAO, soprattutto quando le placche sono particolarmente severe o protrudenti (Figura 4)^{6,22,43,45}. In uno studio clinico non controllato, di pazienti non selezionati sottoposti ad ETE per diversi motivi, Ferrari et al.²² hanno dimostrato che i pazienti con placche aortiche di spessore > 4 mm trattati con antiaggreganti avevano un rischio 5 volte maggiore di eventi embolici rispetto ai soggetti trattati con la TAO. Le medesime conclusioni sono emerse dallo studio retrospettivo di Dressler et al.⁴³ e dall’analisi *post-hoc* dello studio SPAF⁴⁵. Purtroppo nella maggior parte di questi studi il numero di

Tabella 3. Incidenza di eventi ischemici cerebrali e vascolari nei pazienti con pregresso ictus in rapporto allo spessore delle placche dell’arco aortico in prossimità dell’arteria succlavia sinistra.

Spessore della placca aterosclerotica (mm)	Recidive di ictus (incidenza per 100 persone/anno) (%)	Eventi vascolari* (incidenza per 100 persone/anno) (%)
Popolazione complessiva (n=331)		
< 1	2.8	5.9
1-3.9	3.5	9.1
≥ 4	11.9	26
Pazienti con ictus criptogenetico (n=102)		
< 1	4.3	5.2
1-3.9	1.5	4.3
≥ 4	16.4	26.1

* eventi vascolari considerati: ictus, infarto miocardico, embolia periferica e morte cardiovascolare. Da French Study of Aortic Plaques in Stroke Group⁶, modificata.

Tabella 4. Rapporto tra presenza di placche aortiche complicate e rischio di ictus od embolia periferica. Metanalisi dei principali studi prospettici.

Studio	Pazienti con placche aortiche complicate	Pazienti senza placche aortiche complicate	Odds ratio (IC 95%)
Tunick et al. ⁴¹ , 1994	33/44	89/200	3.74 (1.79-7.82)
FAPS ⁶ , 1996	11/45	22/286	3.88 (1.73-8.70)
Mitusch et al. ⁴² , 1997	11/47	8/136	4.89 (1.83-13.06)
SPAF ⁴³ , 1998	14/134	9/239	2.98 (1.25-7.09)
Ferrari et al. ²² , 1999	25/84	4/45	4.34 (1.41-13.42)
Kazui et al. ⁴⁴ , 2001	4/11	8/49	2.93 (0.69-12.40)
Popolazione globale	98/365	140/955	3.76 (2.57-5.51)

IC = intervallo di confidenza. Test per eterogeneità: $\chi^2 = 0.73$, $df = 5$, $p = 0.98$; test per effetto complessivo: $p < 0.00001$. Da McLeod et al.⁵, modificata.

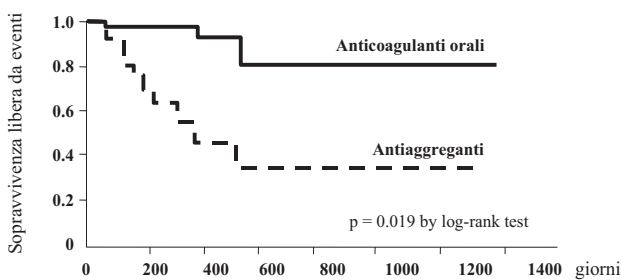


Figura 4. Confronto non randomizzato tra le diverse terapie antitrombotiche nei pazienti con placche aortiche protrudenti. Effetti sulla sopravvivenza. Da Ferrari et al.²², modificata.

pazienti era molto limitato, la casistica non selezionata e il trattamento non è mai stato effettuato in modo randomizzato. Inoltre, se da una parte molteplici sono le evidenze che un trattamento con la TAO può ridurre le dimensioni delle placche ulcerate, con trombi protrudenti e mobili in aorta, può migliorare il quadro clinico e ridurre le complicanze emboliche, non dobbiamo trascurare le segnalazioni di un possibile effetto deleterio della stessa TAO³⁸. Infatti, seppur in rari casi, la TAO può aggravare lo stesso fenomeno tromboembolico, determinando un peggioramento della

funzione renale e la comparsa di embolie cerebrali, intestinali o sistemiche^{12,46}. Come già accennato dobbiamo ricordare anche il rischio di embolizzazione sistemica presente nei pazienti con grave aterosclerosi aortica quando sono trattati con fibrinolitici durante l'infarto¹³. Da questa serie di dati in parte contrastanti si può comprendere come mai sia oggi tanto difficile trarre conclusioni definitive sul ruolo della terapia antitrombotica in questo contesto e quindi come sia ancora necessario attendere la conclusione dello studio ARCH per comprenderne il ruolo reale⁴⁷ (Figura 5). In teoria, dal momento che l'ictus nei pazienti con placche aortiche complicate può essere causato dall'embolizzazione di materiale dalla placca, ma anche dalla rottura della stessa placca poi complicata da un fenomeno tromboembolico locale, è possibile che la TAO non abbia la capacità di intervenire su quest'ultimo fenomeno, vuoi stabilizzando la placca ed impedendone la rottura o con effetti positivi quando la placca si sia già rotta⁴⁸.

Le statine sono ampiamente utilizzate nella prevenzione primaria e secondaria dell'infarto dove determinano una netta riduzione degli eventi cardiovascolari dovuta al miglioramento dell'assetto lipidico, ma soprattutto a molte altre azioni, in gran parte ignote quali

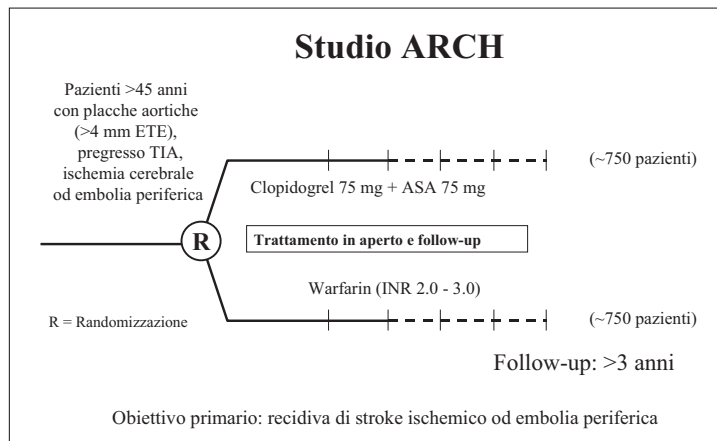


Figura 5. Studio ARCH (Aortic Arch Related Cerebral Hazard): prospetto dello studio. ASA = aspirina; ETE = ecocardiografia transesofagea; INR = international normalized ratio; TIA = attacco ischemico transitorio.

quella antinfiammatoria o pleiotropa. Un'ampia meta-analisi dove sono stati valutati 28 studi randomizzati, nei quali le statine sono state usate nei pazienti dislipidemici per la prevenzione dell'infarto, ha dimostrato che questi farmaci possono ridurre il rischio di ictus del 24%⁴⁹. Un effetto simile è stato documentato anche nei pazienti con normale assetto lipidico arruolati nello studio CARE⁵⁰. Con questo razionale, Tunick et al.⁸ hanno analizzato retrospettivamente 519 pazienti con severa ateromasi aortica, confermata all'ETE, ed hanno notato che le statine hanno un effetto protettivo indipendente nei confronti dell'ictus, non evidente per il warfarin o per gli antiaggreganti (Figura 6). I meccanismi ipotizzati per questo effetto positivo delle statine sono la riduzione delle dimensioni della placca, come si può dedurre da piccoli studi effettuati in pazienti con ipercolesterolemia familiare, o molto probabilmente l'effetto stabilizzante la placca aortica stessa^{51,52}. Altri effetti positivi potrebbero essere secondari all'antagonismo della "vulnerabilità" della placca. È noto infatti che l'assenza di calcificazioni aortiche correla con un maggior rischio di ictus; questa relazione può essere determinata da un più ampio core lipidico delle placche non calcifiche, che risultano quindi più vulnerabili, rispetto a quelle calcifiche⁵³. Le statine, riducendone il contenuto lipidico, possono rendere le placche più sta-

bili e meno suscettibili alla rottura. Tuttavia, ampi studi prospettici e randomizzati sono necessari per chiarire la reale efficacia delle statine nella prevenzione del tromboembolismo nei pazienti con ateromasi complicata dell'aorta toracica.

Nonostante vi siano state alcune segnalazioni di interventi di endoarteriectomia aortica e di sostituzione dell'aorta ascendente nei pazienti con severa aterosclerosi dell'aorta toracica con il semplice obiettivo di prevenire le complicanze emboliche legate a questa patologia, l'esecuzione di un'endoarteriectomia aortica preventiva durante l'intervento di bypass non ha dimostrato alcuna riduzione dell'ictus perioperatorio, ma anzi ne aumenta sensibilmente il rischio^{37,38}. Per questo motivo il trattamento chirurgico dell'ateromasi aortica viene riservato solo a casi molto selezionati dove siano presenti recidive emboliche nonostante il trattamento medico ottimale. Negli ultimi anni tuttavia sono aumentate le segnalazioni a favore di un trattamento endovascolare dell'aorta toracica (Figura 7). È stato infatti dimostrato che l'impianto di stent e di endoprotesi nell'aorta toracica distale o nel tratto iliaco possono ridurre le recidive emboliche nei pazienti con sindrome del piede blu⁵⁴. Sono necessari nuovi studi per stabilire se questo trattamento può essere indicato anche per le lesioni localizzate nell'arco aortico.

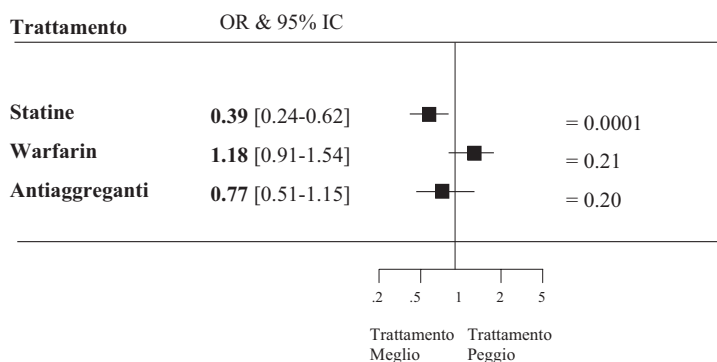


Figura 6. Confronto retrospettivo tra i diversi trattamenti nei pazienti con placche aortiche complicate. Effetti sulla riduzione del rischio relativo di ictus od embolia sistemica. IC = intervallo di confidenza; OR = odds ratio. Da Tunick et al.⁸, modificata.

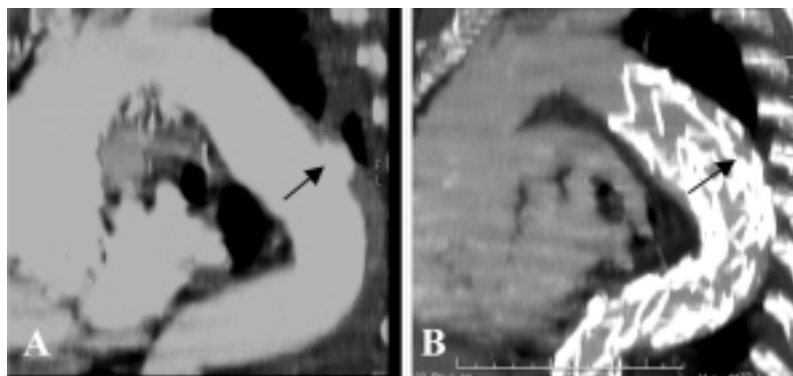


Figura 7. Immagine tomografica computerizzata multistrato di ulcera penetrante dell'aorta toracica discendente trattata con stent endovascolare. A: prima del trattamento; B: dopo stent endovascolare.

Conclusioni

I pazienti con severe placche aortiche confermate all'ETE hanno un rischio di eventi tromboembolici molto alto. Questo rischio è più elevato quando il paziente ha già avuto un ictus ed è sempre superiore a quello dei pazienti con fibrillazione atriale non valvolare o con stenosi carotidea critica non trattata. Nonostante la TAO e le statine abbiano mostrato effetti favorevoli nel limitare le recidive emboliche nei pazienti con placche aortiche complicate, l'assenza di studi randomizzati ed i forti limiti metodologici di quelli osservazionali non consentono conclusioni precise sull'argomento. Le linee guida più recenti pertanto faticano ad individuare una valida terapia preventiva⁵⁵. Purtroppo l'aumentare dell'età, ma anche della prevalenza delle placche aterosclerotiche e/o carotidiche e dell'ictus ad essa correlate, rendono estremamente difficile stabilire un preciso nesso causale tra lesioni aortiche e ictus. Pertanto è necessaria una più ampia conoscenza della patologia aterosclerotica dell'aorta toracica e dei fenomeni ad essa correlati visto il forte significato socio-sanitario prevenibile.

Riassunto

La fibrillazione atriale e la patologia carotidea rappresentano le cause più frequenti di ictus, ma numerosi pazienti riconoscono cause anche più rare. Negli ultimi anni, grazie all'introduzione dell'ecografia transesofagea (ETE) e di altre tecniche di immagine, l'aterosclerosi dell'aorta toracica è stata riconosciuta come una causa potenziale di ictus e di embolia sistemica. In passato, prima dell'avvento dell'ETE, questi ictus erano definiti criptogenetici. In realtà, placche aortiche complicate sono presenti in almeno un quarto dei pazienti con eventi embolici e la severità di queste lesioni, studiate con l'ETE, è in stretta relazione con il rischio di eventi futuri, soprattutto quando le placche sono mobili o con trombosi sovrapposta. Purtroppo la diagnosi di aterosclerosi dell'aorta toracica è quasi sempre tardiva, dopo la comparsa dell'evento embolico. In questo articolo viene discusso il ruolo delle placche aortiche complicate come fattore di rischio indipendente di ictus e le possibili implicazioni terapeutiche. Purtroppo studi randomizzati sul trattamento dell'aterosclerosi aortica non sono ancora disponibili e, sebbene il warfarin e le statine appaiano promettenti negli studi retrospettivi effettuati, i dati disponibili non consentono ancora indicazioni definitive.

In conclusione, nonostante i criteri diagnostici e il significato prognostico negativo dell'aterosclerosi dell'aorta toracica siano definiti, le strategie terapeutiche ottimali in questo contesto sono ancora controverse. Per questo motivo è necessario che siano effettuati studi clinici randomizzati su questa importante patologia.

Parole chiave: Ateroma; Ecografia transesofagea; Prognosi; Terapia.

Bibliografia

1. Wolf PA, D'Agostino RB, Belanger AJ, Kannel WB. Probability of stroke: a risk profile from the Framingham study. *Stroke* 1991; 22: 312-8.

2. Pearson TA, Blair SN, Daniels SR, et al, for the Population Science Committee of the American Heart Association. AHA guidelines for primary prevention of cardiovascular disease and stroke: 2002 update. Consensus panel guide to comprehensive risk reduction for adult patients without coronary or other atherosclerotic vascular diseases. *Circulation* 2002; 106: 388-91.
3. Stone DA, Hawke MW, LaMonte M, et al. Ulcerated atherosclerotic plaques in the thoracic aorta are associated with cryptogenic stroke: a multiplane transesophageal echocardiographic study. *Am Heart J* 1995; 130: 105-8.
4. Amarenco P, Cohen A, Tzourio C, et al. Atherosclerotic disease of the aortic arch and the risk of ischemic stroke. *N Engl J Med* 1994; 331: 1474-9.
5. Mcleod MR, Amarenco P, Davis SM, Donnan GA. Atheroma of the aortic arch: an important and poorly recognised factor in the aetiology of stroke. *Lancet Neurol* 2004; 3: 408-14.
6. The French Study of Aortic Plaques in Stroke Group. Atherosclerotic disease of the aortic arch as a risk factor for recurrent ischemic stroke. *N Engl J Med* 1996; 334: 1216-21.
7. Fujimoto S, Yasaka M, Otsubo R, Oe H, Nagatsuka K, Minematsu K. Aortic arch atherosclerotic lesions and the recurrence of ischemic stroke. *Stroke* 2004; 35: 1426-9.
8. Tunick PA, Nayar AC, Goodkin GM, et al, for the NYU Atheroma Group. Effect of treatment on the incidence of stroke and other emboli in 519 patients with severe thoracic aortic plaque. *Am J Cardiol* 2002; 90: 1320-5.
9. Agmon Y, Khandheria BK, Meissner I, et al. Relation of coronary artery disease and cerebrovascular disease with atherosclerosis of the thoracic aorta in the general population. *Am J Cardiol* 2002; 89: 262-7.
10. Amarenco P, Duyckaerts C, Tzourio C, Hélin D, Bousser MG, Hauw JJ. The prevalence of ulcerated plaques in the aortic arch in patients with stroke. *N Engl J Med* 1992; 326: 221-5.
11. Gardner TJ, Horneffer PJ, Manolio TA, et al. Stroke following coronary artery bypass grafting: a ten-year study. *Ann Thorac Surg* 1985; 40: 574-81.
12. Di Pasquale G, Pozzati A. Heart disease and stroke. In: Fieschi C, Fisher M, eds. *Prevention of ischemic stroke*. London: Martin Dunitz, 2000: 27-50.
13. De Simone N, Sassone B, Vinelli S, Pancaldi LG, Di Pasquale G. Stroke non emorragico, di possibile origine ateroembolica, in corso di infarto miocardico acuto trattato con trombolisi. *Ital Heart J Suppl* 2002; 3: 344-8.
14. Nihoyannopoulos P, Joshi J, Athanasopoulos G, Oakley CM. Detection of atherosclerotic lesions in the aorta by transesophageal echocardiography. *Am J Cardiol* 1993; 71: 1208-12.
15. Montgomery DH, Ververis JJ, McGorisk G, Frohwein S, Martin RP, Taylor WR. Natural history of severe atheromatous disease of the thoracic aorta: a transesophageal echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 95-101.
16. Amarenco P, Cohen A, Baudrimont M, Bousser MG. Transesophageal echocardiographic detection of aortic arch disease in patients with cerebral infarction. *Stroke* 1992; 23: 1005-9.
17. Horowitz DR, Tuhim S, Budd J, Goldman ME. Aortic plaque in patients with brain ischemia: diagnosis by transesophageal echocardiography. *Neurology* 1992; 42: 1602-4.
18. Toyoda K, Yasaka M, Nagata S, Yamaguchi T. Aortogenic embolic stroke: a transesophageal echocardiographic approach. *Stroke* 1992; 23: 1056-61.
19. Tunick PA, Perez JL, Kronzon I. Protruding atheromas in the thoracic aorta and systemic embolization. *Ann Intern Med* 1991; 115: 423-7.
20. Jones EF, Kalman JM, Calafiore P, Tonkin AM, Donnan

- GA. Proximal aortic atheroma. An independent risk factor for cerebral ischemia. *Stroke* 1995; 26: 218-24.
21. Di Tullio MR, Sacco RL, Gersony D, et al. Aortic atheromas and acute ischemic stroke: a transesophageal echocardiographic study in an ethnically mixed population. *Neurology* 1996; 46: 1560-6.
 22. Ferrari E, Vidal R, Chevallerier T, Baudouy M. Atherosclerosis of the thoracic aorta and aorta debris as a marker of poor prognosis: benefit of oral anticoagulants. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 1317-22.
 23. Tunick PA, Nayar AC, Goodkin GM, et al. Effect of treatment on the incidence of stroke and other emboli in 519 patients with severe thoracic aortic plaque. *Am J Cardiol* 2002; 90: 1320-5.
 24. Tenenbaum A, Garniek A, Shemesh J, et al. Spiral computerized tomography (dual helical mode) as a detector of aortic atheromas in patients with stroke and systemic emboli: additional benefit of the contrast-enhanced technique. *IMAJ* 2000; 2: 1-5.
 25. Kutz SM, Lee VS, Tunick PA, Krinsky GA, Kronzon I. Atheromas of the thoracic aorta: a comparison of transesophageal echocardiography and breath-hold gadolinium-enhanced 3D magnetic resonance angiography. *J Am Soc Echocardiogr* 1999; 12: 853-8.
 26. Kronzon I. Protruding aortic atheroma: is there a need for a new imaging modality? *IMAJ* 2000; 2: 54-5.
 27. Tenenbaum A, Motro M, Feinberg MS, et al. Retrograde flow in the thoracic aorta in patients with systemic emboli: a transesophageal echocardiographic evaluation of mobile plaque motion. *Chest* 2000; 118: 1703-8.
 28. Otsubo R, Yasaka M, Nagatsuka K, Minematsu K, Yamaguchi T. The role of the aortic arch atherosclerosis in embolic stroke. (abstr) *Stroke* 1998; 29: 308.
 29. Mendel T, Pasierski T, Szwed H, Baranska-Gieruszczak M, Czlonkowska A. Transesophageal echocardiographic findings in patients with anterior and posterior circulation infarcts. *Acta Neurol Scand* 1998; 97: 63-7.
 30. Meissner I, Khandheria BK, Sheps SG, et al. Atherosclerosis of the aorta: risk factor, risk marker, or innocent bystander? A prospective population-based transesophageal echocardiography study. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 1018-24.
 31. Meissner I, Whisnant JP, Khandheria BK, et al. Prevalence of potential risk factors for stroke assessed by transesophageal echocardiography and carotid ultrasonography: the SPARC study. *Stroke Prevention: Assessment of Risk in a Community. Mayo Clin Proc* 1999; 74: 862-9.
 32. Blackshear JL, Pearce LA, Hart RG, et al, for the Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. Aortic plaque in atrial fibrillation: prevalence, predictors, and thromboembolic implications. *Stroke* 1999; 30: 834-40.
 33. Agmon Y, Khandheria BK, Meissner I, et al. Independent association of high blood pressure and aortic atherosclerosis: a population-based study. *Circulation* 2000; 102: 2087-93.
 34. Sen S, Oppenheimer SM, Lima J, Cohen B. Risk factors for progression of aortic atheroma in stroke and transient ischemic attack patients. *Stroke* 2002; 33: 930-5.
 35. Coppola A, Davi G, De Stefano V, Mancini FP, Cerbone AM, Di Minno G. Homocysteine, coagulation, platelet function, and thrombosis. *Semin Thromb Hemost* 2000; 26: 243-54.
 36. Geraci A, Weinberger J. Natural history of aortic arch atherosclerotic plaque. *Neurology* 2000; 54: 749-51.
 37. Di Pasquale G, Biancoli S, Urbinati S, Pinelli G, Pancaldi LG, Sassone B. Nuovi orientamenti su quando correggere le stenosi carotidiche in pazienti candidati a bypass aortocoronario. In: Rovelli F, De Vita C, Moreo A, eds. *Cardiologia* 1997. Atti del XXI Corso di Aggiornamento Centro A De Gasperis. Milano: Scientific Press, 1997: 755-67.
 38. Sheikhzadeh A, Ehlermann P. Atheromatous disease of the thoracic aorta and systemic embolism. Clinical picture and therapeutic challenge. *Z Kardiol* 2004; 93: 10-7.
 39. Sharony R, Bizakis CS, Kanchuger M, et al. Off-pump coronary artery bypass grafting reduces mortality and stroke in patients with atheromatous aortas: a case control study. *Circulation* 2003; 108: II15-II20.
 40. Davila-Roman VG, Phillips KJ, Daily BB, Davila RM, Kouchoukos NT, Barzilay B. Intraoperative transesophageal echocardiography and epiaortic ultrasound for assessment of atherosclerosis of the thoracic aorta. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28: 942-7.
 41. Tunick PA, Rosenzweig BP, Katz ES, Freedberg RS, Perez JL, Kronzon I. High risk for vascular events in patients with protruding aortic atheromas: a prospective study. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23: 1085-90.
 42. Mitusch R, Doherty C, Wucherpfennig H, et al. Vascular events during follow-up in patients with aortic arch atherosclerosis. *Stroke* 1997; 28: 36-9.
 43. The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators Committee on Echocardiography. TEE correlates of thromboembolism in high-risk patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 1998; 128: 639-47.
 44. Kazui S, Levi CR, Jones EF, Quang L, Calafiore P, Donnan GA. Lacunar stroke: transoesophageal echocardiographic factors influencing long-term prognosis. *Cerebrovasc Dis* 2001; 12: 325-30.
 45. Dressler FA, Craig WR, Castello R, Labovitz AJ. Mobile aortic atheroma and systemic emboli: efficacy of anticoagulation and influence of plaque morphology on recurrent stroke. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 134-8.
 46. Willens HJ, Kramer HJ, Kessler KM. Transesophageal echocardiographic findings in blue toe syndrome exacerbated by anticoagulation. *J Am Soc Echocardiogr* 1996; 9: 882-4.
 47. Aortic Arch Related Cerebral Hazard Trial Website. The ARCH trial, study design. <http://www.strokeresearch.com.au/arch.htm> (accessed August 24, 2005).
 48. Vaduganathan P, Ewton A, Nagueh SF, Weilbaecher DG, Safi HJ, Zoghbi WA. Pathologic correlates of aortic plaques, thrombi and mobile "aortic debris" imaged in vivo with TEE. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 357-63.
 49. Bucher HC, Griffith LE, Guyatt GH. Effect of HMGCoA reductase inhibitors on stroke. A meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med* 1998; 128: 89-95.
 50. Plehn JF, Davis BR, Sacks FM, et al. Reduction of stroke incidence after myocardial infarction with pravastatin: the Cholesterol and Recurrent Events (CARE) study. *Circulation* 1999; 99: 216-23.
 51. Herrera CJ, Frazin LJ, Dau PC, et al. Atherosclerotic plaque evolution in the descending thoracic aorta in familial hypercholesterolemic patients. A transesophageal echo study. *Arterioscler Thromb* 1994; 14: 1723-9.
 52. 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: 377-81.
 53. Cohen A, Tzourio C, Bertrand B, Chauvel C, Bousser MG, Amarengo P, on behalf of the FAPS Investigators. Aortic plaque morphology and vascular events. A follow-up study in patients with ischemic stroke. *Circulation* 1997; 96: 3837-41.
 54. Renshaw A, McCowen T, Waltke EA, et al. Angioplasty with stenting is effective in treating blue toe syndrome. *Vasc Endovascular Surg* 2002; 36: 155-9.
 55. Toso V, Coccheri S, Di Pasquale G, et al. Prevenzione secondaria. Stroke Prevention and Educational Awareness Diffusion (SPREAD). Ictus cerebrale: linee guida italiane di prevenzione e trattamento. Milano: Catel, 2003: 253-70.