

Meccanismi di stabilità coronarica

Eloisa Arbustini

Centro per le Malattie Genetiche Cardiovascolari, IRCCS Fondazione Policlinico San Matteo, Pavia

(G Ital Cardiol 2006; 7 (Suppl 2-12): 5S-8S)

© 2006 CEPI Srl

Per la corrispondenza:

Dr.ssa Eloisa Arbustini

Centro per le
Malattie Genetiche
Cardiovascolari
IRCCS Fondazione
Policlinico San Matteo
Via Forlanini, 16
27100 Pavia
E-mail:
e.arbustini@smatteo.pv.it

Il concetto di stabilità coronarica può essere analizzato a livelli differenti. In primo luogo, esiste una stabilità di tipo clinico, che corrisponde a una condizione in cui il paziente non presenta modificazioni evolutive del suo stato di salute e non mostra la tendenza alla comparsa di episodi ischemici ripetuti. In base a questa definizione, la stabilità clinica può coincidere anche con la presenza di un'ischemia miocardica, purché essa non si trovi in una fase dinamica e non vada incontro a variazioni significative in un arco di tempo relativamente breve. Vi è poi una stabilità di tipo biologico, rappresentata da una situazione in cui all'interno della placca aterosclerotica si stabilisce un sostanziale equilibrio tra i diversi processi fisiopatologici coinvolti (infiammazione, necrosi, angiogenesi, fibrogenesi, riparazione del danno), senza che uno o più di tali processi prendano il sopravvento e sbilancino il sistema in una direzione o nell'altra. Infine, la stabilità può essere analizzata a livello istologico. Da questo punto di vista, in termini teorici, essa corrisponde all'assenza di complicanze di placca, ma in termini effettivi è possibile riscontrare un ampio spettro di condizioni che vanno dall'assenza di trombosi alla presenza di una trombosi murale di estensione variabile. È bene sottolineare che questi tre livelli di definizione non sono reciprocamente coincidenti, e che anzi si verifica frequentemente un'ampia intersezione tra i diversi fenomeni che accompagnano sul piano biologico e istopatologico la stabilità o l'instabilità clinica. In altre parole, ciò che si osserva in una situazione clinica stabile lo si può osservare, in misura differente e con varie espressioni, anche in una situazione clinica instabile. È evidente, quindi, che il punto di riferimento costante deve rimanere sempre la gestione clinica del paziente, in modo che la chiarificazione dei meccanismi di

stabilità e di instabilità possa portare a un beneficio effettivo in termini di inquadramento diagnostico, di previsione prognostica e di strategia terapeutica. Per quanto riguarda il trattamento, per esempio, ci si deve chiedere se la conoscenza di questi meccanismi possa portarci a privilegiare la rivascularizzazione meccanica, la terapia medica, la loro utilizzazione congiunta o la terapia chirurgica, o anche se sia più opportuno adottare una strategia preventiva di tipo primario o di tipo secondario. Un altro aspetto che sarebbe importante valutare è se i pazienti stabili che hanno già avuto un infarto miocardico siano paragonabili a quelli che invece non hanno mai avuto episodi cardiovascolari precedenti; verosimilmente la differenza, almeno sul piano anatomicopatologico, consiste nella diversa intensità e diffusione della malattia aterosclerotica.

Le caratteristiche istologiche "classiche" delle placche aterosclerotiche stabili sono l'assenza o la limitata estensione del nucleo lipidico, la presenza di un cappuccio fibroso spesso e la scarsità dell'infiltrato infiammatorio. Tuttavia, questi elementi distintivi non garantiscono in sé e per sé la stabilità della placca; e soprattutto, se si esamina un albero coronarico *in toto*, è difficile tracciare un confine ben preciso tra le situazioni di stabilità e quelle di instabilità. La Figura 1 mostra una placca coronarica in cui sono ben rappresentate le caratteristiche di una lesione verosimilmente stabile: assenza del nucleo lipidico, cappuccio fibroso discretamente conformato e infiltrato infiammatorio non eccessivo. L'arteria in cui si è sviluppata questa placca presenta una tonaca media ben conservata, indicativa del fatto che a questo livello la parete vascolare è ancora in grado di contrarsi efficacemente e dunque di andare incontro a un eventuale spasmo. Il problema del manteni-

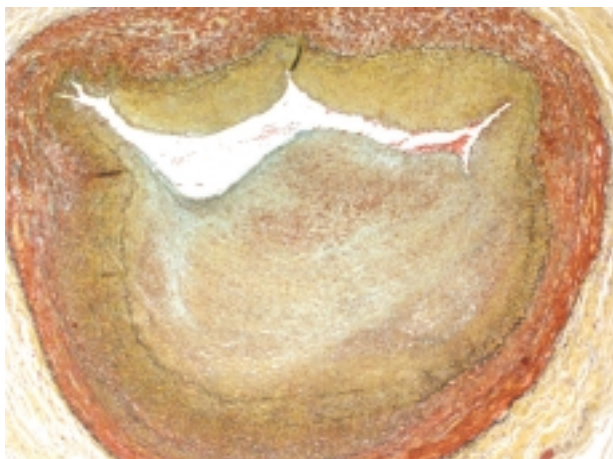


Figura 1. Placca aterosclerotica con caratteristiche di stabilità. È riconoscibile l'assenza del nucleo lipidico, la presenza di un cappuccio fibroso superficiale e la scarsità dell'infiltrato infiammatorio. La tonaca muscolare del vaso appare ben conservata.

mento di una valida capacità contrattile in corrispondenza di placche aterosclerotiche morfologicamente stabili non è stato mai studiato in maniera approfondita. Alcuni studi recenti suggeriscono che le statine, oltre agli effetti noti sulla placca, potrebbero influenzare anche la motilità delle cellule muscolari lisce e la dinamicità della tonaca media arteriosa¹⁻⁵. Pertanto, questo aspetto merita forse di essere indagato con maggiore attenzione, particolarmente oggi che sono disponibili metodiche come l'ecografia intravascolare o la tomografia assiale computerizzata e la risonanza magnetica nucleare, dalle quali forse si potranno ottenere informazioni più dettagliate rispetto al passato. Nella Figura 2 è riportata la sezione di un'altra arteria coronaria con caratteristiche "teoriche" di stabilità. Oltre a un nu-

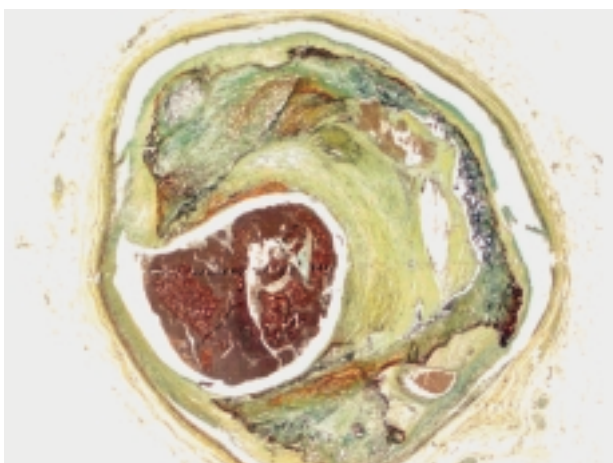


Figura 2. Placca aterosclerotica con caratteristiche di stabilità, in corrispondenza della quale si è formato un trombo occlusivo che ha determinato la morte del paziente. La lesione ha un nucleo lipidico scarsissimo o nullo e un infiltrato infiammatorio molto modesto. Al centro dell'immagine, ad abbracciare quasi completamente il lume ostruito dal trombo, è visibile una voluminosa semiluna di calcificazione. La tonaca media dell'arteria è notevolmente atrofica.

cleo lipidico di entità minima o nulla, vi è infatti un infiltrato infiammatorio molto scarso e in prossimità del lume è presente una voluminosa semiluna di calcificazione, che suggerirebbe uno stato di assoluta quiescenza. Inoltre, la tonaca media è pressoché scomparsa e il suo tessuto muscolare appare ridotto a un esile strato certamente incapace di una contrazione efficiente. Nonostante questo quadro istologico, all'interno del lume è visibile un trombo che ha determinato l'ostruzione completa del vaso e ha causato la morte del paziente. È chiaro dunque che gli elementi morfologici che vengono considerati abitualmente indicativi di una situazione di stabilità non sempre si accompagnano all'assenza di complicanze trombotiche, le quali anzi possono risultare addirittura fatali. Allo stesso tempo è vero anche il contrario, cioè è possibile che una placca avente tutte le caratteristiche di una lesione potenzialmente instabile non dia luogo ad alcuna complicanza. La Figura 3, per esempio, mostra un'arteria coronaria al cui interno è presente una placca aterosclerotica emodinamicamente significativa, di grandi dimensioni, dotata di un nucleo lipidico estremamente voluminoso, con infiltrato flogistico ben rappresentato e con un punto di debolezza abbastanza evidente sulla superficie iuxtaluminale. Eppure, in questo paziente la trombosi fatale si è verificata a livello di un'altra sezione dell'albero coronarico, in corrispondenza della quale era osservabile una lesione di dimensioni inferiori, senza nucleo lipidico, con una notevole componente fibrosa e con uno scarso infiltrato infiammatorio (Figura 4). Questa seconda placca, inoltre, mostrava nel suo contesto la presenza di vasi neoformati, testimonianza di progressi episodici trombotici ed emorragici. Tale angiogenesi intralesionale dimostra che gli episodi di instabilità si erano ripetuti più volte nel tempo. Anche questi reperti, pertanto, indicano che una lesione apparentemente poco significativa può rivelarsi più pericolosa di quanto suggerisca il suo

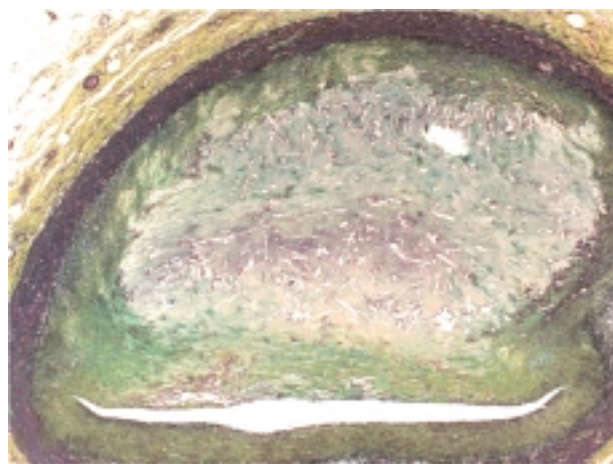


Figura 3. Placca aterosclerotica con caratteristiche di instabilità. La massa della lesione è occupata quasi interamente da un nucleo lipidico di grandi dimensioni, accompagnato da un infiltrato infiammatorio discreto e dalla presenza di un punto di debolezza (area più chiara) in prossimità del lume. Il lume residuo appare completamente libero.



Figura 4. Placca aterosclerotica appartenente allo stesso paziente della Figura 3. Sebbene la lesione abbia una morfologia che sembra suggerirne la stabilità (assenza di nucleo lipidico, notevole componente fibrosa e scarso infiltrato infiammatorio), il paziente è giunto all'exitus a causa del trombo visibile nella parte inferiore dell'immagine. Nel contesto della placca sono visibili vasi neoformati, segno di progressivi episodi trombotici ed emorragici.

aspetto anatomico, sebbene siano assenti o piuttosto sfumate le caratteristiche che indurrebbero a considerarla una placca ad alto rischio (Figura 5).

Un altro problema interessante, anch'esso poco studiato, è rappresentato dalla formazione di grandi trombi occlusivi all'interno di vasi il cui grado di compromissione strutturale è piuttosto modesto, come quello riportato nella Figura 6. Nel caso qui considerato, la placca responsabile dell'occlusione è di tipo concentrico, determina una stenosi di scarso significato emodinamico e, soprattutto, è quasi completamente fibrotica, e dunque teoricamente stabile. Inoltre, la tonaca muscolare del vaso appare ben conservata. Tuttavia, è riconoscibile un trombo che occupa l'intero lume arte-

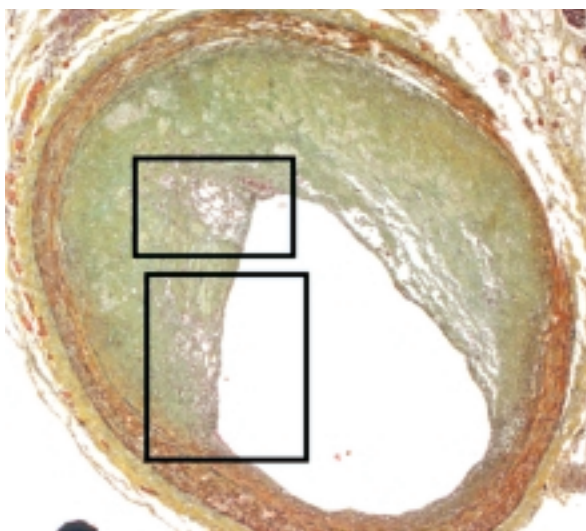


Figura 5. Placca aterosclerotica di limitato significato emodinamico, con caratteristiche morfologiche complessive relativamente benigne. Tuttavia, in corrispondenza della porzione iuxtaluminale della lesione, sono riconoscibili alcune zone di emorragia iniziale, accompagnate da flogosi (riquadri).

rioso e che, dopo essere andato incontro a un processo di ricanalizzazione, ha assunto un aspetto che ricorda quello di un angioma. In altre circostanze, è possibile che il ripetersi di eventi trombotici sovrapposti, seguiti dai processi di riparazione e dalla proliferazione concentrica delle cellule muscolari lisce, riduca progressivamente il lume coronarico fino al verificarsi di un episodio fatale, sebbene la lesione iniziale non presentasse le caratteristiche di un'elevata pericolosità (Figura 7).

Sono molti, quindi, gli esempi di situazioni in cui gli elementi morfologici che contraddistinguono abitualmente la stabilità delle placche aterosclerotiche si associano in realtà all'insorgenza di complicanze che – con una generalizzazione talvolta eccessiva – vengono ritenute appannaggio esclusivo di lesioni più tipicamente instabili. Ciò sottolinea ancora una volta, come già os-

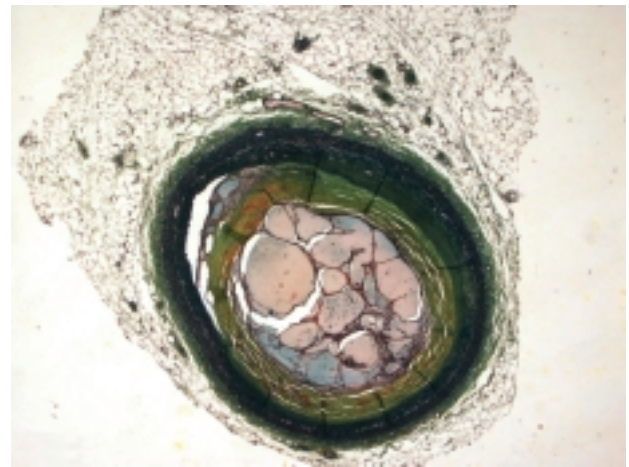


Figura 6. Placca aterosclerotica concentrica, di natura prevalentemente fibrosa e di scarso significato emodinamico. Nonostante ciò, il lume arterioso è interamente occupato da un trombo occlusivo che in seguito è andato incontro a ricanalizzazione, dando luogo a un'immagine simile a quella di un angioma.

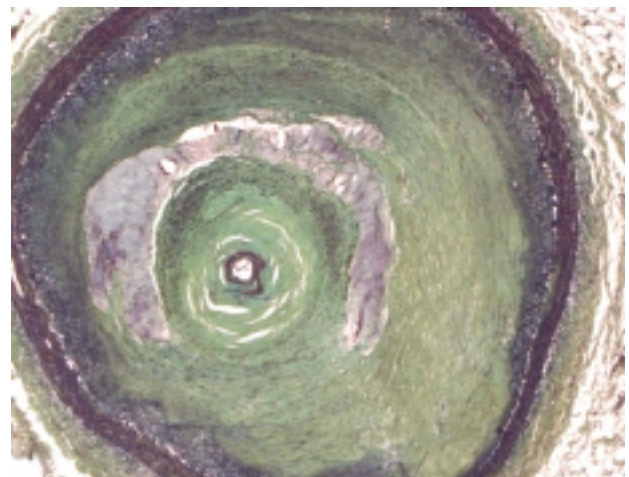


Figura 7. Stenosi concentrica progressiva che ha ridotto il lume coronarico a un'esile apertura residua, appena visibile al centro del vaso. Questo aspetto è stato determinato verosimilmente dal susseguirsi di episodi trombotici e di fenomeni riparativi, accompagnati dalla proliferazione delle cellule muscolari lisce.

servato in precedenza, che il concetto di stabilità clinica è assai diverso da quello di stabilità biologica o strutturale, e che per poter trarre indicazioni costruttive dallo studio dei meccanismi responsabili di questi fenomeni è necessario tenere ben distinti tali livelli di valutazione. Al di là degli stereotipi istopatologici e degli schematismi accademici, spesso riduttivi ancorché necessari, è forse giunto il momento di accostarsi a queste problematiche con mentalità più aperta e con spirito scientifico meno preconcezzo, riaffermando con forza la centralità della gestione clinica dei nostri pazienti.

Bibliografia

1. Kurpesa M, Tyminski M, Trzos E, Kidawa M, Kreminska-Pakula M. Influence of prolonged statin therapy on the arterial distensibility in stable ischemic heart disease. *Przegl Lek* 2005; 62: 210-3.
2. Fichtlscherer S, Schmidt-Lucke C, Bojunga S, et al. Differential effects of short-term lipid lowering with ezetimibe and statins on endothelial function in patients with CAD: clinical evidence for "pleiotropic" functions of statin therapy. *Eur Heart J* 2006; 27: 1182-90.
3. Soncin F, Mattot V, Lionneton F, et al. VE-statin, an endothelial repressor of smooth muscle cell migration. *EMBO J* 2003; 22: 5700-11.
4. Campbell M, Allen WE, Sawyer C, Vanhaesebroeck B, Trimble ER. Glucose-potentiated chemotaxis in human vascular smooth muscle is dependent on cross-talk between the PI3K and MAPK signaling pathways. *Circ Res* 2004; 95: 380-8.
5. Nissen SE, Nicholls SJ, Sipahi I, et al, for the ASTEROID Investigators. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis: the ASTEROID trial. *JAMA* 2006; 295: 1555-65.