

Patogenesi delle sindromi coronariche acute: la placca attivata

Giorgia Paoli, Paola Mantovani, Diego Ardissino

U.O. di Cardiologia, Ospedale Maggiore, Parma

Key words:

Acute coronary syndromes;
Atherosclerosis;
Unstable plaque.

Atherosclerosis is a chronic disease potentially involving the whole arterial system that causes a spectrum of clinical manifestations ranging from acute myocardial infarction to stable angina or stroke. The continuous accumulation of lipids, and fibrous and inflammatory elements in the arterial wall of the coronary tree leads to progressive lumen narrowing with subsequent ischemia and symptom-limited exercise. Acute coronary syndromes (unstable angina, acute myocardial infarction) have a more complex and dynamic pathogenesis of which coronary plaque rupture and thrombosis represent only the final common pathway that suddenly compromises resting coronary flow.

As only some plaques lead to clinical manifestations whereas many others remain asymptomatic, the aim of this review was to analyze the complex mechanisms leading to plaque complication and rupture with respect to systemic and local features.

(Ital Heart J 2005; 6 (Suppl 3): 5S-11S)

© 2005 CEPI Srl

Introduzione

Per la corrispondenza:

Dr. Diego Ardissino

U.O. di Cardiologia
Ospedale Maggiore
Via Gramsci, 14
43100 Parma

E-mail:
cardiologia.parma@
libero.it

L'aterosclerosi è una malattia sistemica e progressiva che colpisce l'intima delle arterie di grosse e medie dimensioni, dall'aorta alle arterie coronarie. I grandi studi epidemiologici osservazionali¹⁻⁵ hanno consentito di individuare i fattori di rischio che hanno un definito ruolo nella patogenesi dell'aterosclerosi e che costituiscono marker prognostici di eventi clinici: sono i classici fattori di rischio come l'ipercolesterolemia, il fumo di sigaretta, il diabete, l'ipertensione e l'obesità. A questi fattori di rischio se ne aggiungono altri che, diversamente da essi, non sono modificabili, i più importanti dei quali sono il sesso, l'età e la familiarità per patologie cardiovascolari. La predisposizione genetica emerge come fattore di rischio soprattutto nelle morti cardiovascolari in soggetti di giovane età (< 55 anni), come dimostrato in uno studio svolto su oltre 20 000 gemelli svedesi sia omozigoti che dizigoti⁶. Da un lavoro recentemente pubblicato, in cui sono stati collezionati e analizzati i dati provenienti da 14 studi clinici randomizzati comprendenti 122 458 pazienti, è emerso che l'80-90% dei pazienti con cardiopatia ischemica presenta almeno uno dei classici fattori di rischio⁷. Tuttavia, da soli, non sono in grado di spiegare completamente né la patogenesi, né la variabilità clinica della cardiopatia ischemica. Accanto ai tradizionali fat-

tori di rischio citati vi sono nuovi parametri (lipidici, metabolici, trombogenici, infiammatori) e determinanti genetiche che risultano coinvolti nella patogenesi dell'aterosclerosi e nelle sue svariate manifestazioni cliniche che vanno dall'angina stabile all'infarto miocardico, alla morte improvvisa.

Mentre risulta chiaro il meccanismo responsabile dell'ischemia miocardica da sforzo (sindrome coronarica stabile) e cioè la progressiva diminuzione del lume coronarico, più difficile è la comprensione degli intricati meccanismi che portano ad una sindrome coronarica acuta (SCA). Si può affermare che l'angina instabile, l'infarto miocardico e la morte cardiaca improvvisa sono tutti eventi che hanno un unico, inconfondibile, processo finale comune, la trombosi coronarica, come riscontrato in studi autoptici eseguiti su pazienti deceduti per cause coronariche⁸⁻¹⁰. Sempre da studi autoptici sappiamo che la trombosi si realizza prevalentemente su una rottura o fissurazione di una placca¹¹ che presenta caratteristiche di instabilità nella struttura, nella composizione e nella reattività, rispetto alle placche "semplicemente stenose" o più immature. Quello che ancora non siamo in grado di identificare con certezza è quali placche, tra quelle vulnerabili, daranno manifestazione clinica di sé; sappiamo infatti che non esiste una rigorosa correlazione tra morfologia di placca ed

evento coronarico acuto. In questo intricato rapporto causa-effetto rientrano le complicate interazioni infiammazione-trombosi che si realizzano sia in seno alla placca che a livello sistemico. Al concetto di vulnerabilità di placca si aggiunge pertanto quello di vulnerabilità dell'individuo.

Identikit della placca vulnerabile

Da un punto di vista istopatologico le placche aterosclerotiche sono costituite da un nucleo centrale (di lipidi, sostanza amorfa, cellule infiammatorie) ricoperto da un cappuccio fibroso che rappresenta la struttura di contenimento dell'ateroma, composto da un accumulo di fibre, di matrice connettivale e da cellule muscolari lisce disperse in quantità variabile al suo interno. Le variazioni morfologiche delle placche dipendono dalla diversa combinazione di tutte queste componenti da cui ne deriva la denominazione stabile, instabile e complicata e la differente propensione alla rottura (Fig. 1).

Diagnostica strumentale. La diagnostica strumentale ci fornisce informazioni sulla morfologia della placca portandoci a formulare una stratificazione più o meno accurata del grado di compromissione della placca.

L'*angiografia coronarica* rappresenta l'indagine invasiva di più largo impiego nella pratica cardiologica sia nei pazienti con sindromi coronariche stabili che instabili. Essendo una luminologia coronarica ci fornisce informazioni indirette sul grado di stenosi, sulla natura del bordo delle placche (se liscia o con frastagliature) con una scarsa capacità di individuare l'eventuale presenza di trombosi intracoronarica (difetti di riempimento). Inoltre ci permette di identificare grossolane

calcificazioni della parete dei vasi epicardici. In virtù di tali proprietà, il limite principale della metodica è quello di non fornire informazioni sulla composizione della parete del vaso e quindi della placca¹²; può inoltre essere poco accurata nella stima del grado di stenosi focale in caso di aterosclerosi coronarica diffusa.

L'*ultrasonografia intracoronarica* (IVUS) è una metodica relativamente poco diffusa nei laboratori di emodinamica; sicuramente è ancora sotto utilizzata nella pratica nonostante fornisca un concreto aiuto diagnostico-decisionale nelle stenosi valutate borderline all'angiografia. Da un punto di vista scientifico, offre preziose informazioni nella caratterizzazione di placca: fornisce infatti indicazioni sui costituenti della placca (lipidi, calcio, fibrosi, trombosi) con una risoluzione assiale che varia da 50 a 150 μm ed una risoluzione laterale che dipende dalla profondità del vaso e che ha una media di 250 μm ¹³. Per queste proprietà fornisce importanti elementi per l'identificazione delle placche instabili: in uno studio recentemente pubblicato¹⁴ è stato osservato che i pazienti con SCA presentavano a livello della "culprit plaque" l'associazione di maggior volume di placca, maggior grado di stenosi e maggior evidenza di trombosi rispetto a pazienti senza SCA o rispetto alle "non-culprit plaques" dei pazienti con SCA (gruppi controllo).

La *tomografia a coerenza ottica* è una metodica di imaging invasiva che studia la composizione dei tessuti, utilizzando il principio della riflettanza della luce. Il rationale della sua applicazione in campo cardiovascolare consiste nel suo potenziale di visualizzazione della microstruttura dei vasi coronarici. Allo stesso modo dell'IVUS, fornisce un'immagine in tempo reale della parete arteriosa, ma con una risoluzione spaziale 10 volte maggiore, permettendo la visualizzazione del cappuccio fibroso. Inoltre offre una sensibilità molto più alta nel rilevamento delle zone necrotiche e lipidiche del core dell'ateroma, rispetto all'IVUS che presenta una minore accuratezza nell'identificazione delle lesioni ateromatose ricche di lipidi. Presenta una risoluzione assiale di 150-200 μm ma con un limitato potere di penetrazione nella parete del vaso (risoluzione radiale 200-400 μm)^{15,16}.

Studi *ex-vivo*¹⁷ hanno dimostrato, in passato, che nelle placche complicate si riscontra una maggiore temperatura ed eterogeneità termica che rispecchiano la presenza di elevata cellularità infiammatoria (macrofagi). Stefanadis et al.¹⁸ hanno introdotto la tecnica per la valutazione delle placche coronariche utilizzando un catetere coronarico con un rilevatore termico (*termografia coronarica*). In uno studio condotto su pazienti con angina stabile, angina instabile, infarto miocardico e gruppo controllo si è osservato che le placche dei pazienti con sindromi instabili presentavano una maggiore eterogeneità.

L'imaging non invasivo si è imposto, negli ultimi anni, come metodica in crescita nella diagnostica cardiovascolare, principalmente con la *risonanza magne-*



Figura 1. Fattori favorevoli la rottura di placca e fattori protettivi.

tica nucleare (RMN) e la tomografia assiale computerizzata (TAC). La RMN ad elevata risoluzione spaziale non utilizza radiazioni ionizzanti, ma i campi magnetici e le onde a radiofrequenza; in tal modo, la sua relativa sicurezza biologica ne incrementa la diffusione clinica e la ripetibilità. Vi è controindicazione assoluta all'effettuazione dell'esame (ed anche all'accesso nelle immediate vicinanze del magnete) nei portatori di pacemaker e di clip metalliche vascolari. Recenti piccoli studi sulle placche aterosclerotiche coronariche hanno dimostrato che la RMN ad elevata risoluzione potrebbe divenire una interessante metodica per la visualizzazione non invasiva della parete arteriosa; infatti in piccoli gruppi è stato osservato come l'ispessimento della parete coronarica rappresenti un marker di coronaropatia¹⁹.

Negli ultimi anni si sono sviluppate metodiche non invasive come la TAC a fascio di elettroni²⁰ e soprattutto la TAC multistrato per la visualizzazione dei bypass aortocoronarici e delle coronarie native²¹ (coronarografia non invasiva). In realtà si tratta di acquisizioni tomografiche che non si limitano alla visualizzazione del lume vascolare, ma permettono di esaminare anche la parete. Avendo i tessuti la capacità di attenuare i raggi X in modo differente sulla base di caratteristiche intrinseche, tali metodiche sono state proposte per lo studio della placche vascolari. Dai primi studi^{22,23} è emerso che le caratteristiche teoricamente valutabili sono lo spessore della placca e la presenza di calcificazioni. La quantizzazione del calcio coronarico, più che rappresentare un marker di instabilità²⁴, fornisce informazioni sullo stato di avanzamento e diffusione dell'aterosclerosi coronarica ed è un predittore indipendente di rischio cardiovascolare²⁵. Tuttavia se presente in grosse quantità provoca grossolani artefatti che impediscono di apprezzare lo stato della parete e il lume del vaso.

I dati strumentali illustrati forniscono dei marker morfologici che da un punto di vista clinico hanno un valore prognostico di instabilizzazione.

Meccanismi di instabilizzazione di placca

Nella fisiopatologia delle SCA entrano in gioco quattro meccanismi principali, alcuni dei quali sono strettamente concatenati tra di loro:

- lo stress emodinamico esercitato nei confronti della placca, che ne favorisce la rottura;
- l'infiammazione della placca, che ne determina l'indebolimento²⁶;
- l'induzione di uno stato infiammatorio sistemico;
- l'induzione di uno stato pro-trombotico (sia *in situ* che a livello sistemico).

Ruolo dell'infiammazione. I processi infiammatori hanno un ruolo chiave in tutti gli stadi della patogenesi dell'aterosclerosi e nell'instabilizzazione acuta di plac-

ca. L'infiammazione dell'ateroma porta al richiamo nei tessuti di linfociti T e macrofagi che liberano enzimi proteolitici, quali le metalloproteinasi che, in virtù della loro intrinseca attività collagenasica, degradano il cappuccio fibroso rendendolo più debole e sottile, predisponendolo quindi alla rottura. Le cellule infiammatorie liberano inoltre chemiochine e citochine tra cui l'interleuchina (IL)-6, l'IL-2, l'IL-1, il fattore di necrosi tumorale e le mieloperossidasi che amplificano la risposta pro-infiammatoria con ulteriore richiamo di cellule circolanti. Tra le citochine l'IL-6 aumenta i livelli plasmatici di fibrinogeno, di inibitore dell'attivatore del plasminogeno di tipo 1 e di proteina C reattiva (PCR). La PCR assieme ad altre citochine infiammatorie, come il fattore di necrosi tumorale e l'IL-1, induce l'espressione di molecole di adesione all'endotelio per le cellule leucocitarie²⁷.

Sulla base di queste osservazioni, la rilevazione di mediatori e marker di flogosi in pazienti con coronaropatia e SCA si è dimostrata avere un valore predittivo. Elevati livelli plasmatici di PCR si sono dimostrati essere predittori indipendenti di morte improvvisa²⁸, di eventi cardiovascolari (infarto miocardico, stroke ischemico, necessità di rivascolarizzazione miocardica, morte cardiovascolare) sia nella popolazione sana²⁹ che nei pazienti con pregresso infarto miocardico²⁸. La PCR si è rivelata un predittore di eventi indipendente, più forte del colesterolo LDL e in grado di fornire un valore aggiunto al rischio legato all'ipercolesterolemia. Allo stesso modo è stato osservato che pazienti con SCA senza sopraslivellamento del tratto ST che presentavano elevati livelli di fibrinogeno (> 3.9 g/l) nelle prime 24 ore, manifestavano un aumentato rischio di morte cardiovascolare durante 48 mesi di follow-up³⁰. In uno studio condotto su 1040 pazienti con SCA è stato osservato che i pazienti con elevati livelli plasmatici di mieloperossidasi avevano un rischio aumentato di sviluppare eventi cardiovascolari al follow-up indipendentemente dai livelli di troponina³¹.

Interazione infiammazione-trombosi. Esiste una relazione bidirezionale tra infiammazione e trombosi, che coinvolge l'attivazione della cascata coagulativa, la propagazione della coagulazione e lo sbilanciamento del sistema trombosi-fibrinolisi. Si stabilisce in questo modo la centralità dell'"individuo" e la sua vulnerabilità reologica nella fisiopatologia delle SCA. In uno studio condotto su animali è stato dimostrato infatti che la predisposizione ad eventi trombotici arteriosi dipende maggiormente da fattori ematici piuttosto che da componenti della parete arteriosa³².

Il ruolo principale nell'attivazione della cascata coagulativa è svolto dal fattore tissutale che viene esposto al torrente ematico da placche rotte o fissurate. È una proteina transmembrana di 45 kDa espressa da cellule che normalmente non si trovano in contatto con il sangue a meno che non si alteri l'integrità della membrana endoteliale (come nella rottura delle placche) o le

cellule circolanti non comincino ad esprimerlo. Nelle placche aterosclerotiche il fattore tissutale è fortemente espresso dai macrofagi tissutali²⁷, cosa che invece non avviene nei monociti circolanti; si pensa che questo sia dovuto all'azione di chemiochine e citochine pro-infiammatorie come l'IL-6³³, come dimostrato da studi di inibizione dell'IL-6 attraverso anticorpi monoclonali³⁴. In uno studio condotto su pazienti sottoposti ad atereotomia coronarica, si è osservato che la quantità del fattore tissutale era significativamente maggiore nelle placche coronariche del sottogruppo con SCA rispetto a quello con angina stabile³⁵. A riprova del significativo potenziale trombogeno, nel gruppo instabile la lesione meccanica indotta dall'aterectomia era in grado di determinare un significativo aumento della generazione di trombina *in loco*, misurata attraverso i frammenti pro-trombinici 1+2. Si è inoltre osservato che i pazienti che vanno incontro a ripetuti eventi coronarici mostrano una condizione di persistente generazione di trombina³⁶, presentano marker sierici di ipercoagulabilità (D-dimero) o marker che predispongono ad uno stato pro-trombotico (bassi livelli di apolipoproteina A1 e alti livelli di apolipoproteina B)³⁷.

Inoltre l'IL-6 aumenta i livelli plasmatici di fibrinogeno, dell'inibitore dell'attivatore del plasminogeno di tipo 1 e della PCR. Il fibrinogeno esercita un potente effetto trombogenico: favorisce l'aggregazione delle piastrine attivate attraverso i recettori glicoproteici delle piastrine IIb/IIIa, determina la formazione di fibrina, aumenta la viscosità del sangue e favorisce la vasocostrizione.

L'erosione dell'intima determina l'esposizione di collagene che favorisce l'attivazione e l'adesione piastrinica³⁸; inoltre le piastrine vengono attivate da una serie di mediatori pro-infiammatori³⁹ e a loro volta le piastrine attivate liberano citochine pro-infiammatorie (CD40 ligand e IL-1) e forniscono il supporto ai leucociti circolanti per il loro ingresso nelle cellule⁴⁰.

Come già accennato, l'omeostasi del sistema coagulazione-fibrinolisi è sbilanciato a sfavore della fibrinolisi; infatti nei processi infiammatori si osserva una sostanziale diminuzione dei livelli di antitrombina per due principali ragioni: il consumo e la degradazione ad opera di elastasi liberate dai neutrofili attivati⁴¹. Anche la proteina C, che esercita le sue proprietà anticoagulanti principalmente attraverso il clivaggio dei fattori Va e VIIIa, appare ridotta negli stati pro-infiammatori per ridotta sintesi ed aumento della degradazione⁴².

Da queste premesse ampiamente documentate si evince che i processi coagulativi e l'infiammazione sono strettamente concatenati, si potenziano ed interagiscono a livello locale nel determinare le SCA, ma coinvolgono l'individuo *in toto*. Sempre più frequentemente vengono infatti segnalati in letteratura episodi di simultanea instabilizzazione di più placche con eventi vascolari contemporanei. In un sottostudio del CADILLAC⁴³ è stato osservato che un quinto dei pazienti con infarto miocardico acuto trattati con angioplastica pri-

maria presentava all'IVUS placche ulcerate aggiuntive oltre alla "culprit lesion"; tale reperto era invece presente solo nel 4% dei pazienti che dovevano essere sottoposti ad un impianto elettivo di stent (gruppo controllo); è interessante notare che in entrambi i gruppi la diffusione della malattia aterosclerotica (genericamente, numero complessivo di placche coronariche) era pressoché identica. Nella pratica clinica quotidiana capita di osservare, non di rado, complicanze ischemiche in pazienti ricoverati in ambiente intensivo per SCA. A tal proposito vorremmo condividere l'esperienza del nostro centro con la breve presentazione di un caso clinico esplicativo di tale fenomeno: un paziente con infarto miocardico acuto a sede anteriore viene ricoverato a 2 ore dall'insorgenza dei sintomi e trattato mediante angioplastica primaria con successo angiografico e regolare decorso clinico post-procedurale (Figg. 2 e 3). All'angiografia, oltre all'occlusione trombotica dell'arteria discendente anteriore, era presente una diffusa aterosclerosi coronarica in assenza di lesioni emodinamicamente significative. Dopo 5 giorni il paziente è stato dimesso in terapia medica piena comprensiva di doppia antiaggregazione, betabloccante, ACE-inibitore e stati-

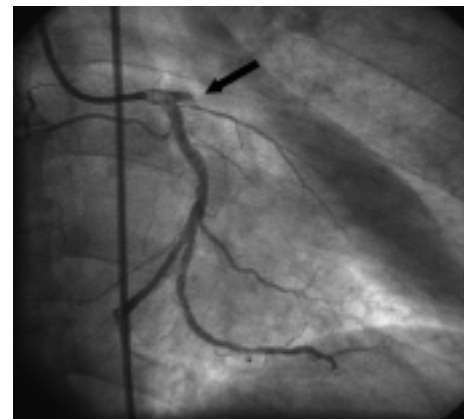


Figura 2. Primo ricovero: infarto miocardico acuto anteriore con evidenza di occlusione trombotica dell'arteria discendente anteriore.



Figura 3. Efficace riapertura dell'arteria discendente anteriore.

na. A distanza di poche settimane lo stesso paziente è stato nuovamente ricoverato per infarto miocardico acuto a sede inferiore con evidenza angiografica di trombosi a carico del ramo marginale (Fig. 4); è stata ripetuta, con successo, l'angioplastica coronarica (Fig. 5). Alla luce di quanto appreso dalla letteratura, un'ipotesi per spiegare tale fenomeno potrebbe essere che il paziente in questione abbia presentato una instabilizzazione contemporanea di più placche come probabile manifestazione multifocale di un processo aterosclerotico ed infiammatorio esteso. Tale fenomeno infatti, in quanto espressione di un processo sistemico, non si esaurisce a livello coronarico; in uno studio⁴⁴ condotto su pazienti valutati per essere sottoposti a rivascolarizzazione chirurgica, l'associazione di angina instabile e di elevati valori di PCR si è dimostrata essere fortemente predittiva della contemporanea presenza di placche carotidee complesse.

Nuove metodiche di ricerca

Negli ultimi anni il problema dell'instabilizzazione della placca è stato osservato da un punto di vista diffe-

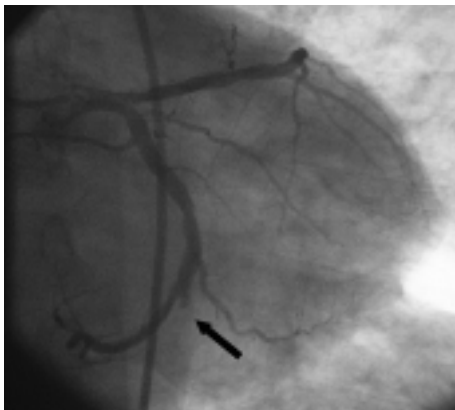


Figura 4. Secondo ricovero per infarto miocardico inferiore: alla coronarografia evidenza di occlusione trombotica del ramo marginale.



Figura 5. Risultato dopo angioplastica sul ramo marginale.

rente, quello della genetica molecolare. Infatti in un recente studio⁴⁵, è stato osservato che è possibile identificare i geni che sono differenzialmente espressi in placche morfologicamente avanzate, ma stabili, e in placche che sono andate incontro a rottura.

Oggetto di studio sono divenuti anche i telomeri, strutture proteiche specializzate del DNA che si trovano nella parte terminale dei cromosomi eucariotici e che sono essenziali per il mantenimento della stabilità e dell'integrità del genoma. Una disfunzione a carico dei telomeri rappresenta probabilmente un importante fattore che influisce sulla patogenesi dell'aterosclerosi. Sia fattori genetici che ambientali sembrano essere in grado di controllare la lunghezza dei telomeri, per la quale vi è un'alta variabilità individuale⁴⁶. Considerando che i telomeri si accorciano con l'invecchiamento cellulare, in uno studio⁴⁷ è stata indagata l'associazione tra aterosclerosi ed accelerato invecchiamento cellulare. In tale studio è stata comparata la lunghezza media dei frammenti di restrizione terminali, che costituiscono una misura della grandezza media dei telomeri, nei leucociti di 10 pazienti con SCA e in quelli di 20 controlli. L'analisi dei dati ha mostrato che i frammenti di restrizione finali erano 303 paia di basi più corti nei pazienti con SCA rispetto ai controlli ($p = 0.002$): una delle possibili spiegazioni è che vi sia un aumentato turnover dei leucociti come conseguenza dello stato di infiammazione cronica presente nell'aterosclerosi⁴⁸.

Molti dati indicano che l'apoptosi (o morte cellulare programmata) è un evento che ricopre un ruolo fondamentale durante lo sviluppo e l'instabilizzazione delle placche aterosclerotiche come dimostrato dalla sua maggior frequenza in placche ricche di cellule infiammatorie e di citochine pro-infiammatorie⁴⁹. Recenti studi hanno mostrato che tutte le cellule apoptotiche presenti all'interno della placca (come linfociti, monociti, cellule muscolari lisce ed endoteliali), possono acquisire potenziale pro-coagulante^{50,51}, probabilmente attraverso l'attivazione del fattore tissutale dopo l'esposizione della fosfatidilserina all'interno del versante extraplasmatico della membrana cellulare. Inoltre, microparticelle provenienti dalle membrane e riversate in circolo in seguito alla frammentazione delle cellule apoptotiche, hanno proprietà pro-coagulanti⁵². L'attività delle cellule apoptotiche dopo la rottura della placca può giocare un importante ruolo nella promozione e nella perpetuazione della trombogenicità della placca.

In un recente studio⁵³ è stata analizzata l'espressione dei più importanti geni apoptotici presenti nelle placche aterosclerotiche coronariche ottenute da pazienti sottoposti ad atereotomia coronarica per angina stabile e SCA. I pattern di espressione qualitativa dei geni apoptotici chiave sono risultati simili nelle placche aterosclerotiche coronariche dei pazienti con angina stabile e SCA, mentre alcuni aspetti quantitativi sono risultati ben differenti: infatti, i geni pro-apoptotici sono risultati molto più espressi nelle placche dei pazien-

ti con SCA, mentre i geni antiapoptotici molto più trascritti nelle placche dei pazienti con angina stabile, a dimostrazione che probabilmente tali placche conservano attivi i meccanismi di omeostasi e di riparazione cellulare.

Conclusioni

Sebbene la rottura di placca costituisca la causa principale della trombosi vascolare e quindi degli eventi coronarici acuti, si ha la percezione che rappresenti solo la punta di un iceberg che comprende intricati meccanismi fisiopatologici che riguardano l'individuo *in toto*. Discipline molto diverse tra loro come l'istologia, la biochimica e tutta la diagnostica strumentale hanno analizzato lo stesso fenomeno da punti di vista molto differenti cercando di ampliarne la comprensione. In virtù del fatto che l'esatto meccanismo molecolare sotteso a questo processo è ancora largamente sconosciuto, si sta riservando grande attenzione alla genetica molecolare, da utilizzare quale chiave di lettura che contribuisca a fornire una visione quanto più completa possibile della patogenesi delle SCA.

Riassunto

L'aterosclerosi è una malattia cronico-degenerativa in grado di coinvolgere potenzialmente pressoché tutto il sistema arterioso determinando in tal modo un ampio spettro di manifestazioni che vanno dall'infarto miocardico all'angina stabile e allo stroke. Nell'albero coronarico, il progressivo accumulo di elementi lipidici e infiammatori a livello della parete vascolare, nonché la fibrosi, determina un progressivo restringimento del lume con conseguente ischemia/angina pectoris da sforzo. Le sindromi coronariche acute (angina instabile, infarto miocardico acuto) sono invece caratterizzate da un processo fisiopatologico estremamente dinamico e complesso nel quale la rottura di placca e la trombosi rappresentano la via finale comune che porta all'improvvisa riduzione del flusso coronarico.

In considerazione del fatto che alcune placche si rendono responsabili di eventi clinici mentre altre rimangono silenti, in questa rassegna abbiamo riportato ed analizzato i complessi meccanismi che a livello locale e sistemico possono intervenire nell'instabilizzazione e rottura della placca.

Parole chiave: Aterosclerosi; Placca instabile; Sindromi coronariche acute.

Bibliografia

1. Stamler J, Wentworth D, Neaton JD. Is relationship between serum cholesterol and risk of premature death from coro-

- nary heart disease continuous and graded? Findings in 356 222 primary screenees of the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT). *JAMA* 1986; 256: 2823-8.
2. Castelli WP, Garrison RJ, Wilson PW, Abbott RD, Kalousdian S, Kannel WB. Incidence of coronary heart disease and lipoprotein cholesterol levels. The Framingham Study. *JAMA* 1986; 256: 2835-8.
3. Cullen P, Schulte H, Assmann G. The Munster Heart Study (PROCAM): total mortality in middle-aged men is increased at low total and LDL cholesterol concentrations in smokers but not in nonsmokers. *Circulation* 1997; 96: 2128-36.
4. Howard G, Wagenknecht LE, Burke GL, et al. Cigarette smoking and progression of atherosclerosis: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *JAMA* 1998; 279: 119-24.
5. Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* 1998; 97: 1837-47.
6. Marenberg ME, Risch N, Berkman LF, Floderus B, de Faire U. Genetic susceptibility to death from coronary heart disease in a study of twins. *N Engl J Med* 1994; 330: 1041-6.
7. Khot UN, Khot MB, Bajzer CT, et al. Prevalence of conventional risk factors in patients with coronary heart disease. *JAMA* 2003; 290: 898-904.
8. Davies MJ, Fulton WF, Robertson WB. The relation of coronary thrombosis to ischaemic myocardial necrosis. *J Pathol* 1979; 127: 99-110.
9. Davies MJ, Thomas T. The pathological basis and microanatomy of occlusive thrombus formation in human coronary arteries. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 1981; 294: 225-9.
10. DeWood MA, Spores J, Notske R, et al. Prevalence of total coronary occlusion during the early hours of transmural myocardial infarction. *N Engl J Med* 1980; 303: 897-902.
11. Davies MJ, Thomas A. Thrombosis and acute coronary-artery lesions in sudden cardiac ischemic death. *N Engl J Med* 1984; 310: 1137-40.
12. Topol EJ, Niessen SE. Our preoccupation with the coronary luminology. The dissociation between clinical and angiographic findings in ischemic heart disease. *Circulation* 1995; 92: 2333-42.
13. Nissen SE, Yock P. Intravascular ultrasound: novel pathophysiological insights and current clinical applications. *Circulation* 2001; 103: 604-16.
14. Fujii K, Kobayashi Y, Mintz GS, et al. Intravascular ultrasound assessment of ulcerated ruptured plaques: a comparison of culprit and nonculprit lesions of patients with acute coronary syndromes and lesions in patients without acute coronary syndromes. *Circulation* 2003; 108: 2473-8.
15. Regar E, Schaar JA, Mont E, Virmani R, Serruys PW. Optical coherence tomography. *Cardiovasc Radiat Med* 2003; 4: 198-204.
16. Brezinski ME, Tearney GJ, Bouma BE, et al. Optical coherence tomography for optical biopsy. Properties and demonstration of vascular pathology. *Circulation* 1996; 93: 1206-13.
17. Casscells W, Hathorn B, David M, et al. Thermal detection of cellular infiltrates in living atherosclerotic plaques: possible implications for plaque rupture and thrombosis. *Lancet* 1996; 347: 1447-51.
18. Stefanadis C, Diamantopoulos L, Vlachopoulos C, et al. Thermal heterogeneity within human atherosclerotic coronary arteries detected in vivo: a new method of detection by application of a special thermography catheter. *Circulation* 1999; 99: 1965-71.
19. Botnar RM, Stuber M, Kissinger KV, Kim WY, Spuentrup E, Manning WJ. Noninvasive coronary vessel wall and

- plaque imaging with magnetic resonance imaging. *Circulation* 2000; 102: 2582-7.
20. Achenbach S, Moshage W, Ropers D, Nossen J, Daniel WG. Value of electron-beam computed tomography for the noninvasive detection of high-grade coronary-artery stenoses and occlusions. *N Engl J Med* 1998; 339: 1964-71.
 21. Mollet NR, Cademartiri F, Nieman K, et al. Multislice spiral computed tomography coronary angiography in patients with stable angina pectoris. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 2265-70.
 22. Leber AW, Knez A, White CW, et al. Composition of coronary atherosclerotic plaques in patients with acute myocardial infarction and stable angina pectoris determined by contrast-enhanced multislice computed tomography. *Am J Cardiol* 2003; 91: 714-8.
 23. Schroeder S, Kopp AF, Baumbach A, et al. Noninvasive detection and evaluation of atherosclerotic coronary plaques with multislice computed tomography. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 1430-5.
 24. Kondos GT, Hoff JA, Sevrakov A, et al. Electron-beam tomography coronary artery calcium and cardiac events: a 37-month follow-up of 5635 initially asymptomatic low-to-intermediate risk adults. *Circulation* 2003; 107: 2571-6.
 25. Greenland P, LaBree L, Azen SP, Doherty TM, Detrano RC. Coronary artery calcium score combined with Framingham score for risk prediction in asymptomatic individuals. *JAMA* 2004; 291: 210-5.
 26. Burke AP, Tracy RP, Kolodgie F, et al. Elevated C-reactive protein values and atherosclerosis in sudden coronary death: association with different pathologies. *Circulation* 2002; 105: 2019-23.
 27. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature* 2002; 420: 868-74.
 28. Albert CM, Ma J, Rifai N, Stampfer MJ, Ridker PM. Prospective study of C-reactive protein, homocysteine, and plasma lipid levels as predictors of sudden cardiac death. *Circulation* 2002; 105: 2595-9.
 29. Ridker PM, Rifai N, Rose L, Buring JE, Cook NR. 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.
 30. Lindahl B, Toss H, Siegbahn A, Venge P, Wallentin L. Markers of myocardial damage and inflammation in relation to long-term mortality in unstable coronary artery disease. FRISC Study Group. *Fragmin during Instability in Coronary Artery Disease*. *N Engl J Med* 2000; 343: 1139-47.
 31. Baldus S, Heeschen C, Meinertz T, et al. Myeloperoxidase serum levels predict risk in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2003; 108: 1440-5.
 32. Karnicki K, Owen WG, Miller RS, McBane RD. Factors contributing to individual propensity for arterial thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002; 22: 1495-9.
 33. Moons AH, Levi M, Peters RJ. Tissue factor and coronary artery disease. *Cardiovasc Res* 2002; 53: 313-25.
 34. Levi M, van der Poll T, ten Cate H, van Deventer SJ. The cytokine-mediated imbalance between coagulant and anticoagulant mechanisms in sepsis and endotoxaemia. *Eur J Clin Invest* 1997; 27: 3-9.
 35. Ardissino D, Merlini PA, Bauer KA, et al. Thrombogenic potential of human coronary atherosclerotic plaques. *Blood* 2001; 98: 2726-9.
 36. Merlini PA, Bauer KA, Oltrona L, et al. Persistent activation of coagulation mechanism in unstable angina and myocardial infarction. *Circulation* 1994; 90: 61-8.
 37. Moss AJ, Goldstein RE, Marder VJ, et al. Thrombogenic factors and recurrent coronary events. *Circulation* 1999; 99: 2517-22.
 38. Ruggeri ZM. Platelets in atherothrombosis. *Nat Med* 2002; 8: 1227-34.
 39. Zimmerman GA, McIntyre TM, Prescott SM, Stafforini DM. The platelet-activating factor signaling system and its regulators in syndromes of inflammation and thrombosis. *Crit Care Med* 2002; 30 (Suppl): S294-S301.
 40. Weber C, Springer TA. Neutrophil accumulation on activated, surface-adherent platelets in flow is mediated by interaction of Mac-1 with fibrinogen bound to alphaIIb beta3 and stimulated by platelet-activating factor. *J Clin Invest* 1997; 100: 2085-93.
 41. Seitz R, Wolf M, Egbring R, Havemann K. The disturbance of hemostasis in septic shock: role of neutrophil elastase and thrombin, effects of antithrombin III and plasma substitution. *Eur J Haematol* 1989; 43: 22-8.
 42. Levi M, van der Poll T, Buller HR. Bidirectional relation between inflammation and coagulation. *Circulation* 2004; 109: 2698-704.
 43. Schoenhagen P, Stone GW, Nissen SE, et al. Coronary plaque morphology and frequency of ulceration distant from culprit lesions in patients with unstable and stable presentation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23: 1895-900.
 44. Lombardo A, Biasucci LM, Lanza GA, et al. Inflammation as a possible link between coronary and carotid plaque instability. *Circulation* 2004; 109: 3158-63.
 45. Faber BC, Cleutjens KB, Niessen RL, et al. Identification of genes potentially involved in rupture of human atherosclerotic plaques. *Circ Res* 2001; 89: 547-54.
 46. Serrano AL, Andres V. Telomeres and cardiovascular disease: does size matter? *Circ Res* 2004; 94: 575-84.
 47. Samani NJ, Boulby R, Butler R, Thompson JR, Goodall AH. Telomere shortening in atherosclerosis. *Lancet* 2001; 358: 472-3.
 48. Ross R. Atherosclerosis - an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340: 115-26.
 49. Mallat Z, Heymes C, Ohan J, Faggini E, Leseche G, Tedgui A. Expression of interleukin-10 in advanced human atherosclerotic plaques: relation to inducible nitric oxide synthase expression and cell death. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19: 611-6.
 50. Bombeli T, Karsan A, Tait JF, Harlan JM. Apoptotic vascular endothelial cells become procoagulant. *Blood* 1997; 89: 2429-42.
 51. Aupeix K, Toti F, Satta N, Bischoff P, Freyssinet JM. Oxysterols induce membrane procoagulant activity in monocytic THP-1 cells. *Biochem J* 1996; 314 (Part 3): 1027-33.
 52. Mallat Z, Hugel B, Ohan J, Leseche G, Freyssinet JM, Tedgui A. Shed membrane microparticles with procoagulant potential in human atherosclerotic plaques: a role for apoptosis in plaque thrombogenicity. *Circulation* 1999; 99: 348-53.
 53. Rossi ML, Marziliano N, Merlini PA, et al. Different quantitative apoptotic traits in coronary atherosclerotic plaques from patients with stable angina pectoris and acute coronary syndromes. *Circulation* 2004; 110: 1767-73.