

Rassegne

Tomografia computerizzata a fascio di elettroni come metodica per studiare l'aterosclerosi coronarica

Paolo Raggi

Cardiology, Tulane University School of Medicine, New Orleans, LA, USA

Key words:
Atherosclerosis;
Calcium; Computed
tomography; Coronary
artery disease.

Coronary artery disease is very prevalent in western countries and it represents the most frequent cause of death for both men and women. In the United States over 7 million people suffer from this ailment and about 500 000 die each year from its complications. Often the presenting event is an acute myocardial infarction or sudden death and the cost for society both financial and in terms of human lives lost is excessive. Despite the emphasis on prevention of atherosclerosis, unheralded events continue to occur in the general population in the absence of established risk factors. Indeed, risk factors justify only 60-70% of the risk of events for an individual patient. The focus of research has therefore turned to the application of non-invasive modalities for the imaging of the atherosclerotic plaque in its pre-clinical stages. The aim is to apply this information to guide a physician in choosing the patient in need of more aggressive preventive measures. One such imaging modality, electron beam tomography, is employed to visualize the calcified component of the atherosclerotic plaque. Calcium deposition in the wall of the coronary arteries is a highly sensitive and specific marker of atherosclerotic disease. This article summarizes the extensive amount of research published during the past 15 years on the use of calcium imaging as a tool to predict events.

(Ital Heart J Suppl 2002; 3 (12): 1177-1187)

© 2002 CEPI Srl

Ricevuto il 4 ottobre 2002; nuova stesura il 28 ottobre 2002; accettato il 30 ottobre 2002.

Per la corrispondenza:

Prof. Paolo Raggi

Cardiology
Tulane University School
of Medicine
1430 Tulane Ave SL48
New Orleans, LA 70112
USA
E-mail: praggi@
excite.com

Introduzione

Numerosi studi patologici ed angiografici hanno dimostrato che l'entità della coronaropatia che sottende i tre quarti degli eventi coronarici acuti non è ostruttiva^{1,2}. Infatti, mentre l'accumulo progressivo di materiale aterosclerotico prende luogo nel contesto dell'intima di un'arteria coronaria, il vaso stesso tende ad allargarsi in un processo noto come "rimodellamento" (Fig. 1)³. L'allargamento progressivo del vaso permette di mantenere la pervietà del lume anche in fasi molto avanzate di malattia aterosclerotica. Ciononostante, la frattura improvvisa della fragile benderella di tessuto connettivo che copre una placca non ostruente può comportare la fuoriuscita di materiale altamente trombogenico, la formazione di un trombo arterioso e lo sviluppo di un evento coronarico acuto. Di conseguenza recentemente molti ricercatori hanno diretto il loro interesse verso l'identificazione e trattamento della malattia aterosclerotica nelle sue fasi iniziali di sviluppo. La tomografia computerizzata a fascio di elettroni ("electron beam computed tomography"-EBCT) utilizza la presenza di calcificazione nella placca coronarica

per identificarne la presenza e misurarne l'estensione (Fig. 2). Sebbene la calcificazione della placca sia stata considerata per lungo tempo un processo passivo di precipitazione di cristalli di calcio, l'opinione corrente è che la calcificazione della placca avvenga attraverso processi attivi simili ai processi di formazione del tessuto osseo⁴⁻⁶. Infatti, enzimi e cellule somiglianti strettamente ad enzimi e cellule presenti nel contesto del normale tessuto osseo sono comunemente rinvenuti in placche aterosclerotiche⁴⁻⁶. Il processo di calcificazione comincia nelle fasi iniziali di sviluppo della placca arteriosa e procede in modo parallelo all'espansione della placca. Allo stato delle cose non è chiaro se la calcificazione costituisca un tentativo della parete arteriosa di porre riparo ad un danno apportato da vari agenti nocivi, o se invece sia uno dei vari fattori di danno alla parete. Ciononostante, la presenza di calcificazione della parete arteriosa è un indice estremamente sensibile della presenza di aterosclerosi^{7,8}. Inoltre esiste una correlazione, sebbene non stretta, tra l'estensione della calcificazione misurata a mezzo della EBCT e la probabilità di un'ostruzione del lume coronarico^{9,10}. Questo fatto non dovrebbe venire interpre-

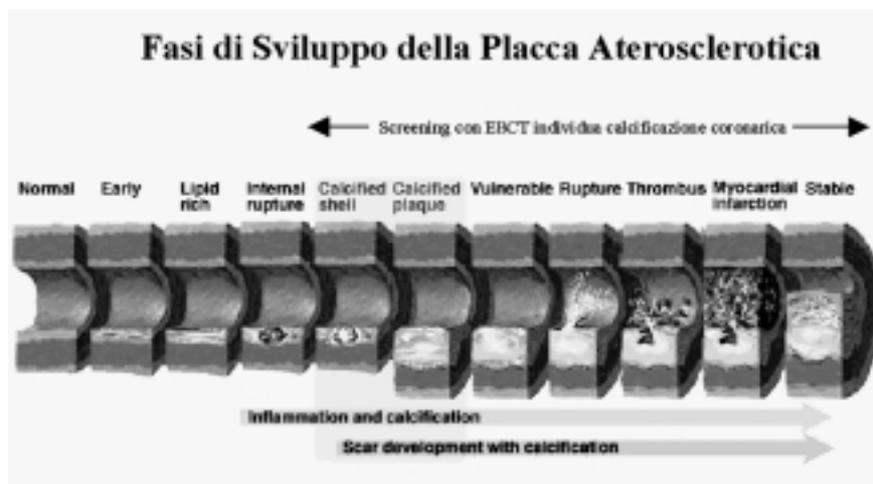


Figura 1. Questa schematizzazione riflette la tipica evoluzione della placca aterosclerotica: l'accumulo progressivo di materiale aterosclerotico nella parete arteriosa si accompagna ad un allargamento del diametro del vaso per mantenere la pervietà del lume. Con la tomografia computerizzata a fascio di elettroni (EBCT) la presenza della placca è visualizzabile in stadi molto precoci di sviluppo.



Figura 2. La placca aterosclerotica calcificata (depositi bianchi) è visibile nelle tre arterie coronarie principali.

tato come indice del fatto che tutti i pazienti con calcificazione delle coronarie siano portatori di ostruzione del lume. Infatti, è necessario un esteso accumulo di calcificazione – un punteggio > 400 – prima di poter sospettare la presenza di malattia ostruttiva¹¹. Inoltre, non c'è una relazione tra sito coronarico con calcificazione e stenosi¹², mentre esiste una correlazione tra punteggio totale calcolato su immagini EBCT (> 400 come detto sopra) e probabilità di ostruzione. A dispetto di questa apparente limitazione della tecnologia, il dato più importante che gli investigatori ottengono con uno screening a mezzo della EBCT è una stima dell'estensione della placca aterosclerotica^{7,8}. Infatti il volume complessivo di aterosclerosi rappresenta un fattore di rischio per lo sviluppo di un evento coronarico molto più significativo della presenza di un'ostruzione isolata del lume. A corroborazione del fatto che l'entità della calcificazione

è un dato rilevante, è opportuno notare che esiste una buona relazione tra il volume di una placca visualizzata con tecnica ecocardiografica intracoronarica e punteggio calcolato su immagini EBCT^{13,14}.

Questa dunque è l'applicazione più innovativa della EBCT: lo spostamento dell'attenzione dalla stenosi coronarica all'individuazione dell'aterosclerosi nelle sue fasi pre-cliniche nel tentativo di modificarne la storia naturale.

Negli Stati Uniti questo approccio ha sollevato grande interesse ma anche perplessità¹⁵. Alcuni ricercatori insistono che il processo di calcificazione della parete coronarica rafforza l'arteria e perciò pazienti con questa condizione non dovrebbero essere considerati a rischio. Altri hanno lamentato l'alto costo di questo approccio preventivo che include il costo dell'apparecchiatura e dello screening oltre al costo del trattamento di un alto numero di individui ancora asintomatici. Coloro che sono a favore della EBCT rispondono che non è importante rinvenire la "placca vulnerabile" (non calcificata) ma bensì il "paziente vulnerabile". Il paziente con calcificazione coronarica deve essere considerato un paziente vulnerabile in quanto la presenza di calcio indica che aree di aterosclerosi prone alla rottura improvvisa sono commiste ad altre calcificate che in realtà possono essere più stabili. Il dibattito è ancora aperto ma la tecnologia ed il messaggio promosso dai sostenitori della EBCT – identificazione pre-clinica del paziente a rischio – stanno prendendo piede molto alacramente.

Nei paragrafi seguenti riassumeremo alcuni aspetti tecnici della EBCT e le indicazioni più frequenti per l'utilizzo di questa tecnica negli Stati Uniti.

La tomografia computerizzata a fascio di elettroni

Il funzionamento della EBCT differisce in modo sostanziale da quello di una tomografia assiale compute-

rizzata (TAC) correntemente in uso in numerosi istituti di cura¹⁶. La principale limitazione per applicazioni cardiache della TAC meccanica (così definita per differenziarla dalla EBCT) è la lentezza con la quale le immagini vengono raccolte. Infatti, nella tomografia assiale una sorgente di raggi X viene fatta ruotare attorno al paziente che giace sul lettino radiologico ed allo stesso tempo il corpo del paziente viene avanzato a piccoli incrementi progressivi all'interno dell'apertura circolare della TAC. La mancanza di sovrapposizione di vari punti allineati lungo il percorso di un fascio di raggi X (si pensi per esempio a tutti i tessuti che un raggio X deve attraversare nel torace prima di raggiungere il cuore), e il movimento reciproco del soggetto dell'immagine e della sorgente di radiazione, permette di ottenere immagini molto chiare delle strutture di interesse (per esempio il cervello o l'addome). La risoluzione spaziale della tomografia assiale è quindi molto elevata, ma a causa dell'inerzia meccanica delle parti rotanti attorno al torace le immagini del cuore sono offuscate per la mancanza di risoluzione temporale (in breve, la rotazione meccanica è troppo lenta al paragone del continuo movimento del cuore durante la rivoluzione cardiaca). Al contrario, la EBCT offre un'alta risoluzione temporale al prezzo di una risoluzione spaziale

leggermente minore. Nella EBCT un fascio di elettroni è proiettato contro un anello di tungsteno che giace sotto al lettino del paziente. L'impatto degli elettroni causa l'emissione di un ventaglio di raggi X che viene fatto ruotare attorno al corpo del paziente ad altissima velocità (circa un quarto della velocità della luce; Fig. 3). Poiché con questa modalità il fascio di elettroni viene emesso solo alla fine della diastole quando il movimento cardiaco è minimo, è possibile ottenere immagini del cuore di chiarezza pristina al prezzo di una dose minima di radiazione. La EBCT quindi si differenzia dalla TAC tradizionale per l'altissima velocità di acquisizione delle immagini ottenibile con una rotazione di energia (un ventaglio di raggi X) invece di una rotazione di parti meccaniche. A causa dell'alta velocità di acquisizione delle immagini questo tipo di TAC è stata popolarizzata negli Stati Uniti con il nome "ultra-fast computed tomography" (TAC ultra-rapida). L'esame con EBCT dura dai 5 ai 10 min e viene spesso eseguito con il paziente completamente vestito (eccetto oggetti di metallo). L'esame costa circa \$ 400 e, nella maggior parte dei casi, non è rimborsato dalle assicurazioni sulla salute (una prova da sforzo con treadmill costa circa \$ 300).

Dopo aver individuato la presenza di calcificazione coronarica è possibile quantificarne l'entità a mezzo di

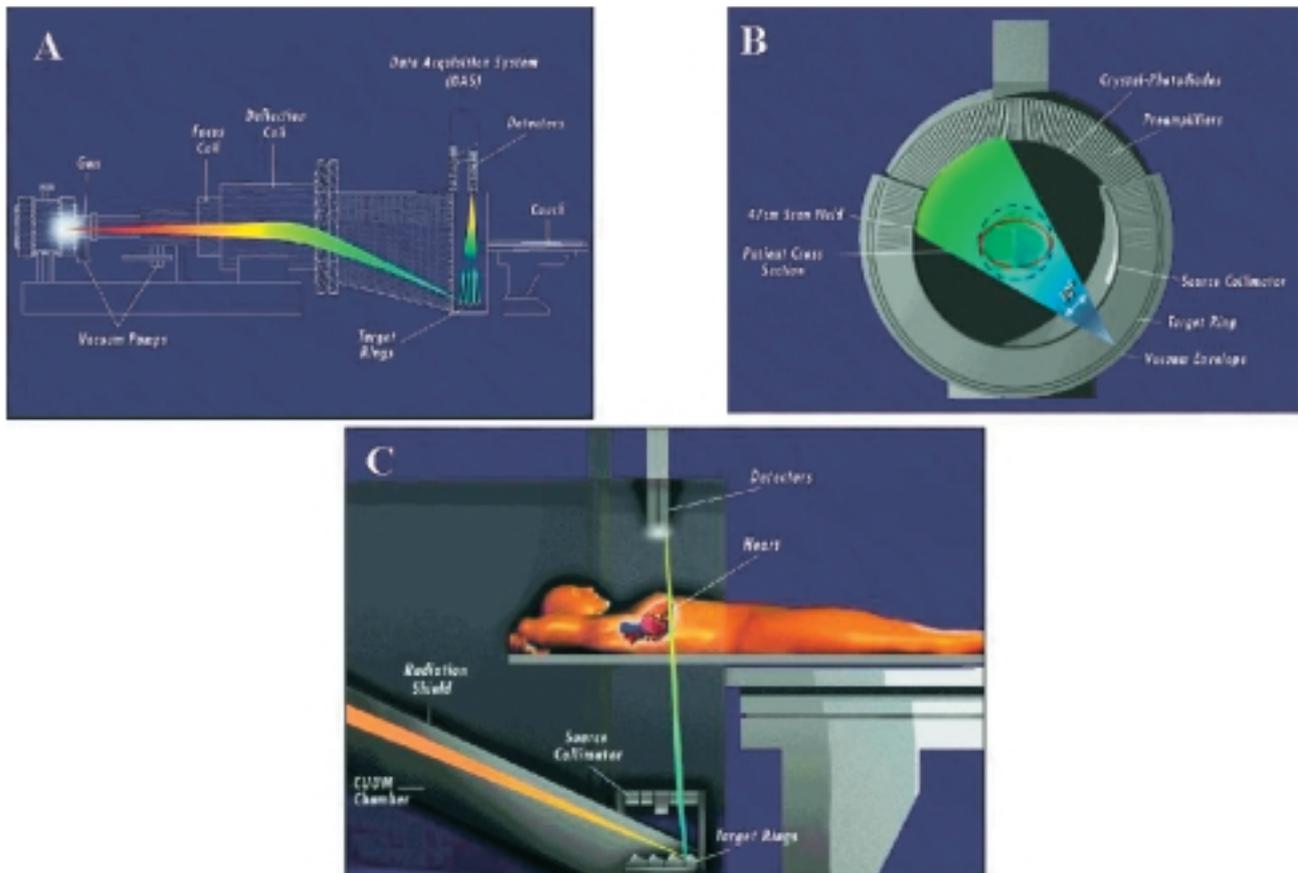


Figura 3. Configurazione della tomografia computerizzata a fascio di elettroni. Un fascio di elettroni (A) è emesso da una sorgente posizionata dietro il lettino radiologico. Il fascio viene diretto contro un anello di tungsteno e l'impatto causa l'emissione di un cuneo di raggi X (B). Il malato giace sul lettino radiologico che viene avanzato a piccoli incrementi (3 mm) nell'anello di tungsteno (C), permettendo di ottenere immagini dalla carena alla superficie diaframmatica del cuore.

programmi computerizzati che calcolano un punteggio parziale (per ogni placca) e totale (la somma di ciascun punteggio individuale). Il punteggio può essere calcolato con la tecnica di Agatston et al.¹⁷ o quella descritta da Callister et al.¹⁸. Il punteggio di Agatston è calcolato moltiplicando l'area (superficie) e la densità radiologica di una placca ed è perciò sensibile sia all'estensione della placca che all'ammontare di calcio depositato nella placca stessa. Il secondo tipo di punteggio viene calcolato non prendendo in considerazione la densità della placca ma bensì il volume della calcificazione. Questo secondo tipo di punteggio ha una riproducibilità molto superiore al punteggio di Agatston e viene quindi impiegato per studi seriati della placca calcificata (vedi sotto).

La calcificazione coronarica dimostra una stretta relazione con l'età del paziente ed è più ingente negli uomini che nelle donne. La tabella I mostra i percentili del punteggio coronarico (distribuzione del punteggio per età e sesso) in un gruppo di uomini e donne asintomatici per malattia coronarica. La calcificazione è in genere più estesa in persone di razza caucasica che in persone di razza nera ed in pazienti diabetici rispetto ai non diabetici. Sebbene esista una certa relazione tra fattori di rischio (quali ipertensione, ipercolesterolemia, ecc.) e calcificazione coronarica, la presenza di calcificazione non dovrebbe essere sospettata semplicemente sulla base del livello del fattore di rischio. Infatti, non è insolito trovare una densa calcificazione dell'albero coronarico in un paziente con colesterolemia pressoché normale (per esempio) e assenza di calcificazione in un paziente ipercolesterolemico. Questo sottolinea il fatto che la nostra conoscenza dei meccanismi che sottendo-

no lo sviluppo della malattia aterosclerotica è alquanto incompleta.

Linee guida sull'interpretazione dei risultati di uno screening fatto con EBCT sono state pubblicate da esperti in questo campo e sono riassunte nella tabella II¹⁹.

Uso della tomografia computerizzata a fascio di elettroni nella prevenzione primaria di eventi cardiovascolari

La valutazione del rischio di soffrire eventi coronarici utilizzando i parametri epidemiologici di studi quali lo studio Framingham, è basata su una stima media del rischio in una popolazione con determinate caratteristiche cliniche (diabete mellito, ipertensione arteriosa, ipercolesterolemia, ecc.)²⁰. Purtroppo, tali stime sono applicabili ad un singolo individuo solamente in modo lasso. È infatti evidente che individui considerati a basso rischio o a rischio intermedio secondo il punteggio Framingham soffrono di un'alta percentuale di eventi cardiovascolari²¹ e che le stime Framingham non sono egualmente applicabili in vari continenti²².

L'uso dello screening a mezzo EBCT è stato quindi proposto come un metodo per predire un evento cardiovascolare in soggetti che presentano malattia coronarica asintomatica come dimostrato dalla presenza di calcificazione della parete arteriosa. Ovviamente deve essere (e viene correntemente) sottoposto ad una rigorosa analisi per verificare se l'informazione ottenuta con EBCT si aggiunge quantitativamente all'informazione già nota su un individuo basandosi solamente sui fattori di rischio.

Tabella I. Tabulazione del punteggio calcico in uomini e donne prelevati dalla popolazione generale e divisi per età. I numeri in parentesi indicano quanti individui vennero sottoposti a tomografia computerizzata a fascio di elettroni in ogni gruppo per derivare queste tavole normalizzate.

Percentile	Uomini (n = 5433)						
	35-39 (n = 479)	40-44 (n = 859)	45-49 (n = 1066)	50-54 (n = 1085)	55-59 (n = 853)	60-64 (n = 613)	65-70 (n = 478)
25	0	0	0	0	3	14	28
50	0	0	3	16	41	118	151
75	2	11	44	101	187	434	569
90	21	64	176	320	502	804	1178
	Donne (n = 4295)						
	35-39 (n = 288)	40-44 (n = 589)	45-49 (n = 822)	50-54 (n = 903)	55-59 (n = 693)	60-64 (n = 515)	65-70 (n = 485)
25	0	0	0	0	0	0	0
50	0	0	0	0	0	4	24
75	0	0	0	10	33	87	123
90	4	9	23	66	140	310	362

Da Raggi¹⁶, modificata.

Tabella II. Schema semplificato per l'interpretazione dei risultati dello screening con tomografia computerizzata a fascio di elettroni.

Punteggio	Interpretazione	Raccomandazioni
0	La probabilità che ci sia aterosclerosi varia dal 2 al 5%	Nessuna raccomandazione
1-10	Coronaropatia minima	Addottare modificazioni dello stile di vita (abbandonare il fumo, diete a basso contenuto di colesterolo, ecc.). Non si raccomandano ulteriori indagini diagnostiche
11-100	Coronaropatia conclamata ma non estesa	Come sopra; se il paziente è sintomatico si raccomanda una prova da sforzo
101-400	Coronaropatia di moderata estensione (severa se rinvenuta in un paziente giovane)	Come sopra; misurazione e controllo dei livelli di colesterolo è altamente raccomandabile
> 400	Stadio molto avanzato di coronaropatia	Si raccomanda una prova da sforzo e, indipendentemente dai risultati, una modificazione molto aggressiva dei fattori di rischio

Da Rumberger et al.¹⁹, modificata.

Arad et al.^{23,24} furono gli autori di due manoscritti sul rischio di eventi cardiovascolari in un gruppo di 1173 soggetti privi di malattia coronarica ma portatori di fattori di rischio e sottoposti a screening con EBCT. La prima pubblicazione riportava i risultati di un breve follow-up (19 mesi)²³ mentre la seconda estendeva l'osservazione a 3 anni dal momento dello screening²⁴. In entrambi gli studi il rischio di eventi cardiovascolari risultava proporzionale alla quantità di calcificazione coronarica rinvenuta nella tomografia iniziale; il rischio di un evento per un soggetto con un punteggio ≥ 160 allo screening venne stimato 22 volte più alto di quello di un individuo privo di calcificazione. Questi risultati vennero però criticati dalla comunità scientifica per due ragioni principali: la maggioranza dei soggetti si era sottoposta a screening con EBCT in modo volontario (cioè senza ricevere un'indicazione di un medico per lo screening) presentando quindi un "bias" nella selezione. Secondariamente, gli eventi cardiovascolari considerati (angina instabile, rivascolarizzazione, ictus cerebrale, infarto miocardico e morte improvvisa) combinavano occorrenze "soft" (influenzabili dalla decisione di un medico) e "hard" (occorrenze sulle quali un medico non ha alcun controllo). Tra gli studi dove un evento "hard" venne considerato l'obiettivo principale dell'analisi vanno enumerati quelli di Wayhs et al.²⁵, Raggi et al.²⁶ e Wong et al.²⁷.

Wayhs et al.²⁵ condussero un'analisi sulla mortalità e l'occorrenza di un infarto miocardico acuto in 98 soggetti asintomatici ma portatori di una grande quantità di calcificazione coronarica al momento dello screening (punteggio ≥ 1000). Lo scopo principale di questo studio era di verificare se veramente la calcificazione della placca aterosclerotica indichi, come sostenuto da alcuni, che il soggetto è a basso rischio in quanto la malattia aterosclerotica è, almeno in teoria, più stabile. Se questo principio dovesse essere comprovato, soggetti

con abbondante calcificazione delle coronarie dovrebbero avere una prognosi particolarmente favorevole. I medici curanti dei 98 soggetti studiati con EBCT non effettuarono alcun tipo di intervento (prove da sforzo, ecocardiogramma, coronarografia) dopo aver ricevuto i risultati dello screening. Questo permise di condurre uno studio della storia naturale della malattia. Dopo un periodo medio di 17 ± 11 mesi (variabile da 4 a 36 mesi), 35 soggetti soffrirono un evento coronarico acuto con un'altissima frequenza annuale pari a circa il 25%. Inoltre, la maggioranza degli eventi coronarici avvennero durante i primi 28 mesi dal momento dello screening. Le conclusioni degli autori furono che il rischio connesso con il largo ammontare di calcificazione coronarica è altissimo. Infatti, il rischio è circa 3 volte più elevato di quello di un paziente con sintomi anginosi e anomalie gravi durante una prova da sforzo. Esistono almeno due ragioni logiche per giustificare tali risultati: la prima è che una calcificazione estensiva delle arterie coronarie indica la presenza di placca aterosclerotica disseminata nell'albero arterioso con siti a rischio di frattura e trombosi e siti più stabili. La seconda è che un punteggio ≥ 1000 è probabilmente associato a stenosi severa delle coronarie anche in assenza di sintomi. Poiché nessun test fu condotto sui 98 pazienti inclusi nello studio, quest'ultima supposizione rimane completamente teorica.

In uno studio recente, Raggi et al.²⁶ analizzarono un altro punto molto importante: è possibile dimostrare che lo screening per la calcificazione coronarica fornisce informazioni che estendono la cognizione sulla prognosi di un individuo portatore di fattori di rischio? I ricercatori seguirono un gruppo di 676 soggetti con fattori di rischio ma senza malattia coronarica conclamata. Al contrario del gruppo studiato da Arad et al.^{23,24} questi pazienti avevano ricevuto un'indicazione per lo screening con EBCT dal medico curante. Dopo un pe-

riodo di circa 3 anni, 30 pazienti vennero ricoverati con un infarto miocardico acuto o morirono di morte improvvisa. Con un'analisi dell'area sotto la curva (paragonando fattori di rischio presi isolatamente o fattori di rischio associati alla presenza di calcificazione delle coronarie), fu possibile dimostrare che il punteggio ottenuto con la EBCT dà all'operatore medico un'informazione prognostica addizionale rispetto a quella data dalla conoscenza dei fattori di rischio (Fig. 4). Questa conclusione non dovrebbe essere del tutto sorprendente, in quanto la presenza di calcificazione coronarica stabilisce in modo definitivo la diagnosi di aterosclerosi, mentre un fattore di rischio attribuisce al paziente un rischio di malattia coronarica senza necessariamente indurla. È quindi ovvio che il rischio più alto di soffrire delle complicanze (infarto miocardico o morte cardiaca), dovute ad una condizione (aterosclerosi), sia secondario alla presenza della condizione stessa piuttosto che al rischio di sviluppare tale condizione. Inoltre, dovrebbe essere intuitivamente ovvio che un paziente che soffre di ipertensione arteriosa in assenza di aterosclerosi abbia un rischio minore di infarto miocardico di un paziente con ipertensione ed aterosclerosi sebbene in forma asintomatica (dimostrata dalla presenza di calcificazione coronarica).

Infine, Wong et al.²⁷ esaminarono 926 soggetti con fattori di rischio coronarici in assenza di sintomi e segni di malattia aterosclerotica. Il follow-up fu di circa 3.3 anni dopo la EBCT iniziale. Per analizzare i risultati, i pazienti vennero divisi in quattro gruppi a secondo del punteggio iniziale: i soggetti nei due quarti superiori del punteggio di calcio dimostrarono un rischio di eventi coronarici 4.5 e 8.8 volte rispettivamente superiore ad individui classificati nel quarto inferiore. Anche questo studio, quindi, confermò il significato prognostico negativo apportato dalla presenza di calcificazione coronarica.

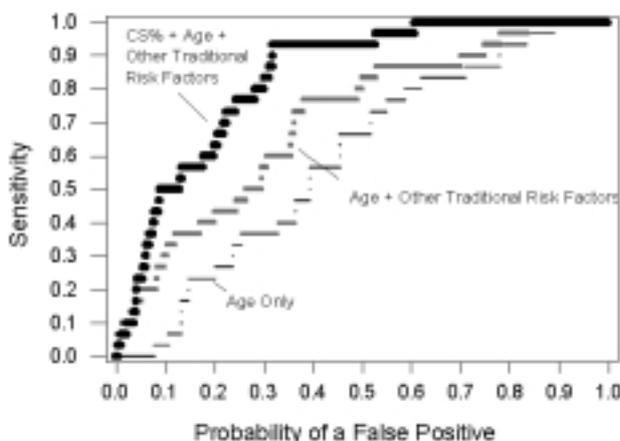


Figura 4. Le tre curve in questa figura indicano che la capacità di anticipare un evento coronarico in un soggetto a rischio cresce quando alla semplice età del malato vengono aggiunti fattori di rischio (la presenza di diabete, ipertensione arteriosa, ecc.). Ciononostante, la presenza di calcificazione coronarica aggiunge ulteriore potere prognostico a quanto è già noto basandosi solamente sui fattori di rischio. CS = punteggio calcio.

È importante notare che in tutti gli studi citati, l'assenza di calcificazione coronarica al momento dello screening con EBCT indicò un rischio estremamente basso di eventi coronarici (< 0.5% per anno). L'opinione corrente è quindi che l'assenza di calcificazione indichi una probabilità di eventi coronarici molto bassa anche in presenza di fattori di rischio, e che la presenza di calcificazione delle coronarie rappresenti un forte indice di rischio per eventi coronarici acuti²⁰. Alcuni prominenti esponenti della cardiologia preventiva statunitense hanno perciò suggerito di includere una misurazione dell'estensione della placca aterosclerotica nella valutazione di un individuo considerato a rischio intermedio sulla base della presenza di fattori di rischio²¹. La presenza di aterosclerosi pre-clinica aumenta il rischio in un individuo e richiede un'intensificazione degli sforzi preventivi, mentre l'assenza di placca riduce notevolmente il rischio di eventi dai 3 ai 5 anni successivi allo screening²¹. Questo approccio permette dunque di modificare l'intensità della terapia offerta al paziente sulla base del rischio individuale.

Tomografia computerizzata a fascio di elettroni per la valutazione dell'efficacia della terapia medica per l'aterosclerosi

Un altro uso molto attraente e potenzialmente di grande utilità per la medicina preventiva è l'utilizzo della EBCT per seguire l'evoluzione della malattia aterosclerotica nel tempo. Numerosi studi completati con metodiche angiografiche invasive hanno chiaramente dimostrato che è possibile indurre regressione della stenosi del lume coronarico con terapie aggressive per l'iperlipidemia²⁸⁻³⁰. Il dato di più grande interesse derivante da tali studi è stata la dimostrazione che anche una regressione minima della stenosi del lume induce una drammatica riduzione dell'incidenza di eventi cardiovascolari (nel trial noto come FATS una riduzione media della stenosi coronarica del 2.8% dopo 4 anni di follow-up comportò una riduzione del 73% degli eventi cardiovascolari)²⁸. Questo dato suggerisce dunque che l'intervento di principale importanza è la stabilizzazione della placca piuttosto che la riduzione dell'entità della stenosi in quanto la riduzione della stenosi era stata troppo piccola per giustificare tali risultati. Ovviamente, l'effetto antiaterosclerotico di varie terapie non può essere misurato in una larga fascia della popolazione con metodiche invasive come l'angiografia²⁸⁻³⁰ e l'ecografia intracoronarica³¹ sebbene questi strumenti siano estremamente accurati. Per questa ragione, metodiche non invasive come la EBCT hanno recentemente suscitato grande interesse come modalità per misurare la progressione della malattia aterosclerotica. Poiché la calcificazione della placca appare essere un processo metabolico attivo, è concepibile che esista anche un processo attivo di decalcificazione. Di nota, la forma ossidata della lipoproteina a bassa densità (LDL) indu-

ce calcificazione in cellule muscolari lisce e decalcificazione in osteoblasti in coltura^{32,33}. Inoltre, esperimenti condotti sulla scimmia rhesus hanno dimostrato che placche calcificate, indotte con diete ad alto contenuto di colesterolo, possono essere parzialmente decalcificate se l'animale viene trattato con statine³⁴. Infine, poiché la deposizione di calcio accompagna la deposizione di materiale aterosclerotico nella parete arteriosa, il rallentamento o la reversione del processo di calcificazione potrebbe indicare in via indiretta l'arresto della progressione della malattia aterosclerotica.

In un'esperienza preliminare condotta su 149 individui senza evidenza di malattia coronarica conclamata ma con presenza di calcificazione delle arterie coronarie, Callister et al.³⁵ riportarono gli effetti di una terapia basata su statine. L'efficacia della terapia venne valutata in base all'evoluzione del punteggio coronarico misurato su studi seriati condotti con EBCT durante 1 anno di terapia. Un terzo dei soggetti non venne trattato con statine e la progressione media del punteggio coronarico fu del 52% per anno. Un terzo dei soggetti fu trattato con statine ma il colesterolo LDL rimase in media > 120 mg/dl e la progressione media del punteggio coronarico fu pari al 25% per anno. Al contrario, i pazienti trattati con statine che ottennero una riduzione del colesterolo LDL sotto i 120 mg/dl dimostrarono una riduzione media del punteggio di circa il 7% per anno (Fig. 5). La differenza di progressione tra i tre gruppi di terapia risultò altamente statisticamente significativa ($p < 0.0001$). In uno studio di 299 pazienti portatori di vari fattori di ri-

schio ma senza coronaropatia manifesta, Budoff et al.³⁶ dimostrarono un incremento medio del punteggio pari al 39% per anno in pazienti non trattati con statine ed un incremento del 15% in coloro che vennero trattati ($p < 0.001$ in contrasto con i pazienti non trattati).

Al contrario delle due osservazioni riportate sopra, Achenbach et al.³⁷ condussero uno studio prospettico con la metodica EBCT. Sessantasei pazienti con calcificazione delle arterie coronarie non ricevettero trattamento con statine per 1 anno dopo lo screening con EBCT ma vennero trattati con cerivastatina (0.3 mg/die) l'anno successivo. In questo studio ogni paziente fu sottoposto a tre studi con EBCT: lo studio iniziale, lo studio al termine di 1 anno senza statine, e lo studio finale dopo 1 anno di trattamento. La progressione media del punteggio durante il periodo di trattamento (8.8%) fu significativamente inferiore a quella notata durante il periodo senza statine (25%, $p < 0.0001$). In 37 pazienti che mantennero un livello medio di colesterolo LDL < 100 mg/dl durante il periodo di terapia con cerivastatina, il punteggio dimostrò una leggera regressione (-3.4%). Questo studio prospettico ha dunque confermato che la EBCT può essere utilizzata per lo studio seriato della placca aterosclerotica e che l'effetto di una terapia instaurata per ridurre la progressione della placca può essere misurato con precisione ed in maniera non invasiva. Nonostante questi incoraggianti risultati, un'ulteriore ricerca è necessaria per dimostrare che il rallentamento della progressione della calcificazione coronarica evidenziato con la EBCT causi una sostan-

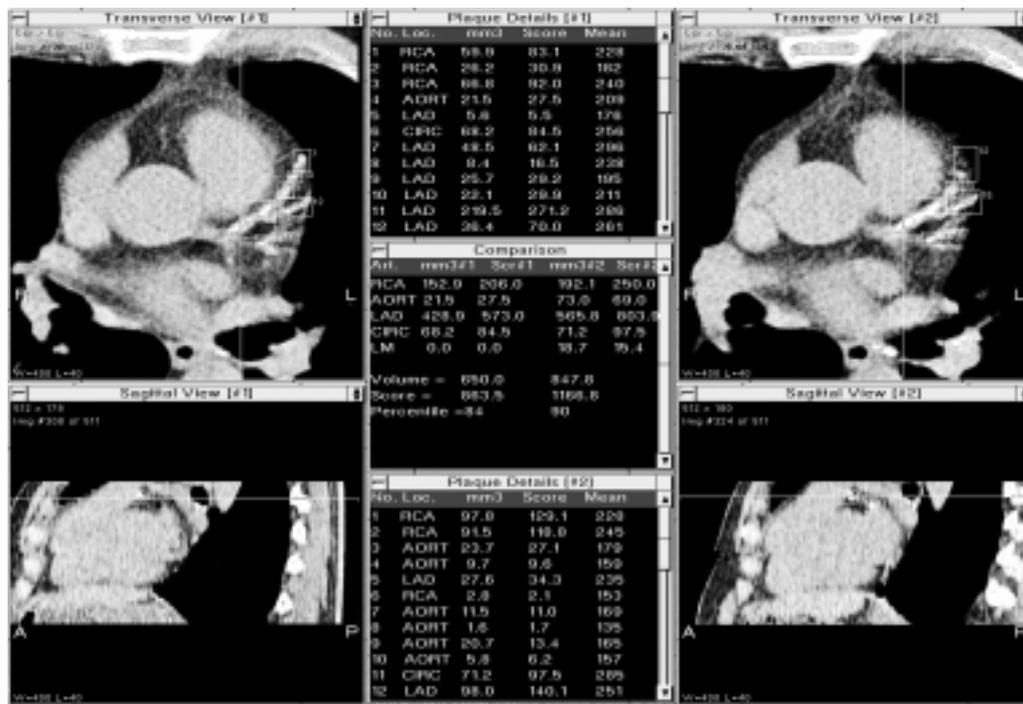


Figura 5. L'immagine nel pannello in alto a destra venne ottenuta 1 anno dopo lo screening iniziale presentato nel pannello in alto a sinistra. In questo paziente, che rifiutò di assumere statine, il punteggio coronarico crebbe da 863 a 1166 (pannello centrale). AORT = aorta; CIRC = arteria circonflessa; LAD = arteria discendente anteriore sinistra; LM = tronco comune; RCA = arteria coronaria destra.

ziale riduzione del rischio di eventi cardiovascolari a lungo termine. Alcuni dati preliminari indicano che un rallentamento della progressione sia indice di una prognosi favorevole³⁸, ma la risposta definitiva dovrà venire da studi in doppio cieco e randomizzati.

Angiografia non invasiva con tomografia computerizzata a fascio di elettroni

Grazie all'altissima velocità di acquisizione delle immagini con la EBCT è possibile ottenere immagini angiografiche delle arterie coronarie con l'iniezione di mezzo di contrasto iodato in una vena periferica (ante-cubitale o femorale). Il bolo del mezzo di contrasto viene infuso ad una velocità di circa 4 o 5 ml/s per un totale di circa 120-150 ml di contrasto per studio angiografico. Le immagini vengono quindi ricostruite con varie modalità bidimensionali e tridimensionali con risultati di alta qualità nel 75-80% dei casi e con risultati di scarsa qualità nei rimanenti casi. La figura 6 mostra rispettivamente un esempio di coronarografia normale delle branche coronariche sinistre ed una stenosi severa della porzione prossimale della coronaria discendente anteriore. Numerose pubblicazioni, sull'uso dell'angiografia non invasiva con EBCT, hanno dimostrato finora che la sensibilità di questa metodologia si aggira intorno all'85% e la specificità intorno al 90% per la diagnosi di ostruzione dei due terzi prossimali delle arterie coronarie³⁹⁻⁴³. Al momento attuale l'angiografia non invasiva con EBCT è riservata a pazienti che necessitano un'angiografia invasiva ma rifiutano di sottoporvisi, pazienti già sottoposti ad interventi (bypass o angioplastica) con sintomi ricorrenti di natura atipica o pazienti con una sospetta anomalia coronarica congenita. Ulteriori miglioramenti della tecnica (miglioramento della risoluzione spaziale e temporale) saranno necessari prima che i risultati dell'an-

giografia non invasiva con EBCT possano essere definitivamente accettati come sostitutivi della tradizionale angiografia invasiva.

Conclusioni

Lo screening per la presenza di calcificazione delle arterie coronarie sta emergendo come un metodo di grande utilità per migliorare l'abilità del medico di valutare il rischio cardiovascolare di un individuo al di là della presenza di fattori di rischio noti. L'uso della tecnologia EBCT è più appropriato in soggetti a rischio intermedio dove la presenza di aterosclerosi indica una necessità di intensificare gli sforzi preventivi mentre l'assenza di tale condizione – o la presenza di un ammontare molto ridotto di calcificazione – riduce il livello di rischio cardiovascolare per l'individuo sotto esame. L'uso di questa tecnologia per uno screening coronarico routinario ed indiscriminato di individui asintomatici e a basso rischio – od anche a rischio molto elevato – è sconsigliato dall'American College of Cardiology/American Heart Association¹⁵ e da società scientifiche che si occupano principalmente di imaging della placca aterosclerotica⁴⁴. Infatti, questo approccio sarebbe troppo costoso e di utilità alquanto limitata. Le stesse associazioni però suggeriscono che questa tecnica ha una grande utilità nell'individuo a medio rischio e, ovviamente, come strumento di ricerca sull'aterosclerosi. Il monitoraggio dell'efficacia della terapia antiaterosclerotica costituisce un altro uso appropriato e sicuramente in espansione di questa modalità ad immagini. L'identificazione di calcificazione dei graft venosi nel bypass coronarico, delle carotidi o delle arterie femorali non è stata ancora analizzata come metodica per lo studio della patologia aterosclerotica in questi vasi. Al contrario, la EBCT si è rivelata uno strumento utile per lo studio eziologico della cardiomiopatia per

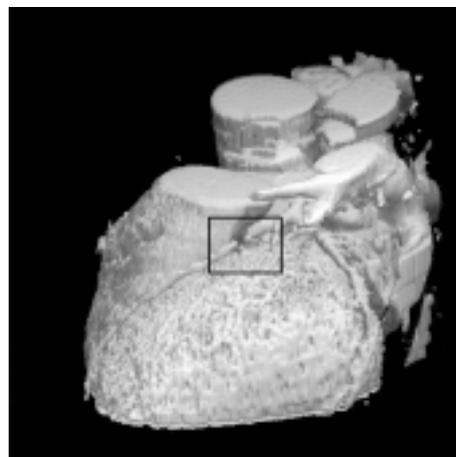
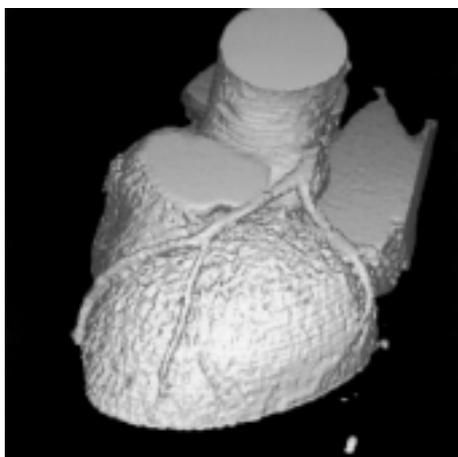


Figura 6. Angiografia non invasiva con tomografia computerizzata a fascio di elettroni: a sinistra la figura mostra una coronarografia normale delle branche coronariche sinistre mentre la figura a destra mostra una stenosi severa della porzione prossimale della coronaria discendente anteriore (all'interno del rettangolo nero). Per gentile concessione del Dr. Stephan Achenbach.

una rapida differenziazione tra eziologia ischemica e non ischemica^{45,46}.

Al momento attuale la ricerca continua lungo i seguenti percorsi: 1) verifica che la calcificazione coronarica fornisca dati prognostici di valore incrementale rispetto a fattori di rischio tradizionali; 2) verifica che regressione o non progressione della calcificazione coronarica comporti una riduzione del rischio cardiovascolare; 3) miglioramento delle tecniche angiografiche non invasive per ottenere immagini paragonabili all'angiografia invasiva. Negli Stati Uniti è in corso uno studio sponsorizzato dal centro nazionale per le ricerche (National Institute of Health) su un gruppo di 7000 individui non pre-selezionati e scelti dalla popolazione generale. I soggetti dello studio Multi Ethnic Study of Atherosclerosis vengono sottoposti a controlli medici periodici che includono vari esami con metodiche imaging per l'aterosclerosi (EBCT, ultrasonografia carotidea per la misurazione dello spessore della parete arteriosa, risonanza magnetica dell'aorta, ecc.) e sono seguiti per circa 7 anni dal momento dell'arruolamento. I risultati di questo studio dovrebbero fare luce sulla validità clinica dell'informazione raccolta con le tecniche utilizzate per lo studio. La EBCT è correntemente in uso negli Stati Uniti in circa 100 centri ma numerosi altri centri hanno aperto o stanno aprendo i battenti facendo uso di nuove tecnologie tomografiche a spirale a sezione multipla^{47,48}.

Sebbene alcune domande attendono ancora una risposta definitiva, la EBCT ha già cominciato a presentare una nuova sfida per lo specialista cardiovascolare: la necessità di spostare l'attenzione dal lume alla parete dell'arteria coronaria. In fondo, è nella parete arteriosa che i processi che preludono ad eventi cardiovascolari prendono luogo ed è a questo livello che dovremo lavorare nel futuro per cercare di modificare la storia naturale della malattia cardiovascolare.

Riassunto

La malattia coronarica ha una prevalenza molto elevata nei paesi occidentali dove costituisce la principale causa di morte per entrambi i sessi. Negli Stati Uniti più di 7 milioni di persone ne sono affette e circa 500 000 decessi sono imputabili annualmente a questa condizione. Spesso l'evento che annuncia la presenza di aterosclerosi coronarica fino ad allora silente è un infarto miocardico acuto o la morte improvvisa, ed il costo sia in termini di vite umane che finanziari per la società è imponente. Nonostante l'enfasi posta recentemente dai colleghi professionali statunitensi sulla prevenzione dell'aterosclerosi, gli eventi coronarici continuano a presentarsi anche in assenza di fattori di rischio noti e modificabili. Infatti, tali fattori giustificano solamente il 60 o il 70% del rischio di un individuo. Molti ricercatori hanno quindi sviluppato un profondo interesse nell'utilizzo di metodiche non inva-

sive per la visualizzazione della placca aterosclerotica o dei suoi componenti, nell'ottica di un approccio primario ed aggressivo verso la malattia aterosclerotica. Una di tali metodiche, la tomografia computerizzata a fascio di elettroni, è utilizzata per l'identificazione della calcificazione della parete coronarica che costituisce un eccellente indicatore della presenza di aterosclerosi anche nella fase pre-clinica. Una notevole quantità di informazione scientifica è stata raccolta negli ultimi 15 anni di ricerca su questa metodica come viene riassunto nel presente articolo.

Parole chiave: Aterosclerosi; Calcio; Malattia delle arterie coronarie; Tomografia computerizzata.

Bibliografia

1. Ambrose JA, Tannenbaum MA, Alexopoulos D, et al. Angiographic progression of coronary artery disease and the development of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1988; 12: 56-62.
2. Davies MJ, Thomas AC. Plaque fissuring - the cause of acute myocardial infarction, sudden ischaemic death, and crescendo angina. *Br Heart J* 1985; 53: 363-73.
3. Glagov S, Weisenberg E, Zarins CK, Stankunavicius R, Kolletis GJ. Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med* 1987; 316: 1371-5.
4. Canfield AE, Doherty MJ, Wood AC, et al. Role of pericytes in vascular calcification: a review. *Z Kardiol* 2000; 89 (Suppl 2): 20-7.
5. Takemoto M, Yokote K, Yamazaki M, et al. Enhanced expression of osteopontin by high glucose in cultured rat aortic smooth muscle cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1999; 258: 722-6.
6. Bostrom KI. Cell differentiation in vascular calcification. *Z Kardiol* 2000; 89 (Suppl 2): 69-74.
7. Rumberger JA, Simons DB, Fitzpatrick LA, Sheedy PF, Schwartz RS. Coronary artery calcium area by electron-beam computed tomography and coronary atherosclerotic plaque area. A histopathological correlative study. *Circulation* 1995; 92: 2157-62.
8. Sangiorgi G, Rumberger JA, Severson A, et al. Arterial calcification and not lumen stenosis is highly correlated with atherosclerotic plaque burden in humans: a histologic study of 723 coronary artery segments using nondecalcifying methodology. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 126-33.
9. Haberl R, Becker A, Leber A, et al. Correlation of coronary calcification and angiographically documented stenoses in patients with suspected coronary artery disease: results of 1764 patients. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 451-7.
10. Rumberger JA, Sheedy PF, Breen JF, Schwartz RS. Electron beam computed tomography calcium score cutpoints and severity of associated angiographic lumen stenosis. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29: 1542-8.
11. He ZX, Hedrick TD, Pratt CM, et al. Severity of coronary artery calcification by electron beam computed tomography predicts silent myocardial ischemia. *Circulation* 2000; 101: 244-51.
12. Kajinami K, Seki H, Takekoshi N, Mabuchi H. Coronary calcification and coronary atherosclerosis: site by site comparative morphologic study of electron beam computed tomography and coronary angiography. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29: 1549-56.
13. Schmermund A, Baumgart D, Gorge G, et al. Coronary

- artery calcium in acute coronary syndromes: a comparative study of electron-beam computed tomography, coronary angiography, and intracoronary ultrasound in survivors of acute myocardial infarction and unstable angina. *Circulation* 1997; 96: 1461-9.
14. Baumgart D, Schmermund A, Goerge G, et al. Comparison of electron beam computed tomography with intracoronary ultrasound and coronary angiography for detection of coronary atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 57-64.
 15. O'Rourke RA, Brundage BH, Froelicher VF, et al. American College of Cardiology/American Heart Association Expert Consensus Document on electron-beam computed tomography for the diagnosis and prognosis of coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 326-40.
 16. Raggi P. Coronary artery imaging using electron beam tomography. In: Lanzer P, Topol E, eds. *Panvascular Medicine*. Berlin, Heidelberg: Springer Verlag, 2002: 496-512.
 17. Agatston AS, Janowitz WR, Hildner FJ, Zusmer NR, Viamonte M Jr, Detrano R. Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. *J Am Coll Cardiol* 1990; 15: 827-32.
 18. Callister TQ, Cooil B, Raya S, Lippolis NJ, Russo DJ, Raggi P. Coronary artery disease: improved reproducibility of calcium scoring with an electron-beam CT volumetric method. *Radiology* 1998; 208: 807-14.
 19. Rumberger JA, Brundage BH, Rader DJ, Kondos G. Electron beam computed tomographic coronary calcium scanning: a review and guidelines for use in asymptomatic persons. *Mayo Clin Proc* 1999; 74: 243-52.
 20. Abbott RD, McGee D. The probability of developing certain cardiovascular disease in eight years at specified values of some characteristics. The Framingham Study: an epidemiological investigation of cardiovascular disease. Washington, DC: US Department of Health, Education and Welfare, 1987, Section 37, Publication NIH 87-2284.
 21. Greenland P, Smith SC Jr, Grundy SM. Improving coronary heart disease risk assessment in asymptomatic people. Role of traditional risk factors and noninvasive cardiovascular tests. *Circulation* 2001; 104: 1863-7.
 22. Menotti A, Puddu E, Lanti M. Comparison of the Framingham risk function-based coronary chart with risk function from an Italian population study. *Eur Heart J* 2000; 21: 365-70.
 23. Arad Y, Spadaro LA, Goodman K, et al. Predictive value of electron beam computed tomography of the coronary arteries: 19-month follow-up of 1173 asymptomatic subjects. *Circulation* 1996; 93: 1951-3.
 24. Arad Y, Sparado LA, Goodman K, Newstein D, Guerci AD. Prediction of coronary events with electron beam computed tomography. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 1253-60.
 25. Wayhs R, Zelinger A, Raggi P. High coronary artery calcium scores pose an extremely elevated risk for hard events. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 225-30.
 26. Raggi P, Cooil B, Callister TQ. Use of electron beam tomography data to develop models for prediction of hard coronary events. *Am Heart J* 2001; 141: 375-82.
 27. Wong ND, Hsu JC, Detrano RC, Diamond G, Eisenberg H, Gardin JM. Coronary artery calcium evaluation by electron beam computed tomography and its relation to new cardiovascular events. *Am J Cardiol* 2000; 86: 495-8.
 28. Brown BG, Hillger L, Zhao XQ, Poulin D, Albers JJ. Types of change in coronary stenosis severity and their relative importance in overall progression and regression of coronary disease. Observations from the FATS Trial. *Familial Atherosclerosis Treatment Study*. *Ann NY Acad Sci* 1995; 748: 407-17.
 29. Jukema JW, Bruschke AVG, van Boven AJ, et al. Effects of lipid lowering by pravastatin on progression and regression of coronary artery disease in symptomatic men with normal to moderately elevated serum cholesterol levels. The Regression Growth Evaluation Statin Study (REGRESS). *Circulation* 1995; 91: 2528-40.
 30. Waters D, Higginson L, Gladstone P, et al. Effects of monotherapy with an HMG-CoA reductase inhibitor on the progression of coronary atherosclerosis as assessed by serial quantitative arteriography. The Canadian Coronary Atherosclerosis Intervention Trial. *Circulation* 1994; 89: 959-68.
 31. Schartl M, Bocksch W, Koschky DH, et al. Use of intravascular ultrasound to compare effects of different strategies of lipid-lowering therapy on plaque volume and composition in patients with coronary artery disease. *Circulation* 2001; 104: 387-92.
 32. Parhami F, Morrow AD, Balucan J, et al. Lipid oxidation products have opposite effects on calcifying vascular cell and bone cell differentiation. A possible explanation for the paradox of arterial calcification in osteoporotic patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17: 680-7.
 33. Tintut Y, Parhami F, Tsingotjidou A, Tetradis S, Territo M, Demer LL. 8-Isoprostaglandin E2 enhances receptor-activated NFkappa B ligand (RANKL)-dependent osteoclastic potential of marrow hematopoietic precursors via the cAMP pathway. *J Biol Chem* 2002; 277: 14221-6.
 34. Williams JK, Sukhova GK, Herrington DM, Libby P. Pravastatin has cholesterol-lowering independent effects on the artery wall of atherosclerotic monkeys. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 684-91.
 35. Callister TQ, Raggi P, Cooil B, Lippolis NJ, Russo DJ. Effect of HMG-CoA reductase inhibitors on coronary artery disease as assessed by electron-beam computed tomography. *N Engl J Med* 1998; 339: 1972-8.
 36. Budoff MJ, Lane KL, Bakhsheshi H, et al. Rates of progression of coronary calcium by electron beam tomography. *Am J Cardiol* 2000; 86: 8-11.
 37. Achenbach S, Ropers D, Karsten P, et al. Influence of lipid-lowering therapy on the progression of coronary artery calcification. A prospective evaluation. *Circulation* 2002; 106: 1077-82.
 38. Raggi P, Callister TQ, Lippolis NJ, Russo DJ. Cardiac events in patients with progression of coronary calcification on electron beam computed tomography. (abstr) *Radiology* 1999; 213: 351.
 39. Budoff MJ, Oudiz RJ, Zalace CP, et al. Intravenous three-dimensional coronary angiography using contrast enhanced electron beam computed tomography. *Am J Cardiol* 1999; 83: 840-5.
 40. Achenbach S, Moshage W, Ropers D, Bachmann K. Curved multiplanar reconstructions for the evaluation of contrast-enhanced electron beam CT of the coronary arteries. *AJR Am J Roentgenol* 1998; 170: 895-9.
 41. 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.
 42. Rensing BJ, Bongaerts A, van Geuns RJ, van Ooijen P, Oudkerk M, de Feyter PJ. Intravenous coronary angiography by electron beam computed tomography. A clinical evaluation. *Circulation* 1998; 98: 2509-12.
 43. Schmermund A, Rensing BJ, Sheedy PF, Bell MR, Rumberger JA. Intravenous electron-beam computed tomographic coronary angiography for segmental analysis of coronary artery stenoses. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 1547-54.
 44. Hecht H. Practice guidelines for electron beam tomography: a report of the Society of Atherosclerosis Imaging. *Am J Cardiol* 2000; 86: 705-6.

45. Le T, Ko JY, Kim HT, Akinwale P, Budoff MJ. Comparison of echocardiography and electron beam tomography in differentiating the etiology of heart failure. *Clin Cardiol* 2000; 23: 417-20.
46. Budoff MJ, Shavelle DM, Lamont DH, et al. Usefulness of electron beam computed tomography scanning for distinguishing ischemic from nonischemic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 1173-8.
47. Becker CR, Kleffel T, Crispin A, et al. Coronary artery calcium measurement: agreement of multirow detector and electron beam CT. *AJR Am J Roentgenol* 2001; 176: 1295-8.
48. Kopp AF, Ohnesorge B, Becker C, et al. Reproducibility and accuracy of coronary calcium measurements with multi-detector row versus electron-beam CT. *Radiology* 2002; 225: 113-9.