

DISSEZIONE AORTICA: TRA INTUITO E MARKER DIAGNOSTICI

*A. Zizza[°]#, F. Sabino#, E. Bossone[°], M. R. Galdi#, E. Gianicolo#,
S. Lagravinese#, I. Longo#, E. Sbenaglia[°]#, A. Distante^{°*}#*

[°]Istituto di Fisiologia Clinica del Consiglio Nazionale delle Ricerche, Lecce.

#Istituto Scientifico Biomedico Euro Mediterraneo, Brindisi.

*Dipartimento Cardio Toracico e Vascolare, Università degli Studi di Pisa.

Introduzione

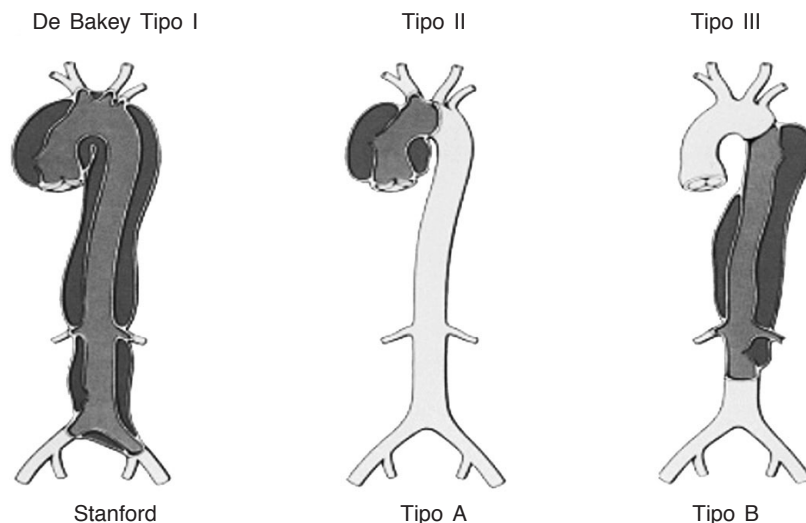
La dissezione aortica (DA) è caratterizzata dalla separazione degli strati all'interno della parete aortica, con immediato afflusso di sangue nello spazio medio-intimale.

La classificazione di Stanford della DA ¹ distingue tra il tipo A e quello B (Fig. 1). La dissecazione aortica acuta di tipo A coinvolge l'aorta ascendente, mentre quella di tipo B non la coinvolge. La classificazione di De Bakey suddivide ulteriormente in tipo I, II e III, secondo cui il tipo I coinvolge l'intera aorta, il II è localizzata esclusivamente a livello dell'ascendente ed il tipo III esclude l'aorta ascendente e l'arco.

La dissezione può propagarsi sia a monte che a valle del sito di entrata ², causando quadri clinici che possono simulare una grande varietà di condizioni fisiopatologiche come ischemia miocardica, scompenso cardiaco, disturbi neurologici, ischemia addominale, insufficienza vascolare periferica, solo per citare i più frequenti. I segni clinici più frequenti della DA possono includere dolore al torace di natura lacerante, ectasia del mediastino e del bulbo aortico, pressione arteriosa differente fra arto ed arto, ischemia agli arti, presenza di soffio aortico da rigurgito. In casi rari, tale emergenza può esistere pur in assenza di chiari segni clinici, tali da farne sospettare l'esistenza.

Sospettata la DA, il tempo impiegato a prendere una decisione è determinante cruciale per migliorare la sopravvivenza del paziente, essendo la mortalità ospedaliera di circa il 27%, con la maggior parte dei decessi occorrenti subito dopo la prima manifestazione dei sintomi. I pazienti non trattati, infatti, possono morire con un ritmo infernale: 1% all'ora ³.

Pertanto, la diagnosi di DA è da fare rapidamente, accuratamente e già nelle prime ore dell'insorgenza dei sintomi, in modo da ridurre le complicanze e scegliere il trattamento ottimale (controllo medico e/o intervento chirurgico).



De Bakey

Tipo I Origina a livello dell'aorta ascendente, si propaga per lo meno verso l'arco aortico e spesso si estende distalmente.

Tipo II Origina ed è confinata a livello dell'aorta ascendente.

Tipo III Origina a livello dell'aorta discendente e si estende distalmente verso il basso dell'aorta o, raramente, in maniera retrograda verso l'arco aortico e l'aorta ascendente.

Stanford

Tipo A Tutte le dissezioni coinvolgenti l'aorta ascendente, indifferentemente dal sito di origine.

Tipo B Tutte le dissezioni che non coinvolgono l'aorta ascendente.

Fig. 1. Classificazione della Dissezione Aortica secondo Stanford e De Bakey.

Al giorno d'oggi, in via teorica, dato il rapido evolversi delle tecniche di imaging tra cui l'ecocardiografia transesofagea (TEE o ETE), la risonanza Magnetica (RM) e la tomografia computerizzata multistrato (TCM), la DA può essere diagnosticata rapidamente, con alte sensibilità e specificità ed in modo non invasivo⁴⁻⁸ (Tab. I).

La scelta della tecnica dipende dalla disponibilità di una tecnologia rispetto ad un'altra nell'ospedale e nel Dipartimento di Emergenza coinvolti. Attualmente, per la valutazione iniziale si utilizza più frequentemente la TC multistrato, nonostante che l'ETE sia precisa e facilmente applicabile al letto del malato e la stessa RM offra una più alta sensibilità e specificità⁸.

Tuttavia, nel caso della DA, il ritardo temporale e la dimestichezza dei medici con le differenti tecniche di imaging variano fortemente da centro a centro.

Fino ad oggi i test diagnostici di laboratorio hanno giocato solo un ruolo marginale, in primo luogo perché non ne esistono di specifici, in secondo luogo perché vengono richiesti quelli tradizionali solo al fine di escludere altre malattie o complicanze.

Attualmente, si sta tentando di migliorare la diagnosi di DA sviluppando

Tabella I - Varie tecniche di Imaging a confronto nella DA.

Variabili cliniche	ETT/ETE	TC	RM	Angio	IVUS
Sensibilità	++	++	+++	++	+++
Specificità	+++	++	+++	++	+++
Classificazione	+++	++	++	+	++
Localizzaz. sito rottura (entrata)	+++	-	++	+	+
Insufficienza aortica	+++	-	++	++	-
Versamento pericardico	+++	++	++	-	-
Ematoma mediastinico	++	+++	+++	-	+
Coinvolgimento vasi laterali	+	++	++	+++	+++
Coinvolgimento coronarie	++	-	+	+++	++
Studi di follow-up	++	++	+++	-	-
Accettabilità da parte del paziente	+	++	+	-	-

ETT/ETE=ecocardiografia trans-toracica/ecocardiografia trans-esofagea; TC=tomografia computerizzata; RM=risonanza magnetica; Angio=angiografia; IVUS=ultrasonografia intraventricolare; +++=Ottimo; ++=Buono; +=Sufficiente; -=Insufficiente.

dei modelli predittivi basati su una serie di variabili cliniche e introducendo nuovi marcatori biochimici circolanti nel sangue periferico che possono funzionare da strumenti di screening diagnostico⁹.

In particolare, se finalizzata ad identificare uno o più marcatori della DA, la biochimica clinica potrebbe funzionare da faro ubiquitario di direzione verso le altre tecniche diagnostiche disponibili, per arrivare in tempi rapidi al riconoscimento certo della condizione fisiopatologica di base.

Visto l'interesse per i marcatori biochimici della DA (Tab. II), quali potenziali test diagnostici rapidi e accurati in ambito clinico, in questo articolo si pone l'attenzione su quelli recentemente proposti.

Tabella II - Biomarker della DA.

Catena pesante miosina (SM-MHC)
Metalloproteinasi della matrice (MMPs)
D-dimero
Elastina

Miosina

Insieme all'actina, la miosina è uno dei componenti dell'apparato contrattile muscolare ed è una delle proteine presenti in abbondanza all'interno dei muscoli. La catena pesante della miosina è una forma proteica specifica, cioè un'isoforma, che può essere differenziata biochimicamente dalle altre isoforme della muscolatura cardiaca e della muscolatura scheletrica^{10,11}.

Pertanto, un test di rilevazione della catena pesante della miosina potrebbe avere grande rilevanza clinica, in quanto è stato documentato che essa è presente nelle cellule della muscolatura liscia della tunica media dell'aorta; al momento del danno vascolare, come nel caso della DA, essa viene rilasciata in circolo. A livello cinetico, si è riscontrato un picco iniziale, molto precoce e coincidente con l'insorgenza della sintomatologia, seguito da un rapido decremento (Fig. 2). Studi recenti hanno portato a ipotizzare, realisticamente, una

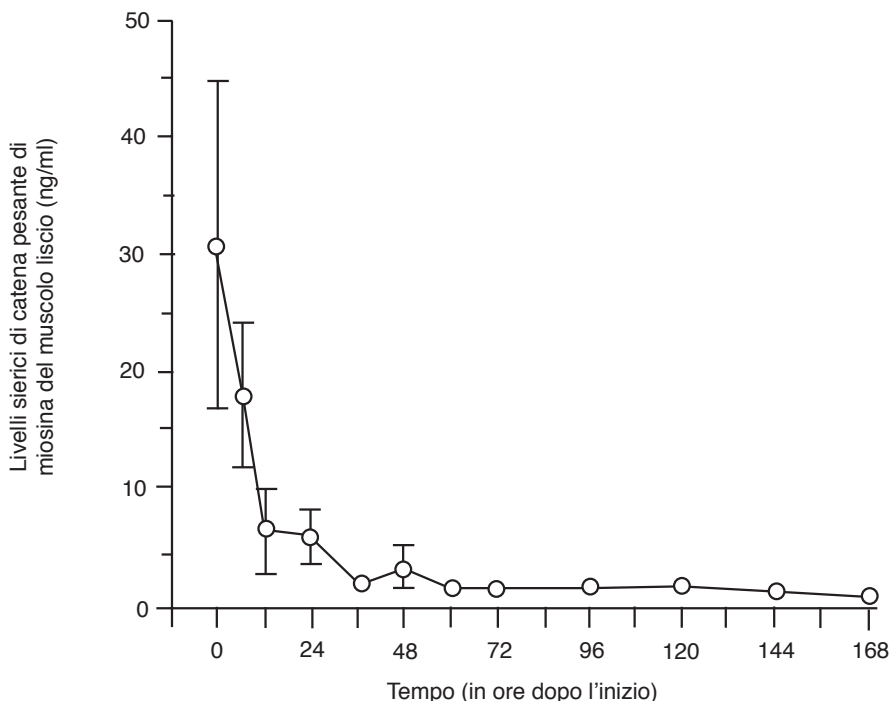


Fig. 2. Cinetica di rilascio in circolo della Miosina.

risposta diagnostica accurata già dopo 6 ore dalla comparsa della sintomatologia, con una sensibilità diagnostica maggiore nelle dissezioni di I e II tipo secondo De Bakey studiate entro 3 ore dalla comparsa dei sintomi. Questa differenza fra dissezione dell'aorta toracica ed aorta addominale è dovuta a loro differenze anatomiche e a una loro diversa risposta alle malattie aterosclerotiche.

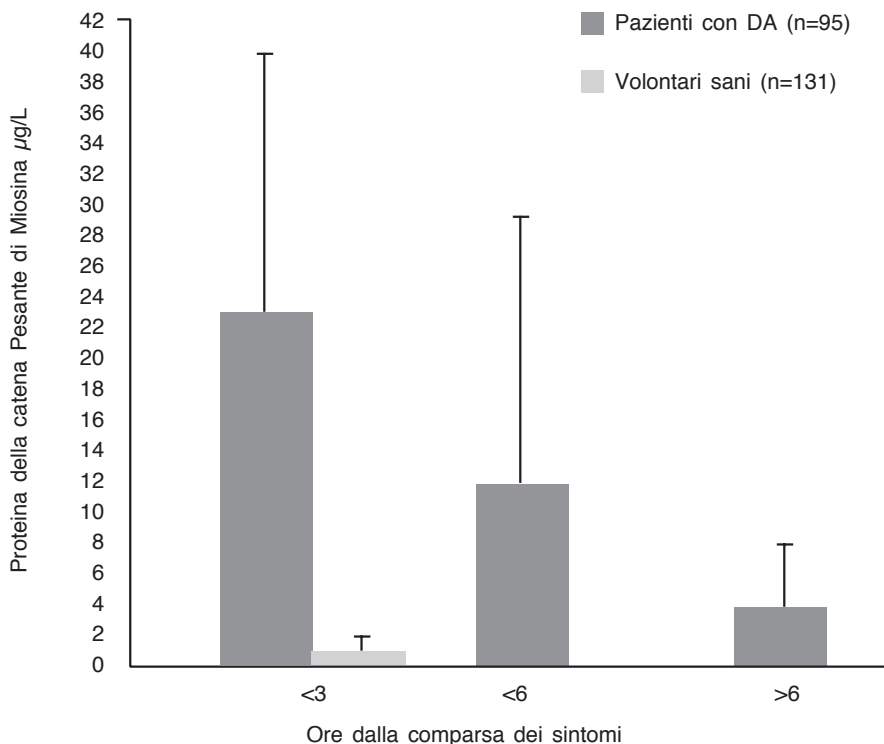
Altri studi preliminari suggeriscono che la performance diagnostica dell'esame usato da solo è di per sé paragonabile, se non superiore, all'ecocardiografia transtoracica, alla TAC convenzionale e all'aortografia, ma meno efficace dell'ecocardiografia transesofagea, della TAC multistrato o della RM^{12,13} (Fig. 3). I principali vantaggi dell'esame sono ovvi: rapidità, basso costo (rispetto a TAC o alla RM) e utilità nel triage iniziale del paziente al pronto soccorso. L'uso combinato di imaging e biomarkers aumenterebbe notevolmente la sensibilità e la specificità nell'individuare la DA nei pazienti che si presentano in una fase precoce della malattia.

Attualmente è in corso uno studio clinico multicentrico – coordinato dal nostro gruppo – mirato a validare l'uso clinico del test, mentre sono in via di valutazione ulteriori analisi per definire un test per la muscolatura liscia, specifica per la miosina vascolare.

Metalloproteinasi della matrice

Le metalloproteinasi della matrice (MMPs) costituiscono una famiglia di

**Livelli della catena pesante di miosina della muscolatura liscia
in caso di dissezione aortica acuta**



	<3	<6	>6
Sensibilità	90.9%	72.4%	30.3%
Intervallo di confid.	(85-96.8)	(65.3-79.5)	(23.9-36.7)
ETT sens/spec	59-85%/63-96%		
TC sens/spec	83-94%/87-100%		
Aortografia sens/spec	88-91%/94-96%		
ETE sens/spec	98-99%/77-97%		
TC spirale	98%/99%		
RM	98%/98%		

Fig. 3. Catena pesante di miosina al confronto con tecniche di imaging.

endopeptidasi calcio-dipendenti che vengono sintetizzate da una varietà di tessuti connettivi, parenchimali e cellule infiammatorie. Esse giocano un ruolo fondamentale nella patogenesi di disturbi vascolari, specialmente in lesioni aortiche e aneurismatiche e nella sindrome di Marfan¹⁴⁻¹⁶.

Negli ultimi anni, diversi studi hanno mostrato un aumento delle attività di varie MMPs non solo negli aneurismi aterosclerotici dell'aorta¹⁵⁻¹⁷, ma anche nella dissezione aortica¹⁸.

Schneiderman e colleghi hanno evidenziato un'aumentata espressione di geni fibrinolitici e delle MMP-9 in diverse fasi della dissezione aortica, suggerendo che questi enzimi potrebbero associarsi al tentativo di riparazione del-

la parete vascolare in seguito all'insulto iniziale ¹⁹.

Recentemente, con Sangiorgi G. et al, è stato dimostrato che è possibile individuare elevati livelli plasmatici di MMP-9 nella fase acuta della dissezione sia di tipo A che di tipo B ²⁰, soprattutto in pazienti che si presentavano entro un'ora dall'inizio dei sintomi (29.3 ± 16.1 ng/ml e 16.7 ± 2.1 ng/ml vs. 7.74 ± 1.6 , $p < 0.03$, rispetto ai controlli). Inoltre, nella dissezione aortica di tipo B, i livelli medi di MMP-9 plasmatico rimanevano aumentati in modo significativo dal momento dell'accettazione in ospedale fino a 2 mesi del follow-up (16.7 ± 2.1 ng/ml vs. 58.0 ± 8.2 ng/ml, $p < .0001$). Un'espressione moderatamente bassa di MMP-9 era evidente all'esame immunoistochimico durante la fase acuta mentre un'espressione marcata è stata trovata durante la fase subacuta. Quindi si potrebbe ipotizzare che, nella fase subacuta della dissezione aortica di tipo B trattata farmacologicamente, l'aumento dei livelli plasmatici di MMP-9 sia espressione del rimodellamento della parte aortica.

La determinazione dei livelli plasmatici delle MMP tramite ELISA potrebbe rappresentare un metodo semplice, poco costoso e prontamente disponibile per monitorare pazienti che sono stati operati e, forse, per monitorare la dissezione durante il follow-up a lungo termine. La ricomparsa o l'aumento improvviso di questi enzimi nella circolazione periferica potrebbe individuare pazienti ad alto rischio di DA. Tuttavia, per definire al meglio il ruolo delle MMPs in questo contesto sono necessari in futuro nuovi studi, ampi e prospettici.

D-dimero

Il D-dimero è un tipico prodotto della degradazione della fibrina la cui presenza in circolo indica un'attivazione coagulativa localizzata (ad es. trombosi arteriosa o tromboembolismo venoso) o diffusa (ad es. coagulazione intravascolare associata a sepsi, neoplasie, traumi, etc). Nonostante sia non-specifico, il suo alto valore predittivo fa sì che possa essere usato per escludere sia la tromboembolia profonda sia l'embolia polmonare ²¹⁻²³.

Recentemente, a seguito del riscontro di elevati livelli plasmatici del D-dimero in pazienti con DA ²⁴, inclusi quelli trattati con protesi endovascolare, è stata ipotizzata un'attivazione della cascata della coagulazione nel sito di danno vascolare ²⁵. Si è, inoltre, evidenziato un valore non solo diagnostico ma principalmente prognostico di questa molecola, tanto da poterla associare all'estensione anatomica della DA in diversi segmenti dell'aorta ²⁶ e ad un elevato tasso di mortalità ²⁷.

Considerata la bassa specificità e l'alta predittività negativa di questo marker, sembra perseguibile l'ipotesi di un suo utilizzo nella valutazione del paziente con dolore toracico principalmente col sospetto fondato di dissezione ²⁸.

Elastina

L'elastina è una delle proteine fibrose strutturali della matrice aortica presente principalmente a livello della tunica media dove, in caso di dissezione, si verifica la sua degradazione ²⁹, con prospettive di possibile marcatore con potenziale diagnostico data la sua selettività vascolare.

Una prima esperienza su un piccolo numero di pazienti ha mostrato che l'elastina è marginalmente elevata nella DA, anche se il range dei valori in questi pazienti si sovrappone notevolmente con i soggetti normali. Si richiedono quindi ulteriori approfondimenti prima che questo marker acquisisca un valore diagnostico.

Shinohara et al hanno sviluppato un saggio immunoenzimatico del frammento solubile dell'elastina (sELAF) per misurare l'elastina aortica umana in diversi quadri clinici³⁰. Sono stati arruolati nello studio 25 pazienti con DA acuta, 50 pazienti con infarto miocardico acuto e 474 individui sani. I livelli di sELAF provenienti da individui sani aumentavano gradualmente con l'età. Quando per positività si dava un punto di cut-off pari alla media $\pm 3\%$ di deviazione standard, si trovarono 16 pazienti positivi per DA (64%), mentre solo un paziente con IMA (2%). Pazienti con DA, con lume aperto o aperto parzialmente, furono trovati positivi per sELAF all'89%, mentre solo quelli con falso lume aperto furono trovati negativi. La differenza dei livelli di sELAF nei pazienti con e senza chiusura trombotica del falso lume era significativa (60.3 \pm 15.6 versus 135.4 \pm 53.2 ng/ml; $p < 0.005$, rispettivamente), suggerendo che la presenza di sELAF nel siero potrebbe essere un marcatore utile per la diagnosi e lo screening della DA acuta. Potenzialmente questo marker aiuta a distinguere la DA dall'IMA.

Genetica della dissezione aortica

Sono numerosi i disordini genetici associati alla DA³¹. Quello meglio descritto è la mutazione nel gene della fibrillina³² legato alla sindrome di Marfan, che è spesso associata alla DA. Invece, la stenosi sopraortica della valvola è associata al gene dell'elastina, mentre la sindrome di Ehlers-Danlos (type I) al gene del procollagene; tuttavia altri geni associati all'integrità strutturale della parete aortica potrebbero avere dei legami con altre malattie³³.

In molte famiglie si sono riscontrati casi plurimi di DA. Pertanto, lo studio di tali famiglie potrebbe essere la chiave per trovare i geni coinvolti. Considerata la natura multifattoriale della DA (tra cui i cambiamenti della parete dovuti all'aterosclerosi e all'ipertensione oltre che ad associazioni multigeniche), scoprire come la combinazione di profili genetici e fattori ambientali aumentino il rischio per la malattia rimane una sfida avvincente.

Conclusioni

Il crescente invecchiamento della popolazione occidentale ed il conseguente aumento delle malattie aortiche rendono sempre più necessario lo sviluppo di strumenti quanto più sensibili e specifici per una diagnosi differenziale. L'utilizzo di un metodo biochimico efficace e rapido, che possa indirizzare nel più breve tempo possibile verso specifiche indagini diagnostiche e verso opportune scelte terapeutiche, rappresenta la fondamentale discriminante "salvavita" del paziente. Mettersi in attesa dei risultati provenienti dai suddetti markers, ed in particolare da quelli derivati dalla catena pesante di miosina, rimane un atto di saggezza ricco di buone prospettive, in quanto presuppone un cambiamento epocale nell'approccio diagnostico alla dissezione aortica.

BIBLIOGRAFIA

- 1) *De Bakey ME, Beall AC, Cooley DA et al.* Dissection aneurysms of the aorta. *Surg Clin North Am* 1966; 46:1045-55
- 2) *Bazarian JJ, Bennett RS.* Chest pain and aortic dissection. *Ann Emerg Med* 1995; 26:526-527
- 3) *Khan IA, Nair CK.* Clinical, diagnostic, and management perspectives of aortic dissection. *Chest* 2002; 122:311-328
- 4) *Cigarroa JE, Isselbacher EM, DeSanctis RW, Eagle KA.* Diagnostic imaging in the evaluation of suspected aortic dissection. Old standards and new directions. *N Engl J Med* 1993; 328:35-43
- 5) *Barbant SD, Eisenberg MJ, Schiller NB.* The diagnostic value of imaging techniques for aortic dissection. *Am Heart J* 1992; 124:541-543
- 6) *Enia F, Ledda G, Lo Mauro R, Matassa C, Raspanti G, Stabile A.* Utility of echocardiography in the diagnosis of aortic dissection involving the ascending aorta. *Chest* 1989; 95:124-129
- 7) *Nienaber CA, von Kodolitsch Y, Nicolas V, et al.* The diagnosis of thoracic aortic dissection by noninvasive imaging procedures. *N Engl J Med* 1993; 328:1-9
- 8) *Hagan PG, Nienaber CA, Isselbacher EM, et al.* The International Registry of Acute Aortic Dissection (IRAD): new insights into an old disease. *Jama* 2000; 283:897-903
- 9) *von Kodolitsch Y, Schwartz AG, Nienaber CA.* Clinical prediction of acute aortic dissection. *Arch Intern Med* 2000; 160:2977-82
- 10) *Katoh H, Suzuki T, Hiroi Y, et al.* Diagnosis of aortic dissection by immunoassay for circulating smooth muscle myosin. *Lancet* 1995; 345:191-192
- 11) *Katoh H, Suzuki T, Yokomori K, et al.* A novel immunoassay of smooth muscle myosin heavy chain in serum. *J Immunol Methods* 1995; 185:57-63
- 12) *Suzuki T, Katoh H, Tsuchio Y, et al.* Diagnostic implications of elevated levels of smooth-muscle myosin heavy-chain protein in acute aortic dissection. The smooth muscle myosin heavy chain study. *Ann Intern Med* 2000;133:537-541
- 13) *Suzuki T, Katoh H, Nagai R.* Biochemical diagnosis of aortic dissection: from bench to bedside. *Jpn Heart J* 1999; 40:527-534 (Review)
- 14) *Ferrans VJ.* New insights into the world of matrix metalloproteinases. *Circulation* 2002; 105:405-407
- 15) *Murphy G, Stanton H, Cowell S, et al.* Mechanisms for pro matrix metalloproteinase activation. *Apmis* 1999; 107:38-44
- 16) *McDonnell S, Morgan M, Lynch C.* Role of matrix metalloproteinases in normal and disease processes. *Biochem Soc Trans* 1999; 27:734-740
- 17) *Gonzalez AA, Segura AM, Horiba K, et al.* Matrix metalloproteinases and their tissue inhibitors in the lesions of cardiac and pulmonary sarcoidosis: an immunohistochemical study. *Hum Pathol* 2002; 33:1158-64
- 18) *Ishii T, Asuwa N.* Collagen and elastin degradation by matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of matrix metalloproteinase in aortic dissection. *Hum Pathol* 2000; 31:640-646
- 19) *Schneiderman J, Bordin GM, Adar R, et al.* Patterns of expression of fibrinolytic genes and matrix metalloproteinase-9 in dissecting aortic aneurysms. *Am J Pathol* 1998; 152:703-710
- 20) *Sangiorgi G, Trimarchi S, Carbone GL, et al.* Increased plasma levels of matrix metalloproteinases-2 and -9 in acute and subacute aortic dissection. *Circulation* 2002; 106 (Suppl 19):218 (Abstract)
- 21) *Goldhaber SZ, Simons GR, Elliott CG, et al.* Quantitative plasma D-dimer levels among patients undergoing pulmonary angiography for suspected pulmonary embolism. *Jama* 1993; 270:2819-22
- 22) *Bick RL.* Disseminated intravascular coagulation. Objective laboratory diagnostic

- criteria and guidelines for management. *Clin Lab Med* 1994; 14:729-768
- 23) *Costantini V, Zacharski LR*. Fibrin and cancer. *Thromb Haemost* 1993; 69:406-414
 - 24) *Weber T, Hogler S, Auer J, et al*. D-dimer in acute aortic dissection. *Chest* 2003; 123:1375-78
 - 25) *Shimazaki T, Ishimaru S, Kawaguchi S, Yokoi Y, Watanabe Y*. Blood coagulation and fibrinolytic response after endovascular stent grafting of thoracic aorta. *J Vasc Surg* 2003; 37:1213-18
 - 26) *Ohlmann P, Faure A, Morel O et al*. Diagnostic and prognostic value of circulating D-Dimers in patients with acute aortic dissection. *Crit Care Med* 2006; 34:1358-64
 - 27) *Weber T, Rammer M, Auer J et al*. Plasma concentrations of D-dimer predict mortality in acute type A aortic dissection. *Heart* 2006; 92:836-837
 - 28) *Weber T, Auer J, Eber B*. Value of D-Dimer Testing in Acute Aortic Dissection. *Circulation* 2004; 109:24
 - 29) *Nakashima Y, Shiokawa Y, Sueishi K*. Alterations of elastic architecture in human aortic dissection aneurysm. *Lab Invest* 1990; 62:751-760
 - 30) *Shinohara T, Kimihiro S, Okada M et al*. Soluble elastin fragments in serum are elevated in acute aortic dissection. *J Cardiol* 2004; 43:96-97
 - 31) *Keating MT, Sanguinetti MC*. Molecular genetic insights into cardiovascular disease. *Science* 1996; 272:681-685
 - 32) *Hasham SN, Willing MC, Guo DC, et al*. Mapping a locus for familial thoracic aortic aneurysms and dissections (TAAD2) to 3p24-25. *Circulation* 2003; 107:3184-90
 - 33) *Rahkonen O, Su M, Hakovirta H, et al*. Mice with a deletion in the first intron of the *Collagene* develop age-dependent aortic dissection and rupture. *Circ Res* 2004; 94:83-90