

# LA SINDROME CORONARICA ACUTA DA LESIONE CONTEMPORANEA DI PIÙ DI UNA PLACCA

*F. Prati, M. Cera, F. Imola*

**Cardiologia Interventistica,  
Azienda Ospedaliera San Giovanni Addolorata, Roma.**

Secondo un registro nord-americano condotto su oltre 3700 pazienti sottoposti ad angioplastica, in parte per sindrome coronarica acuta (SCA), il 5.8% va incontro, entro un anno, ad un secondo intervento, per eventi clinici dovuti allo sviluppo di nuove lesioni.

Sommando a questo dato gli infarti non fatali e le morti cardiovascolari, il tasso di eventi, dovuto a nuove lesioni coronariche nell'anno successivo all'angioplastica, si attestava sul 10%<sup>1,2</sup>. Questa osservazione evidenzia la marcata tendenza alle recidive ischemiche, soprattutto nei soggetti ricoverati per SCA.

La prevenzione secondaria nei soggetti con SCA trattati con angioplastica si basa sul rilievo angiografico di restringimenti significativi e sull'utilizzo di farmaci. Questo approccio si traduce in un importante miglioramento dei sintomi e riduce il rischio di eventi coronarici acuti negli anni successivi. È a tutti noto che l'impiego di statine, specie se con marcata azione ipolipemizzante ed antinfiammatoria, come dimostrato dallo studio PROVE-IT<sup>3</sup>, riduce in modo marcato l'incidenza di eventi coronarici acuti, che tuttavia si attestano su percentuali tutt'altro che trascurabili.

Placche aterosclerotiche diverse dalle lesioni culprit vanno incontro a processi di instabilizzazione che causano nuovi eventi coronarici, verosimilmente per un meccanismo di sovrapposizione trombotica. In altri termini placche vulnerabili, con un'alta probabilità di complicarsi per caratteristiche funzionali e morfologiche, divengono instabili nei mesi successivi all'infarto<sup>4-7</sup>. La prognosi dei pazienti con SCA è resa ancora più insidiosa da un secondo elemento: la presenza, fin dalla fase acuta della malattia, di lesioni con caratteristiche di instabilità, lesioni che concorrono all'instaurarsi della SCA e che possono sfuggire alla valutazione del cardiologo interventista.

Indubbiamente la distinzione tra l'instabilità e la vulnerabilità delle lesioni è utile, anche se va sottolineato che il confine tra tali concetti è abbastanza

labile, soprattutto nei soggetti con SCA, in cui spesso esiste un processo di infiammazione diffusa che funge da spina irritativa.

## **La prevalenza di lesioni instabili nei soggetti con sindrome coronarica acuta**

### ***Le SCA con ST in alto***

È opinione comune che le SCA siano causate dalla rottura di una singola placca. L'identificazione della lesione culprit si ottiene fondamentalmente correlando il quadro elettrocardiografico ed il rilievo di ipo-acinesie distrettuali all'angiografia, che tipicamente evidenzia una stenosi a contorni marcatamente irregolari e/o una "haziness" suggestiva di trombosi<sup>8-10</sup>.

Tuttavia, recenti studi anatomico patologici, oppure condotti con metodiche di imaging, hanno mostrato che nell'albero coronarico di soggetti con SCA possono essere presenti più lesioni con aspetto complicato<sup>11</sup>.

Goldstein et al hanno fornito una prima importante documentazione della presenza di più lesioni con caratteristiche di instabilità. Gli autori hanno notato che solo nel 60% dei soggetti con infarto miocardico si osserva all'angiografia un unico restringimento con aspetto irregolare, a suggerire un processo ulcerativo. Nel rimanente 40% dei casi, in cui venivano osservate più placche di tipo complesso, si notava, ad un anno, un tasso di eventi coronarici acuti significativamente più alto rispetto al gruppo di confronto (rispettivamente 19% vs 2.6%,  $p < 0.001$ ). Nel gruppo con stenosi multiple, i reinterventi di angioplastica ad un anno ed in sedi diverse dalle lesioni precedentemente trattate, erano più numerosi che nel gruppo con una sola lesione "culprit" (17% vs 4.6%,  $p < 0.001$ ). Queste osservazioni sono una conferma di precedenti riscontri. Davies et al<sup>12</sup> hanno evidenziato trombi coronarici anche in sede diversa da quella infartuale in un'alta percentuale di casi deceduti per infarto miocardico. In particolare, lo studio autoptico condotto entro sei ore dall'insorgenza dell'infarto, ha individuato su 100 pazienti 74 casi con trombi multipli. Questa osservazione è in linea con precedenti rilievi autoptici<sup>13,14</sup>.

Al concetto di malattia multifocale nei soggetti con infarto miocardico hanno contribuito anche Guazzi et al<sup>15</sup>. Gli autori hanno notato che nei soggetti con infarto miocardico acuto si verifica una rapida progressione sia delle lesioni culprit che di quelle non culprit. Il 49% delle lesioni non culprit presentava una variazione significativa del diametro luminale minimo ad un mese dall'evento infartuale; il 38% andava incontro ad una progressione e l'11% ad una regressione. Questa marcata e rapida evolutività delle dimensioni della placca aterosclerotica andava ricondotta a processi di accrescimento per trombosi e a fasi di regressione per la lisi di formazioni trombotiche pre-esistenti. Ovviamente queste variazioni nelle dimensioni della placca riconoscevano come substrato l'instabilità di lesioni complicate da sovrapposizione trombotica.

Pur essendo una tecnica luminale, l'angiografia è in grado di rivelare le lesioni aterosclerotiche con marcate ulcerazioni ed eventuale sovrapposizione trombotica. Queste ultime presentano irregolarità del contorno luminale ed eventualmente un "haziness" da riferire a trombosi e vengono raggruppate da Ambrose nelle lesioni di tipo II<sup>8,9</sup>. Tuttavia l'accuratezza dell'angiografia nell'identificare lesioni "complicate" rimane bassa.

Tecniche intracoronariche ad alta definizione, che studiano la placca oltre che il lume vasale, possono offrire importanti informazioni aggiuntive. L'impiego dell'ecografia intracoronarica (IVUS), dell'angioscopia e più recentemente dell'Optical Coherence Tomography (OCT) possono indirizzare il cardiologo interventista alla corretta individuazione della lesione culprit ed ovviamente al trattamento della stessa mediante angioplastica <sup>4,16-18</sup>.

Hong et al <sup>19</sup> confrontando con IVUS la morfologia di placca in pazienti con infarto miocardico acuto ed angina stabile, hanno confermato quanto emerso da studi angiografici od istologici. Gli autori hanno studiato i 3 rami coronarici principali in 235 pazienti; 122 con infarto miocardico acuto e 113 con angina pectoris stabile. Segni di rottura di placca a livello della lesione culprit sono stati individuati nel 66% dei pazienti con infarto miocardico acuto e nel 27% delle lesioni ritenute responsabili della forma stabile di angina (lesioni target). La rottura di placca nei punti "non culprit" e "non target" si verificava rispettivamente nel 17% dei pazienti con infarto miocardico acuto e nel 5% dei pazienti con angina stabile. Infine rotture multiple di placca si osservavano nel 20% dei pazienti con infarto miocardico acuto e nel 6% dei soggetti con angina pectoris. All'analisi multivariata l'infarto miocardico acuto era l'unico elemento indipendente indicativo di rotture multiple di placca.

Anche Ohtani et al <sup>20</sup> mostravano, con uno studio angioscopico, che nelle arterie di soggetti con infarto sono rilevabili più lesioni con aspetto complicato. Secondo gli autori venivano identificate fino a 3.2 placche di colore giallo, una caratteristica angioscopica di vulnerabilità.

### ***Le SCA non ST in alto***

Le osservazioni effettuate nei soggetti con SCA "ST in alto", sono state estese al sottogruppo con SCA "non ST in alto". In questo contesto clinico Buffon <sup>21</sup> ha dimostrato la presenza di un processo infiammatorio che coinvolge l'intero albero coronarico. Secondo gli autori, nei soggetti con angina instabile è presente un'attivazione dei neutrofili diffusa, ad esprimere il coinvolgimento infiammatorio dell'albero coronarico in toto. Questi primi rilievi condotti con tecnica angiografica e con rilievi ematici sono stati confermati da studi che si basavano sull'impiego dell'IVUS e dell'angioscopia.

Studi recenti hanno impiegato l'IVUS nello studio dei tre rami coronarici principali con l'obiettivo di validare la tesi che ipotizza la presenza di più placche con segni di rottura nell'albero coronarico di soggetti affetti da cardiopatia ischemica.

Rioful et al <sup>22</sup> hanno studiato con l'IVUS 24 pazienti con SCA trattati mediante angioplastica coronarica. La valutazione IVUS è stata estesa ai tre rami coronarici principali. Gli autori hanno rilevato segni IVUS indicativi di rottura nel 37.5% delle lesioni responsabili della SCA (lesioni culprit).

Sorprendentemente è stata rilevata almeno un'altra placca con segni di rottura, in una sede ritenuta non culprit, nel 79% dei casi, una percentuale molto alta. Inoltre le placche con segni di rottura in sede non culprit erano localizzate in vasi coronarici non responsabili della SCA nel 71% dei casi.

Lo studio IBIS, basato sull'uso combinato di varie tecniche di imaging, ha definito su 67 pazienti la prevalenza di placche ad "alto rischio" in pazienti con angina stabile e sindrome coronarica acuta.

Applicando la palpografia, una nuova metodica derivata dall'IVUS che

studia l'elasticità vasale e riconosce le placche a contenuto lipidico, gli autori hanno osservato un alto numero di placche "vulnerabili o ad alto strain". Queste ultime erano 2.3 per cm nei soggetti con infarto miocardico acuto e 1.8 per cm nei pazienti con angina instabile. È interessante osservare che la tecnica mostrava una riduzione significativa del numero assoluto degli "spots ad alto strain" e della loro densità durante il follow-up. Tale riduzione era prevalente nel gruppo di pazienti con infarto miocardico ad ST in alto, ed era da attribuire alla terapia con statine <sup>23</sup>.

### **L'individuazione delle lesioni culprit**

Kerensky et al <sup>24</sup> hanno valutato 350 angiogrammi di pazienti arruolati nello studio VANQWISH, che confrontava la strategia conservativa con quella aggressiva nei soggetti con sindrome coronarica acuta. Gli autori hanno trovato un'unica lesione culprit solamente nel 49% dei casi sottoposti precocemente allo studio angiografico. In un numero consistente di casi, il 37%, non era possibile identificare la lesione culprit, mentre nel 14% si osservavano più lesioni con caratteristiche di instabilità. Va sottolineato che nella maggior parte dei soggetti, in cui non era possibile identificare lesioni culprit, erano presenti stenosi coronariche importanti, ma senza quei segni suggestivi di rottura di placca. Il dato emerso dal VANQWISH è in linea con quanto riportato dal FRISC II, che ha identificato la lesione culprit solamente nel 56% di soggetti con SCA.

Queste osservazioni sono in contrasto con dati precedenti <sup>25,26</sup>, che riportavano la possibilità di identificare la lesione culprit in quasi tutti i soggetti con SCA.

De Wood ha introdotto per primo la nozione che lega la fisiopatologia della SCA all'occlusione trombotica incompleta della lesione culprit. Gli autori hanno notato infatti che l'incidenza di occlusione completa variava nel tempo: dal 26% entro le 24 ore al 42% dopo le 72 ore, dimostrando che nei giorni successivi alla SCA, una lesione parzialmente occlusiva evolve verso l'occlusione totale.

Il rilievo delle lesioni culprit nelle SCA non ST in alto non è pertanto così agevole come molti ritengono. È proprio la mancanza di ostruzioni complete nella maggior parte dei pazienti a rendere difficoltosa l'identificazione delle lesioni culprit.

Nello studio TIMI IIIA <sup>27</sup>, gli autori hanno sorprendentemente identificato le lesioni culprit in tutti i 306 pazienti arruolati nel trial sull'angina instabile. Tuttavia un aspetto complicato all'angiografia era rilevabile solamente nel 70% dei casi, mentre il riscontro di due lesioni culprit si osservava nel 32% dei soggetti.

Nello studio PRISM-PLUS <sup>28</sup>, sull'impiego dell'eptifibatide in 1491 soggetti con SCA, la lesione culprit è stata identificata in tutti i casi. Anche questo dato genera dei dubbi, se si considera che il 10% dei soggetti presentava una malattia non significativa e che il rilievo di lesioni culprit non richiedeva la presenza degli aspetti angiografici di tipo complesso.

Un altro elemento che rende difficoltosa l'identificazione della lesione culprit consiste nel frequente rilievo di più lesioni (più di una) di tipo com-

plesso nell'albero coronarico. È possibile che gran parte delle lesioni "complicate" non siano in una fase di acuzie e che gli aspetti angiografici di ulcerazione si riferiscano a momenti pregressi di instabilizzazione di placche, al momento quiescenti. La rottura della lesione aterosclerotica è infatti un evento relativamente frequente nell'evoluzione dell'arteriosclerosi e spesso rimane clinicamente silente senza causare eventi coronarici.

Infine, un ultimo elemento da considerare consiste nella limitata accuratezza dell'angiografia nell'identificare lesioni "complicate". Ovviamente l'impiego di tecniche intracoronariche di alta definizione, che studiano la placca oltre che il lume vasale, può offrire importanti informazioni aggiuntive. L'impiego dell'ecografia intracoronarica (IVUS) oppure dell'OCT o dell'angioscopia può indirizzare il cardiologo interventista alla corretta individuazione della lesione culprit e di altre placche con segni di instabilizzazione. Solamente applicando queste metodiche può essere riconosciuta, con un ragionevole margine di sicurezza, la presenza di formazioni trombotiche, che stanno ad indicare una fase di acuzie della malattia. Ovviamente, anche ricorrendo a tecniche intracoronariche può essere difficile interpretare il significato clinico di più placche complicate.

Sembra ragionevole trattare mediante angioplastica lesioni complicate da sovrapposizione trombotica e non curare le placche che hanno solo segni di ulcerazione, verosimilmente spia di pregresse fasi di instabilità e non responsabili di eventi clinici.

La letteratura ha fornito una chiara evidenza che la corretta individuazione delle lesioni culprit si traduce in un beneficio clinico. Non può sfuggire che, nella casistica di Goldstein, la presenza di più lesioni coronariche con caratteristiche di instabilità conferiva un peggioramento della prognosi. Il tasso di eventi coronarici acuti ad un anno era significativamente più alto rispetto al gruppo di confronto con una sola lesione culprit (rispettivamente 19% vs. 2.6%,  $p < 0.001$ ). Secondo gli autori, nel sottogruppo con più lesioni instabili ed in cui era difficile individuare la placca culprit, venivano effettuate meno procedure di angioplastica rispetto al gruppo in cui veniva individuata una sola lesione come responsabile del quadro clinico (86% vs. 95%). L'aumentata incidenza degli eventi cardiovascolari nei soggetti con più placche instabili, è pertanto da riferire all'inadeguato trattamento delle lesioni coronariche. In altri termini, la difficoltà nell'individuare le lesioni culprit si traduce nel sottoutilizzo dell'angioplastica.

Probabilmente con uno sforzo aggiuntivo nel riconoscimento e nel trattamento delle lesioni instabili, si possono ridurre gli eventi cardiovascolari nei soggetti con SCA.

## BIBLIOGRAFIA

- 1) *Glaser R, Selzer F, Faxon DP, et al.* Clinical progression of incidental, asymptomatic lesions discovered during culprit vessel coronary intervention. *Circulation* 2005; 111:143-149
- 2) *Muller JE, Tawakol A, Kathiresan S, Narula J.* New Opportunities for Identification and Reduction of Coronary Risk: Treatment of Vulnerable Patients, Arteries, and Plaques. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47:2-6

- 3) Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004; 350:1495-1504
- 4) Naghavi M, Libby P, Falk E, Casscells SW, et al. From vulnerable plaque to vulnerable patient: a call for new definitions and risk assessment strategies: Part I. *Circulation* 2003; 108:1664-72
- 5) Nakamura N, Lee DP, Yeung AC. Identification and treatment of vulnerable plaque. *Rev Cardiovasc Med* 2004; 5(suppl. 2):S22-S33
- 6) Davies MJ, Richardson PD, Woolf N, Katz DR, Mann J. Risk of thrombosis in human atherosclerotic plaques: role of extracellular lipid, macrophage, and smooth muscle cell content. *Br Heart J* 1993; 69:377-381
- 7) Moreno PR, Falk E, Palacios IF, Newell JB, Fuster V, Fallon JT. Macrophage infiltration in acute coronary syndromes: implications for plaque rupture. *Circulation* 1994; 90:775-778
- 8) 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
- 9) Ambrose JA. Prognostic implications of lesion irregularity on coronary angiography. *J Am Coll Cardiol* 1991; 18:675-676
- 10) Rehr R, Disciascio G, Vetovec G, Cowley M. Angiographic morphology of coronary artery stenoses in prolonged rest angina: evidence of intracoronary thrombosis. *J Am Coll Cardiol* 1989; 14:1429-37
- 11) Goldstein JA, Demetriou D, Grines C et al. Multiple complex coronary plaques in patients with acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2000; 343:915-922
- 12) Davies MJ, Thomas A. Thrombosis and acute coronary-artery lesions in sudden cardiac ischemic death. *N Engl J Med* 1984; 310:1137-40
- 13) Roberts WC, Buja LM. The frequency and significance of coronary arterial thrombi and other observations in fatal acute myocardial infarction: a study of 107 necropsy patients. *Am J Med* 1972; 52:425-443
- 14) Falk E. Unstable angina with fatal outcome: dynamic coronary thrombosis leading to infarction and/or sudden death: autopsy evidence of recurrent mural thrombosis with peripheral embolization culminating in total vascular occlusion. *Circulation* 1985; 71:699-708
- 15) Guazzi M, Bussotti M, Grancini L et al. Evidence of Multifocal Activity of Coronary Disease in Patients With Acute Myocardial Infarction. *Circulation* 1997; 96:1145-51
- 16) Di Mario C, Gorge G, Peters R, et al. On behalf of the study group on intracoronary imaging of the working group of coronary circulation of the European Society of Cardiology. Clinical application and image interpretation in intracoronary ultrasound. *Eur Heart J* 1998; 19:207-229
- 17) DeMaria AN, Narula J, Mahmud E, Tsimikas S. Imaging Vulnerable Plaque by Ultrasound. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47:C32-9
- 18) Prati F, Fouad T, Cera M, Ramazzotti V. La tomografia ottica computerizzata (OCT): una nuova istologia in vivo? *Il Giornale Italiano di Cardiologia Invasiva* 2006; 2:3-8
- 19) Hong MK, Mintz GS, Lee CW, et al. Comparison of coronary plaque rupture between stable angina and acute myocardial infarction: a three-vessel intravascular ultrasound study in 235 patients. *Circulation* 2004; 110:928-933
- 20) Ohtani, T, Ueda Y, Mizote I et al. Number of Yellow Plaques Detected in a Coronary Artery Is Associated With Future Risk of Acute Coronary Syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47:2194-2200
- 21) Buffon A, Biasucci LM, Liuzzo G et al. Widespread Coronary Inflammation in Unstable Angina. *N Engl J Med* 2003; 348:1931
- 22) Rioufol G, Finet G, Ginon I et al. Multiple atherosclerotic plaque rupture in acu-

- te coronary syndrome. A three vessel intravascular ultrasound study. *Circulation* 2002;106:804-808
- 23) *Van Mieghem CA, McFadden EP, de Feyter PJ, et al.* Noninvasive detection of subclinical coronary atherosclerosis coupled with assessment of changes in plaque characteristics using novel invasive imaging modalities: the Integrated Biomarker and Imaging Study (IBIS). Erasmus Medical Center, Rotterdam, The Netherlands. *J Am Card Coll* 2006; 47:1134-42 Epub 2006 Feb 23
  - 24) *Kerensky RA, Wade M, Deedwania P, Boden WE, Pepine CJ, for the Veterans Affairs Non-Q-Wave Infarction Strategies in-Hospital (VANQWISH) Trial Investigators.* Revisiting the Culprit Lesion in Non-Q-Wave Myocardial Infarction: Results From the VANQWISH Trial Angiographic Core Laboratory. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39:1456-63
  - 25) *DeWood MA, Stifter WF, Simpson CS, et al.* Coronary arteriographic findings soon after non-Q-wave myocardial infarction. *N Engl J Med* 1986; 315:417-423
  - 26) *The TIMI IIIB Investigators.* Effects of tissue plasminogen activator and a comparison of early invasive and conservative strategies in unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction. *Circulation* 1994; 89:1545-56
  - 27) *The TIMI IIIA Investigators.* Early Effects of Tissue-Type Plasminogen Activator Added to Conventional Therapy on the Culprit Coronary Lesion in Patients Presenting With Ischemic Cardiac Pain at Rest. Results of the Thrombolysis in Myocardial Ischemia (TIMI IIIA) Trial. *Circulation* 1993; 87:38-52
  - 28) *Zhao XQ, Theroux P, Snapinn SM, Sax FL, for the PRISM-PLUS Investigators.* Intracoronary thrombus and platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade with tirofiban in unstable angina or non-Q wave myocardial infarction: angiographic results from the PRISMPLUS trial (Platelet Receptor Inhibition for ischemic Syndrome Management in Patients Limited by Unstable Signs and symptoms). *Circulation* 1999; 100:1609-15