

# LO STUDIO CLIMA: INDIVIDUARE IL RISCHIO DI INFARTO CON UN NUOVO SCORE ANATOMICO

*\*E. Romagnoli, \*°L. Gatto, \*°F. Prati*

*\* Ospedale San Giovanni-Addolorata, Roma.*

*° Centro per la Lotta contro l'Infarto - CLI Foundation, Roma.*

## **Abstract**

*L'aterosclerosi è una malattia vascolare degenerativa cronica a carattere infiammatorio caratterizzata da fasi di rapida attivazione con manifestazioni cliniche importanti, quali l'infarto miocardico acuto. Una delle più grosse scommesse della cardiologia moderna è quella di riuscire a controllare la progressione della malattia aterosclerotica e anticipare le fasi di instabilità in modo da limitarne le conseguenze. In quest'ottica l'utilizzo delle moderne tecniche di imaging intra-coronarico, quali l'OCT, potrebbe aver un ruolo fondamentale nell'identificare i pazienti a più alto rischio di eventi acuti a breve termine. Lo studio CLIMA si propone di identificare e mappare i criteri di vulnerabilità delle placche ateromasiche coronariche dei singoli pazienti in modo da generare uno score di rischio individuale di eventi coronarici.*

## **L'aterosclerosi come malattia infiammatoria**

Con il termine aterosclerosi si è soliti indicare una malattia vascolare degenerativa ad andamento cronico progressivo che colpisce l'intima delle arterie di medio e grosso calibro<sup>1</sup>. Essa è caratterizzata dall'accumulo e successiva ossidazione a livello endoteliale di lipoproteine con conseguente sviluppo di uno stato infiammatorio cronico in grado di determinare nel tempo una riorganizzazione della parete vasale con lo sviluppo di lesioni note come ateromi o placche aterosclerotiche<sup>2</sup>.

L'aterosclerosi va in pratica ad alterare la funzione endoteliale vascolare per mezzo di un progressivo ispessimento dell'intima causato dall'accumulo più o meno abbondante di materiale lipidico (grasso) circondato da una proliferazione di tessuto connettivo. La disfunzione endoteliale a sua volta favori-

sce lo sviluppo dell'aterosclerosi creando così un circuito vizioso che rende l'aterosclerosi una malattia dinamica ad andamento evolutivo progressivo<sup>3</sup>.

Lo sviluppo dell'aterosclerosi è generalmente lento e clinicamente asintomatico nelle prime decadi di vita. Gli effetti della malattia si manifestano in genere intorno ai 40-50 anni di età, specie in persone predisposte e con fattori di rischio cardiovascolare (es. fumo, diabete), con fenomeni ischemici acuti a livello cerebrale, cardiaco o degli arti<sup>1</sup>.

Le fasi acute sono in genere determinate dalla rottura delle placche aterosclerotiche in grado di dare avvio a fenomeni trombotici più o meno intensi. In pratica, la disfunzione endoteliale e l'associato processo infiammatorio favoriscono l'accrescimento della componente lipidica all'interno della parete vasale e l'assottigliamento del circostante cappuccio fibroso cicatriziale di collagene. Questi fenomeni sono in grado di determinare un'instabilità della placca ateromasica che diviene più vulnerabile agli stress emodinamici circolatori (es. shear stress, variazioni della pressione arteriosa). Il risultato è l'erosione o l'ulcerazione della placca lipidica con conseguente esposizione sul versante vascolare di elementi a elevata trombogenicità quali il fattore tissutale e il collagene; ne deriva un'attivazione piastrinica e della cascata coagulativa che ha come finalità la riparazione e il ripristino della continuità della parete vasale<sup>4</sup>. Il risultato di questo processo riparativo può essere favorevole e portare a nuova cronicizzazione del processo aterosclerotico oppure determinare la formazione di trombi in grado di causare una riduzione critica primaria del flusso o la sua totale abolizione (occlusione vascolare). In ambito cardiologico la riduzione critica di flusso si traduce clinicamente in una Sindrome Coronarica Acuta (SCA) che vede nell'infarto con sopraslivellamento del tratto ST (STEMI) e nella morte cardiaca acuta le sue forme più gravi.

I dati epidemiologici sull'aterosclerosi riguardano principalmente la mortalità per malattie cardiovascolari che nei Paesi Occidentali rappresenta la prima causa di morte in entrambi i sessi. Considerata l'eziologia multifattoriale e l'irreversibilità delle lesioni a livello delle pareti vasali, l'intervento terapeutico deve essere rivolto in primo luogo alla prevenzione primaria (prevenzione e/o rallentamento della malattia aterosclerotica) attraverso misure comportamentali e farmacologiche. Mentre le prime però possono, anzi devono, essere applicate a tutta la popolazione, l'uso esteso di farmaci in prevenzione primaria non è né raccomandato dalle Linee Guida né economicamente sostenibile. Diventa perciò prioritaria l'identificazione precoce dei pazienti a più alto rischio di eventi cardiovascolari mediante un'accurata stadiazione della malattia aterosclerotica anche nella fase clinicamente silente<sup>5</sup>.

## **Il ruolo dell'imaging coronarico OCT nella valutazione dell'aterosclerosi coronarica**

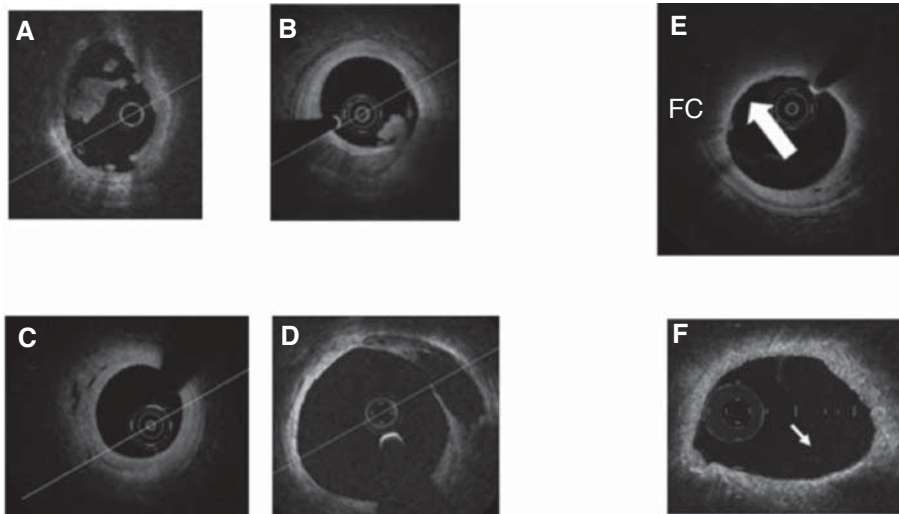
La Tomografia a Coerenza Ottica (OCT) è una tecnica di imaging che usa la retro-riflessione della luce a frequenza vicino all'infrarosso (NIR) dalle interfacce ottiche del tessuto per generare immagini ad elevata risoluzione (intorno ai 10-15  $\mu\text{m}$ )<sup>6,7</sup>.

L'OCT usato a livello coronarico consente la valutazione della placca aterosclerotica e le sue conseguenze funzionali<sup>8-10</sup> con elevata sensibilità e speci-

ficità. In particolare rispetto alle altre tecniche di imaging (es. IntraVascular UltraSound, IVUS) l'OCT permette l'identificazione delle componenti cellulari della placca<sup>10,11</sup>; è in grado di misurare la densità delle cellule infiammatorie a livello della placca mediante lo sviluppo di algoritmi in grado di analizzare le proprietà acustiche dei tessuti<sup>12</sup>; è sufficientemente attendibile nel misurare le piccole formazioni vascolari che nutrono le lesioni coronariche (vasa-vasorum)<sup>13</sup>; infine, è l'unica metodica attualmente in grado di quantificare le componenti della placca aterosclerotica, tra cui l'estensione del pool lipidico e lo spessore del cappuccio fibroso in vivo<sup>7,14</sup>. Il maggior limite nel suo utilizzo è legato alla limitata penetrazione che consente una definizione ottimale della placca solamente nello strato più superficiale, e non oltre i 500  $\mu\text{m}$ . Questo fa sì che non abbia la stessa accuratezza diagnostica in tutti i distretti vascolari.

L'OCT pertanto è la tecnica di imaging con le maggiori potenzialità nell'identificazione delle placche vulnerabili indipendentemente dal loro grado di estensione/severità (es. stenosi angiograficamente non critiche) (fig. 1).

Gli studi autoptici, infatti, ci hanno insegnato come nelle placche vulnerabili prevalgano le cellule infiammatorie (per lo più macrofagi e linfociti con una componente minore di mastociti) che, producendo enzimi idrolitici (metalloproteasi), sono capaci di lisare il collagene del cappuccio fibroso, che diviene così vulnerabile agli stress emodinamici. Anche la densità dei vasi neoformati è considerata un fattore di progressione/instabilità della placca, in quanto fornisce un afflusso di monociti/macrofagi nelle lesioni, così come le emorragie all'interno della placca, originate dalla rottura dei vasi neoformati stessi. Infine, l'OCT permette anche una migliore valutazione delle calcificazioni in-



*Fig. 1. Legenda.* Lesioni ulcerate responsabili di trombosi coronarica in fase acuta (A-B) e non (C-D). A erosione acuta con trombosi; B ulcerazione acuta con trombosi; C evoluzione di un pregressa erosione di placca; D evoluzione di una pregressa ulcerazione di placca. Esempi di placche vulnerabili (E-F); E lesione con elevata componente lipidica e cappuccio fibroso sottile (freccia); F lesione con elevata componente infiammatoria (freccia).

tra-placca, espressione, secondo alcuni, del grado di avanzamento della lesione ateromasica e punto di minor resistenza agli insulti meccanici<sup>15</sup>.

## **Il razionale per un nuovo utilizzo dell'OCT intra-coronarico**

Nell'ultima decade, gruppi con esperienza di imaging intracoronarico hanno utilizzato l'OCT con l'intento di validare in-vivo le conoscenze derivate da studi anatomopatologici o di comprendere nuovi scenari fisiopatologici. Studi seriatî condotti dal nostro gruppo hanno infatti evidenziato come i meccanismi di evoluzione/guarigione delle placche "culprit", responsabili cioè delle sindromi coronariche acute, siano eterogenei e non sempre prevedibili<sup>16</sup>. Non c'è dubbio che la possibilità di impiegare l'OCT in vivo e con studi seriatî nel tempo rappresenti un importante vantaggio rispetto agli studi post-mortem finora utilizzati<sup>17,18</sup>. Basti pensare alla possibilità di valutare l'evoluzione delle placche vulnerabili in termini morfologici e funzionali (variazione dello spessore della capsula fibrosa e riduzione della componente infiammatoria) e l'efficacia della terapia ipolipemizzante sulla progressione/regressione dell'aterosclerosi coronarica.

## **Lo studio CLIMA**

In questo contesto è stato concepito lo studio CLIMA (codice clinical trial.gov NCT02883088), un registro prospettico osservazionale che si propone di esplorare la correlazione tra la morfologia delle placche aterosclerotiche valutate con OCT e il rischio futuro di eventi cardiovascolari a medio (mesi) e lungo termine (anni). Si tratta di uno studio multicentrico, coinvolgente laboratori ad alto volume di angioplastiche e con elevata esperienza nell'imaging intravascolare, che mira a raccogliere i dati di tutti i pazienti sottoposti a valutazione OCT dell'arteria discendente anteriore nel tratto medio-prossimale (minimo 30 mm) non sottoposta a trattamento di rivascolarizzazione percutanea e/o chirurgica. I pazienti arruolati verranno seguiti clinicamente con regolari follow-up sia telefonici sia ambulatoriali per un tempo previsto di circa 10 anni. Durante questo periodo saranno registrati tutti i nuovi eventi cardiovascolari e le ospedalizzazioni per cause cardiologiche; tutta la documentazione (es. cartella clinica) verrà acquisita, registrata in un database e accuratamente valutata da uno specifico comitato. La completezza e l'accuratezza dei dati registrati verrà periodicamente verificata a livello dei singoli centri, in modo da ridurre al minimo la presenza di dati incompleti (<5% per ogni variabile registrata).

### ***Endpoints dello studio***

L'endpoint primario dello studio è la correlazione tra i criteri OCT di vulnerabilità di placca stabiliti dagli studi autoptici e la reale incidenza di eventi cardiaci imputabili a tali placche ateromasiche. Verrà disegnata una mappa delle lesioni coronariche di ogni singolo paziente e osservata la loro propensione all'instabilizzazione nel tempo in base alla presenza o meno dei criteri di vulnerabilità all'OCT. In particolare, verrà valutata l'esistenza di uno "score"

di rischio in base alla numerosità di tali criteri OCT all'interno di una stessa placca.

Ai fini dello studio, verranno arruolati solo i pazienti con placche aterosclerotiche non critiche nel tratto medio-proximale dell'arteria discendente anteriore e saranno considerati solo gli eventi cardiaci maggiori chiaramente imputabili a tali placche, cioè la morte cardiaca e l'infarto miocardico anteriore (STEMI/NSTEMI).

### ***Criteri OCT di valutazione delle placche instabili***

Sulla base degli studi autoptici e delle attuali conoscenze di fisiopatologia sono stati selezionati i seguenti parametri OCT per la definizione di placca aterosclerotica vulnerabile:

- area luminale minima a livello della placca  $<3.5 \text{ mm}^2$ .
- Estensione del pool lipidico all'interno della placca  $>180^\circ$ .
- Cappuccio fibroso con uno spessore  $<75 \mu\text{m}$ .
- Presenza di infiltrato infiammatorio macrofagico.
- Presenza di noduli calcifici.
- Presenza di neo-vasi (vasa-vasorum) e/o emorragia intraplacca.
- Presenza di cristalli di colesterolo (in presenza di pool lipidico).

Le immagini OCT sono state valutate da due operatori esperti indipendenti.

### ***Popolazione di studio e risultati***

Dopo una prima fase esplorativa di circa 500 pazienti, utilizzata per verificare la validità dell'ipotesi di ricerca e per il calcolo del campione statistico necessario, sono stati arruolati complessivamente 1.003 pazienti, per un totale di 1.776 placche lipidiche valutate con l'OCT nel contesto sia di sindromi coronariche acute sia di cardiopatia ischemica stabile.

L'arruolamento, iniziato a gennaio 2013, si è concluso a dicembre 2016 e ad oggi tutti i pazienti arruolati hanno raggiunto il follow-up minimo richiesto di un anno, con un tasso di eventi cardiaci maggiori di circa il 4%. In occasione del prossimo simposio CCC 2018 saranno discussi in dettaglio il razionale dello studio ed i risultati preliminari a un anno di follow-up; in particolare, verranno confrontate la frequenza e la distribuzione dei parametri OCT di vulnerabilità di placca nei pazienti con e senza successivi eventi clinici.

## **BIBLIOGRAFIA**

- 1) *L Goldman, A Shafer*, Chapter 70: Atherosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology in Glodman's Cecil Medicine, 24<sup>a</sup> ed., Philadelphia, Elsevier, 2012
- 2) *Erling Falk, Valentin Fuster*, Chapter 32: Atherothrombosis: disease burden, activity, and vulnerability in Hurst's The Heart, 14<sup>a</sup> ed., McGraw-Hill Education, 2017
- 3) *De Caterina R*. Endothelial dysfunctions: common denominators in vascular disease. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2000; 3:453-467
- 4) *Falk E, Nakano M, Bentzon JF, Finn AV, Virmani R*. Update on acute coronary syndromes: the pathologists' view. *Eur Heart J* 2013; 34:719-728
- 5) *Naghavi M, Libby P, Falk E, et al*. From vulnerable plaque to vulnerable patient:

- a call for new definitions and risk assessment strategies: Part I. *Circulation* 2003; 108:1664-72
- 6) Prati F, Regar E, Mintz GS, et al. Expert review document on methodology, terminology, and clinical applications of optical coherence tomography: physical principles, methodology of image acquisition, and clinical application for assessment of coronary arteries and atherosclerosis. *Eur Heart J* 2010; 31:401-415
  - 7) Prati F, Guagliumi G, Mintz GS, et al. Expert review document part 2: methodology, terminology and clinical applications of optical coherence tomography for the assessment of interventional procedures. *Eur Heart J* 2012; 33:2513-20
  - 8) Suter MJ, Nadkarni SK, Weisz G, et al. Intravascular optical imaging technology for investigating the coronary artery. *J Am Coll Cardiol Cardiovasc Imaging* 2011; 4:1022-3
  - 9) Gonzalo N, Escaned J, Alfonso F, et al. Morphometric assessment of coronary stenosis relevance with optical coherence tomography: a comparison with fractional flow reserve and intravascular ultrasound. *J Am Coll Cardiol* 2012; 59:1080-9
  - 10) Jang IK, Bouma BE, Kang DH, et al. Visualization of coronary atherosclerotic plaques in patients using optical coherence tomography: comparison with intravascular ultrasound. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39:604-609
  - 11) Kawasaki M, Bouma BE, Bressner J, et al. Diagnostic accuracy of optical coherence tomography and integrated backscatter intravascular ultrasound images for tissue characterization of human coronary plaques. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48:81-88
  - 12) Di Vito L, Agozzino M, Marco V, et al. Identification and quantification of macrophage presence in coronary atherosclerotic plaques by optical coherence tomography. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2015; 16:807-13
  - 13) Tearney GJ, Regar E, Akasaka T, et al. Consensus standards for acquisition, measurement, and reporting of intravascular optical coherence tomography studies: a report from the International Working Group for Intravascular Optical Coherence Tomography Standardization and Validation. *J Am Coll Cardiol* 2012; 59:1058-72
  - 14) Mulligan-Keohe MJ. The vasa vasorum in diseased and non-diseased arteries. *Am J Physiol* 2010; 298:H295-H305
  - 15) Virmani R, Burke AP, Farb A, Kolodgie FD. Pathology of the vulnerable plaque. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47 Suppl 8:C13-8
  - 16) Souteyrand G, Arbustini E, Motreff P, et al. Serial optical coherence tomography imaging of ACS-causing culprit plaques. *Euro Interv* 2015; 11:319-24
  - 17) Gatto L, Marco V, Contarini M, Prati F. Atherosclerosis to predict cardiac events: where and how to look for it. *J Cardiovasc Med* 2017; 18:e154-e156
  - 18) Gatto L, M. Albertucci, Prati F. Primary prevention of coronary artery disease: let's start with calcium score. *J Cardiovasc Med*, in press