

AGGIORNAMENTO

LA PLACCA ATEROSCLEROTICA NELLE SINDROMI CORONARICHE

Atherosclerotic Plaque in Coronary Syndromes

STEFANIA RIZZO, CRISTINA BASSO, GAETANO THIENE

Patologia Cardiovascolare, Dipartimento di Scienze Cardiologiche, Toraciche e Vascolari, Università degli Studi di Padova, Padova; Cardiovascular Pathology, Department of Cardiac, Thoracic and Vascular Sciences, University of Padua Medical School, Padua

SUMMARY

Atherosclerotic coronary artery disease is the leading cause of morbidity and mortality worldwide. It manifests mostly in the form of coronary syndromes including chronic stable angina, unstable angina, myocardial infarction, and sudden cardiac death. In stable angina, the atherosclerotic plaque is characterized by a thick fibrous cap, a small lipid core and negative arterial remodeling (stable plaque), causing critical stenosis of the lumen (>75%). Acute coronary syndromes are most commonly triggered by rupture or erosion of an unstable atheromatous plaque, with luminal thrombosis and intraplaque hemorrhage. The vulnerable plaque at risk of rupture is the thin-cap fibroatheroma, yellow, usually accounting for no-flow limiting lesion due to a positive arterial remodelling. It shows a large lipid core, a thin fibrous cap, with a high content of inflammatory cells (macrophages and T lymphocytes) releasing matrix metalloproteinases and cytokines and leading to reduced collagen and smooth muscle cells. Finally, a proportion of acute coronary syndromes originate from morphologically stable plaques, but functionally unstable, characterized by smooth muscle cells proliferation with preserved tunica media leading to vasospasm. The early detection in vivo of vulnerable plaques is obtained with several imaging modalities, such as intravascular ultrasonography (IVUS), optical coherence tomography (OCT) and positron emission tomography (PET). Knowledge of the substrates, both structural and functional, of plaque instability and identification of predictive risk factors are essential for preventive and curative treatment.

Key words: *atherosclerosis; acute coronary syndromes; vulnerable plaque; unstable plaque; myocardial infarction; sudden death.*

Indirizzo per la corrispondenza

Gaetano Thiene
U.O.C Patologia Cardiovascolare
Dipartimento di Scienze Cardiologiche,
Toraciche e Vascolari,
Università degli Studi di Padova,
Via Gabelli, 61 - 35121 Padova
e-mail: gaetano.thiene@unipd.it

Introduzione

L'aterosclerosi coronarica è la causa principale della cardiopatia ischemica acuta o cronica e vede nella placca aterosclerotica la sua lesione elementare, che può rendere ragione di svariate sindromi cliniche (1-8).

La placca aterosclerotica è la più subdola delle patologie dell'albero arterioso,

specie coronarico. È presente in maniera silente e subcritica nella maggior parte dei soggetti già dopo i 20 anni (9-15).

È un'afezione che colpisce l'intima in maniera diffusa, distrettuale o perfino focale. Consiste di un rilievo intimale abitualmente fibro-ateromasico, ovvero con una pappia lipidica in profondità (ateroma o "core" lipidico) e un cappuccio fibroso sovrastante che separa l'ateroma dal lume (16).

Nel corso della sua storia naturale la placca va incontro a una crescita che se supera la soglia critica di stenosi (>75%), dà segno di sé sotto sforzo, quando si svela una discrepanza fra domanda da parte del miocardio e capacità di fornitura di sangue. Si innesca un meccanismo anaerobico con produzione di lattati e dolore (angina stabile). Questa è la condizione più fortunata perché dà segno di sé con il dolore e può dare luogo con il tempo allo sviluppo di circoli collaterali compensatori (17, 18).

La placca aterosclerotica può altresì complicarsi con fenomeni patologici acuti, segno di instabilità (placca instabile), che possono dare luogo a gravi complicanze, rischiose per la vita (angina instabile, infarto miocardico, morte improvvisa) (1-8).

Definizione di termini

Placca stabile

È quella placca aterosclerotica "dormiente", a lenta crescita, che diventa sintomatica quando il suo volume diventa stenosante il lume.

Sotto sforzo dà segni elettrocardiografici di ischemia (generalmente sottoslivellamento del tratto ST e/o inversione dell'onda T nei corrispondenti territori miocardici del ventricolo sinistro, segnalati dalle derivazioni precordiali o periferiche). La stenosi è generalmente fissa, la

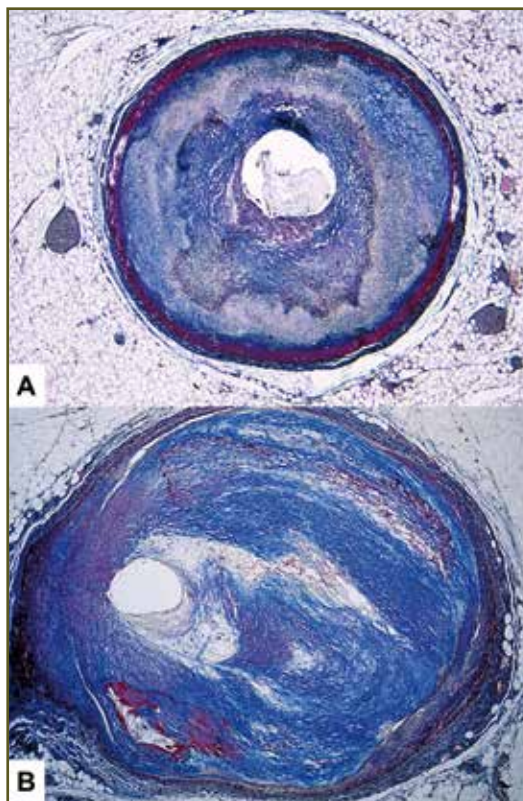


Figura 1 - Angina stabile. Le placche sono in genere ostruttive (stenosi >75%), concentriche (A) o eccentriche (B), e sono caratterizzate da uno spesso cappuccio fibroso che separa il lume dal "core" lipidico necrotico (colorazione Azan-Mallory).

placca rappresentando un ostacolo meccanico alla progressione ematica, senza un contributo funzionale (vasospasmo) (19) (*Figura 1*).

Placca vulnerabile

Con il tempo il "core" lipidico della placca (ateroma, responsabile del colore giallo della placca) aumenta di volume, mentre sempre più sottile diventa il cappuccio fibroso (13-15) (*Figura 2*).

Il processo è legato da un lato a una progressiva insudazione di lipidi e all'apoptosi delle foam cells (monociti o cellule muscolari lisce cariche di lipidi), con

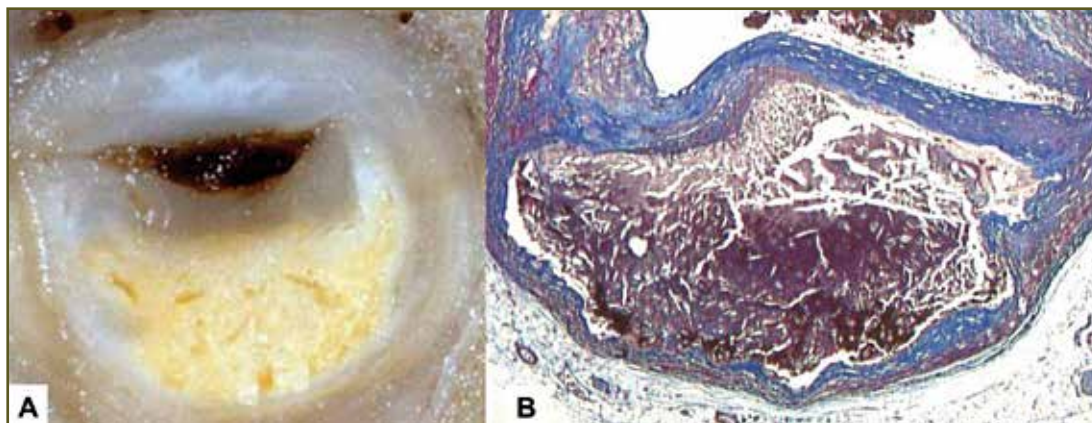


Figura 2 - Placca vulnerabile. Macroscopicamente (A) la placca è gialla per l'abbondante contenuto in lipidi e non necessariamente ostruttiva (stenosi del lume <70%). Microscopicamente (B) è caratterizzata da un ampio core lipidico e un sottile cappuccio fibroso (colorazione Azan-Mallory).

liberazione nell'interstizio di colesterolo/ fosfolipidi, e dall'altro a un progressivo assottigliamento del cappuccio fibroso per lisi del collagene da parte di metalloproteasi (collagenasi), liberate dai macrofagi (21-25).

La rottura della placca, con tutte le sue potenziali complicanze trombotiche, è imminente, tanto che la placca vulnerabile può essere considerata come una potenziale situazione di rottura ("impending rupture") ad alto rischio di infarto e morte improvvisa coronarica.

Altri fattori di vulnerabilità e instabilità di placca recentemente individuati sono la presenza di calcificazioni della placca, sia in forma di microgranuli nel cappuccio fibroso, che aumentano lo stress meccanico e predispongono alla rottura, sia come noduli calcifici in placche avanzate, che possono affiorare sulla superficie endoteliale e scatenare una trombosi; e inoltre, la neoangiogenesi con emorragia intrapacca, che porta ad espansione del volume della placca, che può raggiungere livelli critici di stenosi, e all'ingresso di nuove cellule infiammatorie che ne aumentano la vulnerabilità (8, 15, 26).

È importante ricordare inoltre che le placche vulnerabili sono in genere non ostruttive (stenosi <75%) per un fenomeno di rimodellamento positivo o espansivo della parete del segmento arterioso che le ospita, per cui possono essere valutate come angiograficamente non significative, sono silenti e non determinano lo sviluppo di circoli collaterali. La severità della stenosi del lume non è quindi un parametro sufficiente per stimare il rischio di eventi acuti.

Gli ultrasuoni endovascolari o, meglio ancora, la tomografia ottica a coerenza di fase (27-30) sono le tecniche attuali in uso per la caratterizzazione in vivo della composizione della placca e l'individuazione delle situazioni di vulnerabilità e rottura incipiente.

Trattandosi di tecniche invasive non possono essere impiegate in termini di screening.

Placca instabile

È la situazione che si viene a creare quando la struttura della placca e l'entità della stenosi vengono improvvisamente alterate.

La condizione più frequente è la rottura del cappuccio fibroso, con formazione di trombosi sovrapposta, a seguito di processi flogistici che coinvolgono la placca stessa (*Figura 3*).

Si può trattare di trombi piastrinici, non necessariamente occlusivi, o di trombi fibrino-ematici (maglie di fibrina che intrappolano emazie e leucociti) (1, 2, 31-36). Viene superata la soglia di stenosi con una subocclusione del lume per cui l'ischemia miocardica con angina si manifesta anche a riposo per grave riduzione del flusso ematico, o può determinarsi una completa ostruzione del lume per trombosi occlusiva con interruzione completa del flusso coronarico. Ma l'instabilità di placca può avere un mero meccanismo funzionale da vasospasmo sopraggiunto per contrazione delle cellule muscolari lisce della tonaca media e stenosi critica-occlusiva transitoria (37-40).

La placca coronarica nelle sindromi coronariche

Angina stabile

Si manifesta sotto sforzo ed è generalmente attribuibile a placche coronariche che nell'evoluzione del processo aterosclerotico siano diventate "critiche", ovvero non in grado di assicurare un flusso coronarico adeguato all'aumento della richiesta di sangue da parte del territorio miocardico corrispondente (19, 41, 42). La soglia critica, oltre la quale scatta la discrepanza coronarica sotto sforzo, è rappresentata da una stenosi del lume superiore al 75% (18). La coronarografia o la TAC coronarica con mezzo di contrasto (43) sono in grado di visualizzare con precisione la sede e la gravità della placca.

È l'indicazione ideale per l'angioplastica coronarica con stent o bypass aorto-coronarico (44-46). A gradi inferiori di

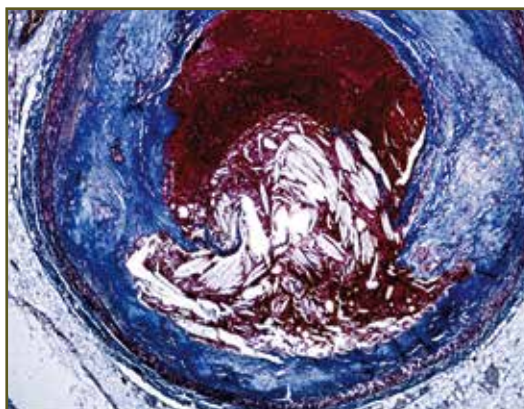


Figura 3 - Placca non ostruttiva instabile con trombosi coronarica del ramo discendente anteriore della arteria coronarica sinistra da rottura di sottile cappuccio fibroso. L'emorragia intraplastrica partecipa all'espansione della placca e all'occlusione acuta del vaso (caso di morte improvvisa cardiaca aritmica; colorazione Azan-Mallory).

stenosi, l'aumento di velocità del flusso di sangue attraverso il segmento stenotico è in grado di garantire ugualmente una perfusione adeguata e di innescare pertanto un metabolismo anaerobico, con produzione di lattato e dolore.

Angina instabile

Quando la discrepanza fra domanda e offerta di flusso coronarico si verifica già a riposo generando angina, significa che il lume si è improvvisamente ridotto ben oltre la soglia critica, ma non è occluso. Significa che sopra la placca si è sovrapposto un trombo, generalmente piastrinico, che ha creato un peggioramento improvviso della stenosi (1-8, 20-25, 32-36, 47-49). Si tratta per lo più di rottura di placca con sottile cappuccio fibroso (*Figura 3*) (15). La rottura si verifica quando il cappuccio fibroso è estremamente assottigliato e infiammato. L'assottigliamento del cappuccio fibroso implica 2 meccanismi: da una parte, la perdita graduale di cellule muscolari lisce del cappuccio fibroso per apopto-

si, dall'altra, l'infiltrazione di macrofagi e linfociti T.

I macrofagi portano alla degradazione del collagene per liberazione di enzimi proteolitici come le metalloproteinasi (collagenasi) e le catepsine, ma anche ne ostacolano la sintesi per il rilascio insieme ai linfociti T di citochine, come il fattore di necrosi tumorale, che induce l'apoptosi delle cellule muscolari lisce, e l'interferon-gamma, che impedisce la secrezione di nuovo collagene, necessario per riparare e mantenere integro il cappuccio fibroso,

con squilibrio tra degradazione e sintesi della matrice extracellulare (Figura 4).

La rottura del cappuccio in genere si manifesta spontaneamente, ma può essere scatenata da stress fisici o emotivi, per l'attivazione del sistema simpatico con aumento della frequenza cardiaca e della pressione sanguigna.

Il quadro elettrocardiografico non mostra il classico soprasslivellamento del tratto ST da infarto miocardico per interruzione della perfusione del miocardio corrispondente, bensì sottoslivellamento del tratto

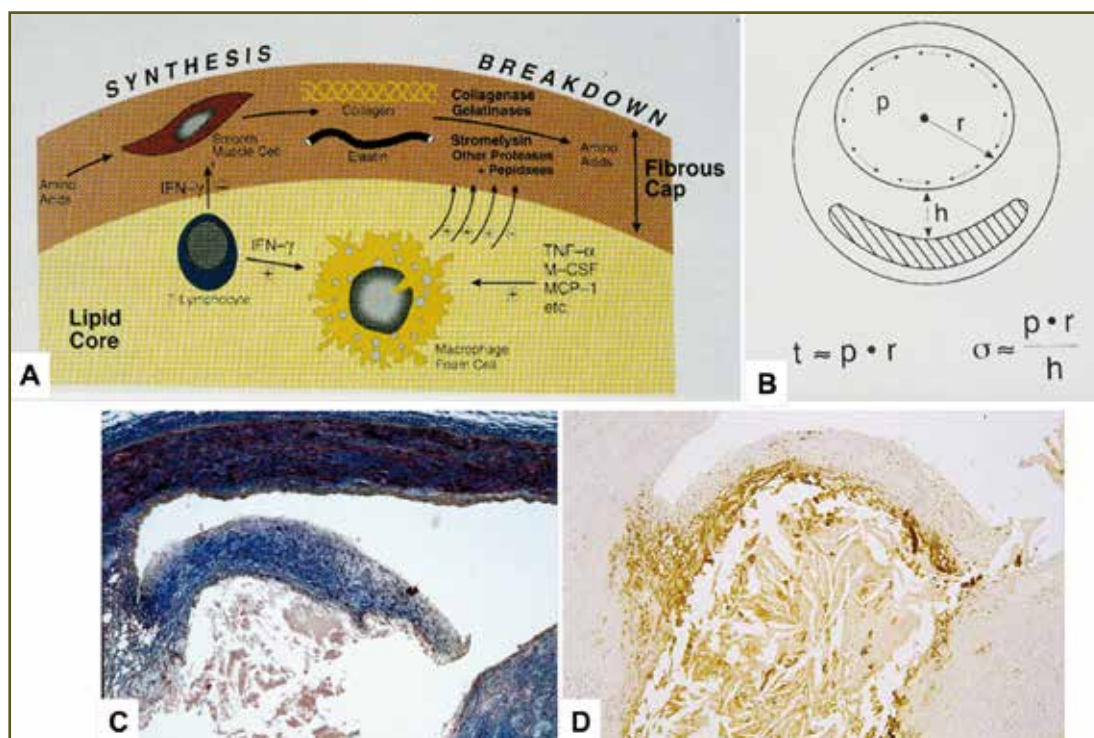


Figura 4 - A. Schema che illustra i meccanismi biologici responsabili del progressivo assottigliamento del cappuccio fibroso della placca, rendendola vulnerabile alla rottura: da una parte, viene meno la sintesi di nuovo collagene per apoptosi delle cellule muscolari lisce indotta da citochine, in particolare interferon-gamma, rilasciate dalle cellule infiammatorie, soprattutto linfociti T; dall'altra, si ha la lisi del collagene ad opera di metalloproteasi (collagenasi, elastasi), rilasciate dai macrofagi. B. In accordo alla legge di Laplace, la tensione che si esercita sul cappuccio fibroso è direttamente proporzionale alla pressione endovascolare e al raggio del lume, e inversamente proporzionale allo spessore del cappuccio fibroso stesso. C. Paziente maschio di 34 anni, morte improvvisa aritmica per rottura della spalla di sottile cappuccio fibroso della placca aterosclerotica (colorazione Azan-Mallory). D. Si osservi il ricco infiltrato macrofagico nel cappuccio fibroso (colorazione immunohistochimica per CD68).

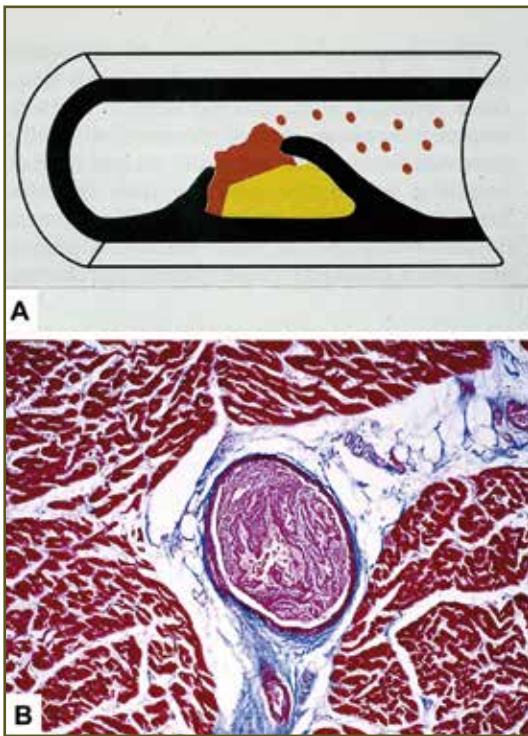


Figura 5 - Microemboli possono staccarsi ed essere osservati nelle piccole arterie del territorio miocardico distale. Tali microemboli possono essere responsabili di mancata riperfusione dopo riapertura del vaso (cosiddetto no-reflow) (A. Schema; B. Sezione istologica, colorazione Azan-Mallory).

ST e alterazione dell'onda T per riduzione del flusso, anche se movimenti enzimatici (troponina T, CK, e CKMB) possono essere riscontrati per focale necrosi miocardiche da microembolizzazioni piastriniche da trombosi della placca ulcerata, che possono causare ostruzione microvascolare e impedire la riperfusione miocardica nonostante la ricanalizzazione del segmento coronarico affetto, cosiddetto fenomeno "no-reflow" (Figura 5) (50-53).

Il pronto intervento con farmaci antiaggreganti piastrinici e l'angioplastica coronarica d'urgenza con applicazione di stent sono in grado di disostruire e mantenere pervio il tratto stenotico.

A questo substrato organico dell'angina instabile si contrappone quello da vasospasmo (angina vasospastica). Si tratta di un'angina a riposo per un'occlusione transitoria da vasospasmo sovrapposto di regola ad una placca aterosclerotica anche priva di ulcerazione o organizzazioni fibrino-piastriniche. Il lume però ne viene temporaneamente ostruito dal vasospasmo. Trattandosi di una occlusione, il tracciato ECG è del tipo sopraslivellamento del tratto ST, anche se temporaneo (cosiddetta angina di Prinzmetal) (37-40). Per dimostrare l'occorrenza del vasospasmo coronarico nella patogenesi e nella diagnosi differenziale delle sindromi coronariche acute possono essere impiegati test provocativi all'angiografia, tramite somministrazione per via endovenosa o intracoronarica di acetilcolina o ergonovina, che causano la contrazione delle cellule muscolari lisce vascolari (54). Farmaci antispastici quali i calcio-antagonisti possono prevenire la ipercontrattilità delle cellule muscolari lisce della tonaca media.

In conclusione l'angina instabile può essere riconducibile ad una instabilità organica di placca, per flogosi o trombosi, o funzionale, per vasospasmo. I quadri infiammatori di instabilità possono essere visualizzabili tramite gli ultrasuoni endovascolari o la tomografia ottica a coerenza di fase (27-30).

Infarto miocardico acuto

L'infarto miocardico acuto può essere transmurale o subendocardico. Mentre il secondo può avvenire anche in assenza di una occlusione coronarica, il transmurale è pressoché sempre dovuto ad una occlusione di una arteria coronaria subepicardica, per lo più da trombosi occlusiva su placca aterosclerotica (55-61). La formazione del trombo occlusivo è dovuta più spesso a fissurazione di una placca per rot-

tura del cappuccio fibroso che si è via via assottigliato nel tempo (15), oppure a una cosiddetta erosione ovvero una disendotelizzazione in corrispondenza di una placca con spesso cappuccio fibroso, perfino privo di ateroma e costituita soltanto da una proliferazione fibrocellulare senza depositi lipidici (62-67).

Nel primo caso la fissurazione di placca espone direttamente il sangue al collagene e alla pappa lipidica, altamente trombogenici, perfino con fuoriuscita (“vomica”) del “core” lipidico ed emorragia di placca, per entrata nell’ateroma di sangue, che contribuisce a gonfiare la placca e ad ostruire, insieme alla trombosi, il segmento coronarico affetto (31, 68).

La rottura finale del cappuccio fibroso, oltre alla liberazione di collagenasi dalle foam cells, può essere causata da una flogosi acuta di incerta natura (immunitaria? infettiva?) (69-73). Il ruolo dell’infiammazione nella patogenesi dell’aterosclerosi e delle sue complicanze ha portato allo sviluppo di tecniche in grado di misurare

la temperatura della placca come segno di flogosi e vulnerabilità (74).

Altro segno di infiammazione di placca è la captazione di un tracciante come il fluorodesossiglucosio da parte dei macrofagi attivati, la cui entità può essere misurata con la tomografia ad emissione di positroni (75).

La lisi del trombo mediante streptochinasi o plasminogeno favorisce la riapertura del vaso e può limitare l’infarto allo strato subendocardico, se effettuata entro 90 minuti (76-78).

Residua però la stenosi in corrispondenza della placca (79, 80), per cui l’attuale atteggiamento terapeutico è più aggressivo con angioplastica primaria e applicazione di uno stent coronarico (44-46). Il trombo può venire aspirato per evitare disseminazioni emboliche distali durante la dilatazione con palloncino e l’applicazione dello stent (81).

Va notato che l’infarto miocardico nella gran parte dei soggetti si verifica in assenza di storia pregressa di angina stabile o instabile, a testimonianza che la placca

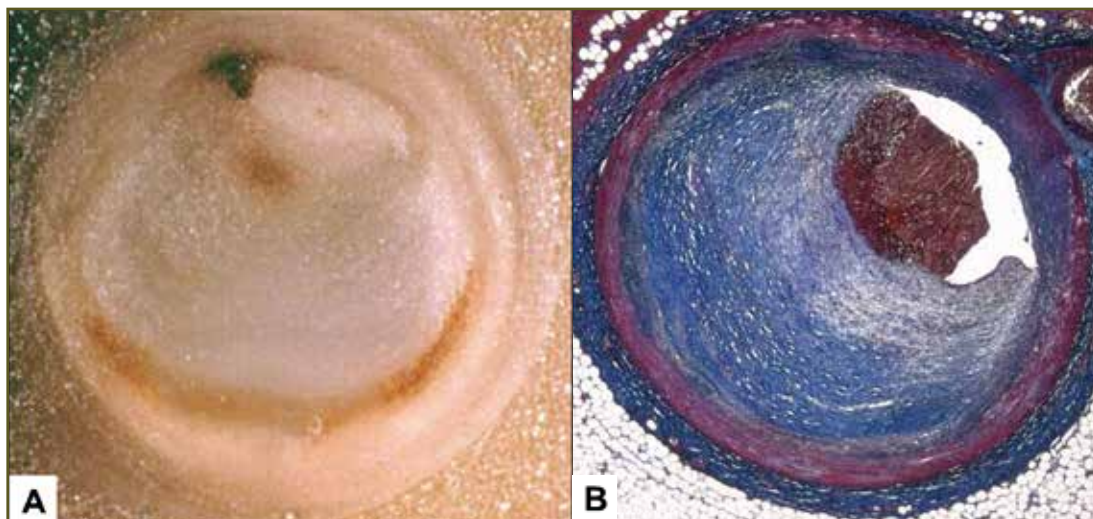


Figura 6 - Placca instabile con trombosi coronarica su placca aterosclerotica ostruttiva a spesso cappuccio fibroso, causata da erosione endoteliale per endotelite (caso di morte improvvisa cardiaca aritmica; A. Immagine macroscopica; B. Sezione istologica, colorazione Azan-Mallory).

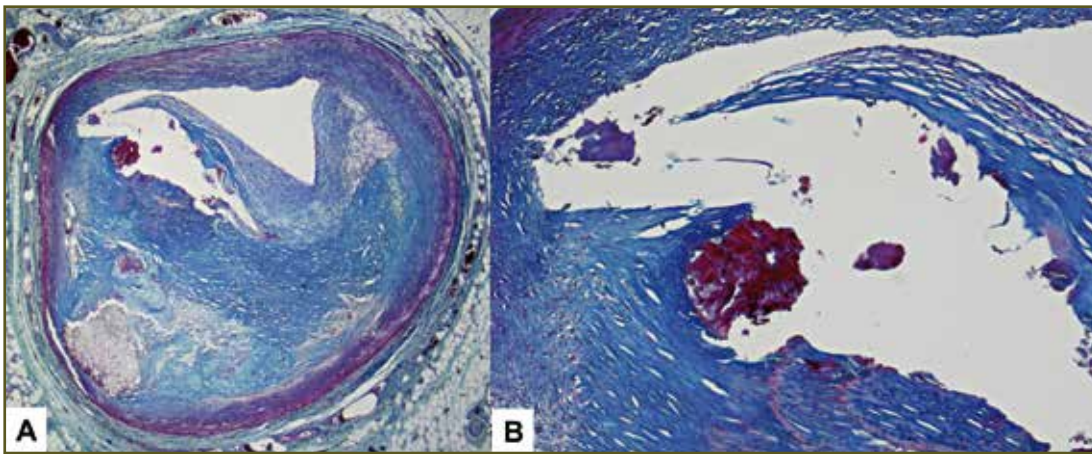


Figura 7 - Rottura del cappuccio fibroso di placca aterosclerotica ostruttiva del ramo discendente anteriore della arteria coronaria sinistra da nodulo calcifico superficiale (colorazione Azan-Mallory, B ingrandimento di A).

responsabile, dove si verifica la trombosi occlusiva, non era significativamente stenotica (82). Purtroppo l'infarto può essere la prima manifestazione clinica di una sindrome coronarica, per la rottura di una placca vulnerabile non critica. L'identificazione in tempo utile di placche vulnerabili, potenzialmente a rischio di rottura, rappresenta la sfida nella prevenzione dell'infarto miocardico e della morte improvvisa coronarica.

In circa un terzo dei casi la trombosi coronarica occlusiva si verifica per erosione endoteliale in assenza di una rottura di placca (*Figura 6*) (62-67). La complicanza è del tutto imprevedibile, non solo perché la placca sottostante spesso non causa stenosi critica, ma soprattutto perché in termini di composizione tissutale non si tratta di una placca vulnerabile. I meccanismi responsabili dell'erosione endoteliale possono essere variabili (danno endoteliale da attacco ipertensivo? da endotelite per flogosi immunitaria o infettiva? da vasospasmo).

Più raramente, un nodulo calcifico che affiora sulla superficie endoteliale può

dare inizio alla formazione del trombo (*Figura 7*). Questo fenomeno, non universalmente accettato, renderebbe conto di <5% delle trombosi su placca aterosclerotica (8). Bisogna ricordare che la trombosi non causa necessariamente una sindrome coronarica acuta. Può essere un evento silente, soprattutto quando è murale e non occlusiva, responsabile dell'accrescimento della placca per organizzazione, con aumento da una parte del grado di stenosi coronarica ma dall'altra della stabilità di placca.

Morte improvvisa coronarica

La morte improvvisa può avvenire nei primi minuti di una occlusione delle arterie coronarie subepicardiche o per fibrillazione ventricolare (trombosi del ramo discendente anteriore) o per blocco atrio-ventricolare (trombosi della coronaria destra con ischemia del nodo del seno o del nodo atrio-ventricolare) (83, 84).

Il meccanismo di formazione del trombo è simile a quello descritto nella patogenesi dell'infarto miocardico acuto, ovvero rottura di placca o erosione

(1, 63, 85-87). La morte improvvisa avviene nelle primissime fasi dell'infarto miocardico acuto.

L'occlusione coronarica transitoria del vasospasmo coronarico in genere non dà il tempo per lo sviluppo di un infarto miocardico, ma è sufficiente per portare ad arresto cardiaco e morte improvvisa, che avviene generalmente con la riapertura del segmento coronarico alla fine del vasospasmo transitorio, a causa del cosiddetto

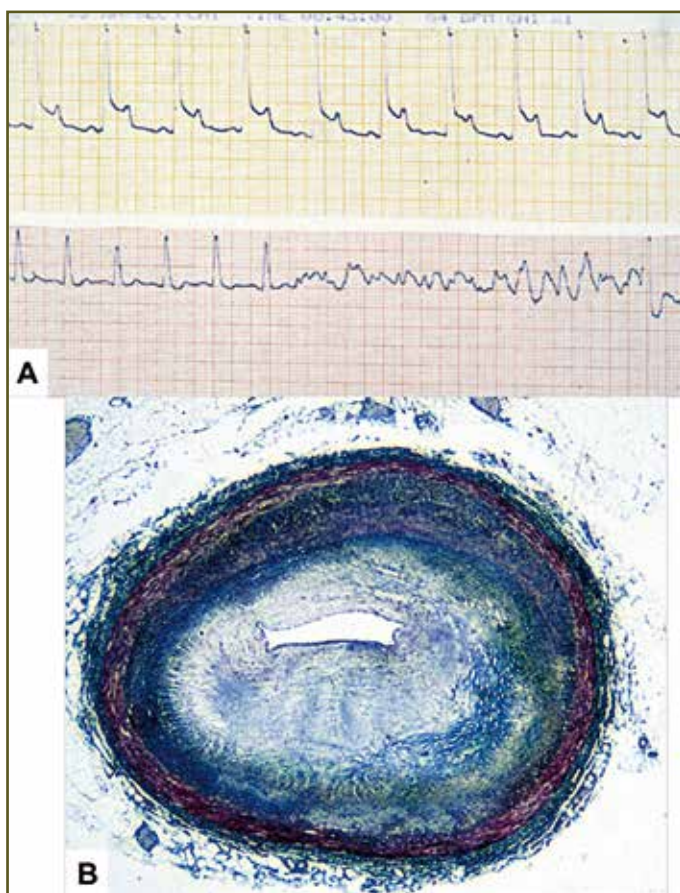


Figura 8 - Instabilità funzionale di placca. L'ECG rivela un sopravvoltage transitorio del tratto ST seguito da fibrillazione ventricolare alla riperfusione (A). All'esame istologico (B), è evidente una placca aterosclerotica con stenosi critica in corrispondenza del ramo discendente anteriore della arteria coronaria sinistra (morte improvvisa cardiaca aritmica in un paziente di 45 anni con angina vasospastica; colorazione Azan-Mallory).

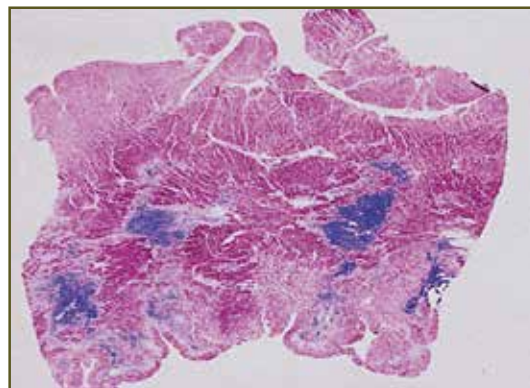


Figura 9 - Morte improvvisa cardiaca aritmica in infarto miocardico antero-settale con fibrosi sostitutiva "ad arcipelago" responsabile di una propagazione a zig-zag e rientri dell'impulso elettrico (colorazione Azan-Mallory).

danno da riperfusione con sovvertimento della stabilità elettrica del miocardio (*Figura 8*) (88, 89).

Istologicamente, il miocardio ventricolare nel territorio dell'arteria coronaria ostruita mostra segni di danno ischemico iperacuto, che consiste nella ondulazione delle miofibre e nella necrosi a bande di contrattura dei cardiomiociti (90).

L'esperienza della morte improvvisa giovanile nella Regione Veneto ha mostrato che solo un terzo delle morti improvvise coronariche è dovuto a trombosi occlusiva su placca ulcerata o erosa, mentre nei due terzi si tratta di placche critiche-subcritiche con verosimile sovrapposizione di vasospasmo coronarico (91-93).

In entrambi i casi il processo aterosclerotico è limitato ad una placca aterosclerotica critica, situata nel tratto prossimale-medio del ramo discendente anteriore, che si conferma il ramo coronarico della morte improvvisa.

In una larga maggioranza di decessi improvvisi in età adulta e anziana, la morte improvvisa coronarica si verifica in soggetti portatori di una cicatrice postin-

fartuale con grave compromissione della contrattilità miocardica (frazione di eiezione <35%). L'evento aritmico può essere precipitato da una nuova trombosi acuta coronarica oppure dalla elevata aritmogenicità della cicatrice postinfartuale (*Figura 9*) (94). Le coronarie in questi casi appaiono diffusamente ostruite da placche aterosclerotiche spesso calcifiche con segni di organizzazione e ricanalizzazione di trombi pregressi (95-98).

Il controllo del colesterolo sierico tramite la terapia con statine gioca un ruolo importante nella prevenzione secondaria rallentando la progressione dell'aterosclerosi e prevenendo la vulnerabilità di placca (98).

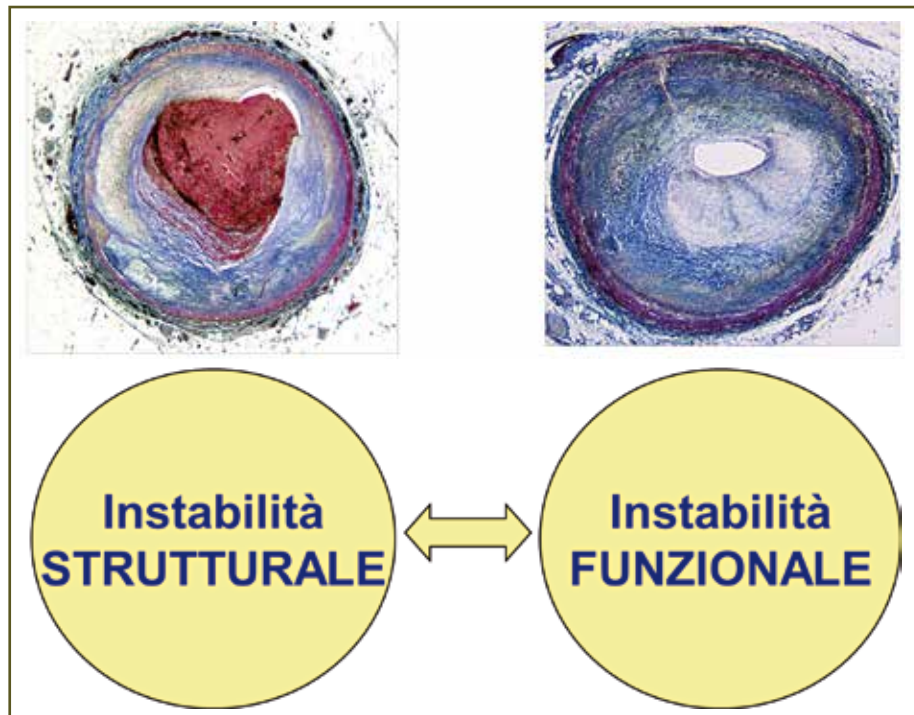
Conclusioni

Si rende necessaria una maggiore conoscenza dei substrati anatomici e funzio-

nali della vulnerabilità di placca e dei meccanismi di instabilità, al fine di individuare nuovi fattori di rischio per lo sviluppo di sindromi coronariche acute e di formulare trattamenti efficaci volti alla stabilizzazione della placca (non solo nel senso classico di placca fibroateromasica con sottile cappuccio fibroso, ma anche di placca predisposta all'erosione endoteliale e al vasospasmo, *Figura 10*).

L'attenzione è oggi volta all'identificazione non solo della placca vulnerabile, ma anche del paziente vulnerabile (100,101), cioè a rischio di eventi acuti a breve termine, in base al "burden" aterosclerotico (valutato tramite tecniche quali il calcium score coronarico e l'ispessimento intimale carotideo), alla propensione alla trombosi (individuazione di biomarkers di infiammazione e ipercoagulabilità), e alla suscettibilità miocardica all'ischemia e alle aritmie.

Figura 10 - L'instabilità di una placca aterosclerotica può essere strutturale, per rottura o erosione del cappuccio fibroso con trombosi occlusiva, oppure funzionale, su placca aterosclerotica coronarica, strutturalmente stabile, con occlusione vasospastica temporanea del segmento affetto.



RIASSUNTO

L'aterosclerosi coronarica è la principale causa di morbilità e mortalità. Essa si manifesta con sindromi coronariche del tipo angina stabile, angina instabile, infarto miocardico e morte improvvisa. Nell'angina stabile, la placca è caratterizzata da uno spesso cappuccio fibroso e un modico core lipidico (placca stabile) e causa una stenosi critica del lume (>75%). Le altre sindromi coronariche sono scatenate generalmente da rottura o da erosione di una placca instabile, con trombosi endoluminale. La placca vulnerabile, a rischio di rottura, è gialla e caratterizzata da un ampio core lipidico e un sottile cappuccio fibroso, densamente infiltrato da cellule infiammatorie, soprattutto macrofagi e linfociti T, che con il rilascio di metalloproteasi e citochine, portano alla degradazione del collagene e alla perdita per apoptosi delle cellule muscolari lisce. Tuttavia, anche placche strutturalmente stabili, caratterizzate da proliferazione delle cellule muscolari lisce e da una tonaca media preservata, possono diventare funzionalmente instabili e dare sindromi coronariche acute per vasospasmo. La individuazione in vivo delle placche vulnerabili è oggi possibile grazie a tecniche di imaging, come gli ultrasuoni endovascolari, la tomografia a coerenza ottica e la tomografia ad emissione di positroni. La conoscenza dei substrati anatomici e funzionali della vulnerabilità di placca e la individuazione di fattori di rischio predittivi rappresentano la sfida per la cura e la prevenzione delle sindromi coronariche acute.

Parole chiave: *aterosclerosi; sindromi coronariche acute; placca vulnerabile; placca instabile; infarto miocardico; morte improvvisa.*

Bibliografia

1. Falk E. Plaque rupture with severe pre-existing stenosis precipitating coronary thrombosis: Characteristics of coronary atherosclerotic plaques. *Br Heart J.* 1983; 50: 127-134.
2. Davies MJ, Thomas AC. Plaque fissuring-The cause of acute myocardial infarction, sudden ischemic death, and crescendo angina. *Br Heart J.* 1985; 53: 363-373.
3. Gorlin R, Fuster V, Ambrose IA. Anatomic-physiologic links between acute coronary syndromes. *Circulation.* 1986; 74: 6-9.
4. Kragel A, Gertz SD, Roberts WC. Morphologic comparison of frequency and type of acute plaques in the major epicardial coronary arteries in unstable angina pectoris, sudden coronary death and acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 1991; 18: 801-808.
5. Schroeder AP, Falk E. Vulnerable and dangerous coronary plaques. *Atherosclerosis.* 1995; 118 (Suppl.): S141-9
6. Davies MJ. Stability and instability: two faces of coronary atherosclerosis. The Paul Dudley White Lecture 1995. *Circulation.* 1996; 94: 2013-2020.
7. Davies MJ. The pathophysiology of acute coronary syndromes. *Heart.* 2000; 83: 361-366.
8. 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.
9. Angelini A, Thiene G, Frescura C, Baroldi G. Coronary arterial wall and atherosclerosis in youth (1-20 years): a histologic study in a northern Italian population. *Int J Cardiol.* 1990; 28: 361-370
10. Nakashima Y, Wight TN, Sueishi K. Early atherosclerosis in humans: role of diffuse intimal thickening and extracellular matrix proteoglycans. *Cardiovasc. Res.* 2008; 79: 14-23
11. Sary HC, Blankenhorn DH, Chandler AB, Glagov S, Insull W Jr, Richardson M et al. A definition of the intima of human arteries and of its atherosclerosis-prone regions. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation.* 1992; 85: 391-405.
12. Sary HC, Chandler AB, Glagov S, Guyton JR, Insull W Jr, Rosenfeld ME et al. A definition of initial, fatty streak, and intermediate lesions of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation.* 1994; 89: 2462-2478
13. Sary HC, Chandler AB, Dinsmore RE, Fuster V, Glagov S, Insull W Jr et al. A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation.* 1995; 92: 1355-1374.
14. Sary HC. Natural history and histological classification of atherosclerotic lesions: an update. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2000; 20: 1177-1178.
15. Virmani R, Kolodgie FD, Burke AP, Farb A,

- Schwartz SM. Lessons from sudden coronary death: a comprehensive morphological classification scheme for atherosclerotic lesions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2000; 20: 1262-1275.
16. Libby P. Molecular bases of the acute coronary syndromes. *Circulation.* 1995; 91: 2844-2850.
 17. Fuster V, Frye RL, Kennedy MA, Connolly DC, Mankin HT. The role of collateral circulation in the various coronary syndromes. *Circulation.* 1979; 59: 1137-1144.
 18. Falk E. Coronary artery narrowing without irreversible myocardial damage or development of collaterals. Assessment of "critical" stenosis in a human model. *Br Heart J.* 1982; 48: 265-271.
 19. Roberts WC. The coronary arteries and left ventricle in clinically isolated angina pectoris: a necropsy analysis. *Circulation.* 1976; 54: 388-390.
 20. Corti R, Fuster V, Badimon JJ. Pathogenetic concepts of acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol.* 2003; 41: S7-S14.
 21. Shah PK, Falk E, Badimon JJ, Fernanadez-Ortez A, Mailhac A, Villareal-Levy G et al. Human monocyte-derived macrophages induce collagen breakdown in fibrous caps of atherosclerotic plaques: potential role of matrix-degrading metalloproteinases and implications for plaque rupture. *Circulation.* 1995; 92: 1565-1569.
 22. Moreno PR, Falk E, Palacios IF, Newell JB, Fuster V, Fallon JT et al. Macrophage infiltration in acute coronary syndromes. Implications for plaque rupture. *Circulation.* 1994; 90: 775-778.
 23. 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: 377-3781.
 24. Libby P. Mechanisms of acute coronary syndromes and their implications for therapy. *N Engl J Med.* 2013; 368: 2004-2013.
 25. Virmani R, Burke AP, Koldgie FD, Farb A. Vulnerable plaque: the pathology of unstable coronary lesions. *J Interv Cardiol.* 2002; 15: 439-446.
 26. Koldgie FD, Gold HK, Burke AP, Fowler DR, Kruth HS, Weber DK et al. Intraplaque hemorrhage and progression of coronary atheroma. *N Engl J Med.* 2003; 349: 2316-2325.
 27. Nissen SE, Yock P. Intravascular ultrasound: novel pathophysiological insights and current clinical applications. *Circulation.* 2001; 103: 604-616.
 28. Brezinski ME, Tearney GJ, Bouma BE, Izatt JA, Hee MR, Swanson EA et al. Optical coherence tomography for optical biopsy: properties and demonstration of vascular pathology. *Circulation.* 1996; 93: 1206-1213.
 29. Suh WM, Seto AH, Margey RJ, Cruz-Gonzalez I, Jang IK. Intravascular detection of the vulnerable plaque. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2011; 4: 169-178.
 30. Vancraeynest D, Pasquet A, Roelants V, Gerber BL, Vanoverschelde JL. Imaging the vulnerable plaque. *J Am Coll Cardiol.* 2011; 57: 1961-1979.
 31. Fuster V, Badimon L, Cohen M, Ambrose JA, Badimon JJ, Chesebro J. Insights into the pathogenesis of acute ischemic syndromes. *Circulation.* 1988; 77: 1213-1220.
 32. Friedman M. The coronary thrombus: its origin and fate. *Hum Pathol.* 1971; 2: 81-128.
 33. Constantinides P. Cause of thrombosis in human atherosclerotic arteries. *Am J Cardiol.* 1990; 66: 37-40.
 34. Falk E, Shah PK, Fuster V. Coronary plaque disruption. *Circulation.* 1995; 92: 657-671.
 35. Fishbein MC. The vulnerable and unstable atherosclerotic plaque. *Cardiovasc Pathol.* 2010; 19: 6-11.
 36. Davies MJ. The contribution of thrombosis to the clinical expression of coronary atherosclerosis. *Thromb Res.* 1996; 82: 1-32.
 37. Maseri A, L'Abbate A, Baroldi G, Chierchia S, Marzilli M, Ballestra AM et al. Coronary vasospasm as a possible cause of myocardial infarction. A conclusion derived from the study of "preinfarction" angina. *N Engl J Med.* 1978; 299: 1271-1277.
 38. Selzer A, Langston M, Ruggeroli C, Cohn K. Clinical syndrome of variant angina with normal coronary arteriogram. *N Engl J Med.* 1976; 295: 1343-1347.
 39. Hibino H, Kurachi Y. A new insight into the pathogenesis of coronary vasospasm. *Circ. Res.* 2006; 98: 579-581.
 40. Hung MJ, Hu P, Hung MY. Coronary artery spasm: review and update. *Int J Med Sci.* 2014; 11: 1161-1171.
 41. Tunstall-Pedoe H. Angina pectoris: epidemiology and risk factors. *Eur Heart J.* 1985; 6: 1-5.
 42. Hangartner JR, Charleston AJ, Davies MJ, Thomas AC. Morphological characteristics of clinically significant coronary artery stenosis in stable angina. *Br Heart J.* 1986; 56: 501-508.
 43. Fayad ZA, Fuster V, Nikolaou K, Becker C. Computed tomography and magnetic resonance imaging for noninvasive coronary angiography and plaque imaging: current and potential future concepts. *Circulation.* 2002; 106: 2026-2034.
 44. Gruentzig AR, Senning A, Siegenthaler WE. Nonoperative dilation of coronary-artery stenosis: percutaneous transluminal coronary angioplasty. *N Engl J Med.* 1979; 3 01: 61-68.
 45. Braunwald E. Shattuck lecture - Cardiovascular medicine at the turn of the millennium: triumphs, concerns, and opportunities. *N Engl J Med.* 1997; 337: 1360-1369.

46. Serruys PW, Morice MC, Kappetein AP, Colombo A, Holmes DR, Mack MJ et al. Percutaneous coronary intervention versus coronary-artery bypass grafting for severe coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2009; 360:961-972.
47. Holmes DR Jr, Hartzler GO, Smith HC, Fuster V. Coronary artery thrombosis in patients with unstable angina. *Br Heart J*. 1981; 45: 411-416.
48. Mizuno KM, Satomura K, Miyamoto A, Arakawa K, Shibuya T, Miyamoto A et al. Angioscopic evaluation of coronary artery thrombi in acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 1992;326: 287-291.
49. Moreno PR, Bernardi VH, López-Cuellar J, Murcia AM, Palacios IF, Gold HK et al. Macrophages, smooth muscle cells, and tissue factor in unstable angina. Implications for cell-mediated thrombogenicity in acute coronary syndromes. *Circulation*. 1996; 94: 3090-3097.
50. El-Maraghi N, Genton E. The relevance of platelet and fibrin thromboembolism of the coronary microcirculation, with special reference to sudden cardiac death. *Circulation*. 1980; 62: 936-944.
51. 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.
52. Davies MJ, Thomas AC, Knapman PA, Hangartner JR. Intramyocardial platelet aggregation in patients with unstable angina suffering sudden ischemic cardiac death. *Circulation*. 1986; 73: 418-427.
53. Falk E, Thuesen L. Pathology of coronary microembolisation and no reflow. *Heart*. 2003; 89: 983-985.
54. Zaya M, Mehta PK, Bairey Merz CN. Provocative Testing for Coronary Reactivity and Spasm. *J Am Coll Cardiol*. 2014; 63: 103-109.
55. Baroldi G. Acute coronary occlusion as a cause of myocardial infarct and sudden coronary heart death. *Am J Cardiol*. 1965; 16: 859-880.
56. 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.
57. Davies MJ, Woolf N, Robertson WB. Pathology of acute myocardial infarction with particular reference to occlusive coronary thrombi. *Br Heart J*. 1976; 38: 659-664.
58. Davies MJ, Fulton WF, Robertson WB. The relation of coronary thrombosis to ischaemic myocardial necrosis. *J Pathol*. 1979; 127: 99-110.
59. Silver MD, Baroldi G, Mariani F. The relationship between acute occlusive coronary thrombi and myocardial infarction studied in 100 consecutive patients. *Circulation*. 1980; 61: 219-227.
60. DeWood MA, Spores J, Notske R, Mouser LT, Burroughs R, Golden MS et al. Prevalence of total coronary occlusion during the early hours of transmural myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1980; 303: 897-902.
61. Fuster V. Mechanisms leading to myocardial infarction: insights from studies of vascular biology. *Circulation*. 1994; 90: 2126-2146.
62. Van der Wal AC, Becker AE, van der Loos CM, Das PK. Site of intimal rupture or erosion of thrombosed coronary atherosclerotic plaques is characterized by an inflammatory process irrespective of the dominant plaque morphology. *Circulation*. 1994; 89: 36-44.
63. Farb A, Burke AP, Tang AL, Liang TY, Mannan P, Smialek J et al. Coronary plaque erosion without rupture into a lipid core: a frequent cause of coronary thrombosis in sudden coronary death. *Circulation*. 1996; 93: 1354-1363.
64. Arbustini E, Dal Bello B, Morbini P, Burke AP, Bocciairelli M, Specchia G et al. Plaque erosion is a major substrate for coronary thrombosis in acute myocardial infarction. *Heart*. 1999; 82: 269-272.
65. Virmani R, Burke AP, Farb A. Plaque rupture and plaque erosion. *Thromb Haemost*. 1999; 82: 1-3.
66. Bentzon JF, Otsuka F, Virmani R, Falk E. Mechanisms of plaque formation and rupture. *Circ Res*. 2014; 114: 1852-1866.
67. White SJ, Newby AC, Johnson TW. Endothelial erosion of plaques as a substrate for coronary thrombosis. *Thromb Haemost*. 2016; 115: 509-519.
68. Fernández-Ortiz A, Badimon JJ, Falk E, Fuster V, Meyer B, Mailhac A et al. Characterization of the relative thrombogenicity of atherosclerotic plaque components: implications for consequences of plaque rupture. *J Am Coll Cardiol*. 1994; 23: 1562-1569.
69. Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2005; 352: 1685-1695.
70. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature*. 2002; 420: 868-874.
71. Ross R. Atherosclerosis—an inflammatory disease. *N Engl J Med*. 1999; 340: 115-126.
72. Libby P, Egan D, Skarlatos S. Roles of infectious agents in atherosclerosis and restenosis: an assessment of the evidence and need for future research. *Circulation*. 1997; 96: 4095-4103.
73. Calabrese F, Basso C, Valente M, Thiene G. Coronary thrombosis and sudden death after an enteroviral infection. Case report. *APMIS*. 2003; 111: 315-318.

74. Casscells W, Hathorn B, David M, Krabach T, Vaughn WK, McAllister HA et al. Thermal detection of cellular infiltrates in living atherosclerotic plaques: possible implications for plaque rupture and thrombosis. *Lancet*. 1996; 347: 1447-1451.
75. Tahara N, Imaizumi T, Virmani R, Narula J. Clinical feasibility of molecular imaging of plaque inflammation in atherosclerosis. *J Nucl Med*. 2009; 50: 331-334.
76. Vetovec GW, Leinbach RC, Gold HK, Cowley MJ. Intracoronary thrombolysis in syndromes of unstable ischemia: angiographic and clinical results. *Am Heart J*. 1982; 104: 946-952.
77. Schröder R, Biamino G, von Leitner ER, Linderer T, Brüggemann T, Heitz J et al. Intravenous short-term infusion of streptokinase in acute myocardial infarction. *Circulation*. 1983; 67: 536-548.
78. Brooks N. Intracoronary thrombolysis in acute myocardial infarction. *Br Heart J*. 1983; 50: 397-400.
79. Singh RN. Progression of coronary atherosclerosis. Clues to pathogenesis from serial coronary arteriography. *Br Heart J*. 1984; 52: 451-461.
80. Davies MJ. Successful and unsuccessful coronary thrombolysis. *Br Heart J*. 1989; 61: 381-384.
81. Frobert O, Lagerqvist B, Olivecrona GK, Omerovic E, Gudnason T, Maeng M et al. Thrombus aspiration during ST-segment elevation myocardial infarction *N Engl J Med*. 2013; 369: 1587-1597.
82. Glagov S, Weisenberg E, Zarins CK, Stankunavicius R, Kolettis GJ. Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries. *N. Engl. J. Med*. 1987; 316: 1371-1375.
83. Liberthson RR, Nagel EL, Hirschman JC, Nussefeld SR, Blackburne BD, Davis JH. Pathophysiologic observations in prehospital ventricular fibrillation and sudden cardiac death. *Circulation*. 1974; 49: 790-798.
84. Lie JT, Titus JL. Pathology of the myocardium and conduction system in sudden coronary death. *Circulation*. 1975; 52 (Suppl.): III41-52.
85. Davies MJ, Thomas AC. Thrombosis in acute coronary artery plaques in sudden ischemic death. *N Engl J Med*. 1984; 310: 1137-1140.
86. Burke AP, Farb A, Malcom GT, Liang YH, Smialek J, Virmani R. Coronary risk factors and plaque morphology in men with coronary disease who died suddenly. *N Engl J Med*. 1997; 336: 1276-1282.
87. Kramer MC, Rittersma SZ, de Winter RJ, Ladich ER, Fowler DR, Liang YH, et al. Relationship of thrombus healing to underlying plaque morphology in sudden coronary death. *J Am Coll Cardiol*. 2010; 55: 122-132.
88. Walling A, Waters DD, Miller DD, Roy D, Pelletier GB, Thérout P. Long-term prognosis of patients with variant angina. *Circulation*. 1987;76: 990-997.
89. Myerburg RJ, Kessler KM, Mallon SM, Cox MM, deMarchena E, Interian A Jr et al. Life-threatening ventricular arrhythmia in patients with silent myocardial ischemia due to coronary artery spasm. *N Engl J Med*. 1992; 326: 1451-1455.
90. Bouchardy B, Majno G. Histopathology of early myocardial infarcts. *Am J Pathol*. 1974; 74: 301-330.
91. Corrado D, Thiene G, Buja GF, Pantaleoni A, Maiolino P. The relationship between growth of atherosclerotic plaques, variant angina and sudden death. *Int J Cardiol*. 1990; 26: 361-367.
92. Corrado D, Basso C, Poletti A, Angelini A, Valente M, Thiene G. Sudden death in the young: is coronary thrombosis the major precipitating factor? *Circulation*. 1994; 90: 2315-2323.
93. Thiene G. Sudden cardiac death and cardiovascular pathology: from Anatomic Theater to Double Helix. *Am J Cardiol*. 2014; 114: 1930-1936.
94. Jernberg T, Hasvold P, Henriksson M, Hjelm H, Thuresson M, Janzon M. Cardiovascular risk in post-myocardial infarction patients: nationwide real world data demonstrate the importance of a long-term perspective. *Eur Heart J*. 2015; 36: 1163-1170.
95. Rosenthal ME, Oseran DS, Gang E, Peter T. Sudden cardiac death following acute myocardial infarction. *Am Heart J*. 1985; 109: 865-876.
96. Liew R. Prediction of sudden arrhythmic death following acute myocardial infarction. *Heart*. 2010; 96: 1086-1094.
97. Fishbein MC, Maclean D, Maroko PR. The histopathologic evolution of myocardial infarction. *Chest*. 1978; 73: 843-849.
98. Lovergrove T, Thompson P. The role of acute myocardial infarction in sudden cardiac death: a statistician's nightmare. *Am Heart J*. 1978; 96: 711-713.
99. Brown MS, Goldstein JL. A receptor mediated pathway for cholesterol homeostasis. *Science*. 1986; 232: 34-41.
100. Naghavi M, Libby P, Falk E, Casscells SW, Litovsky S, Rumberger J et al. From vulnerable plaque to vulnerable patient: a call for new definitions and risk assessment strategies: part I. *Circulation*. 2003; 108: 1664-1672.
101. Naghavi M, Libby P, Falk E, Casscells SW, Litovsky S, Rumberger J et al. From vulnerable plaque to vulnerable patient: a call for new definitions and risk assessment strategies: Part II. *Circulation*. 2003; 108: 1772-1778.