

ATEROSCLEROSI CAROTIDEA

PLACCA CAROTIDEA E MALATTIA CEREBROVASCOLARE

Carotid plaque and cerebrovascular disease

FRANCESCO MORONI,¹ ENRICO AMMIRATI²¹Dipartimento Cardioracovascolare, IRCCS Ospedale San Raffaele, Milano;²De Gasperis Cardio Center, Transplant Center, ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, Milano**SUMMARY**

The finding of carotid atherosclerotic plaques is common in the general population, with a prevalence that increases with age. In addition to being a marker of increased cardiovascular risk, carotid plaque is a well-known etiopathogenetic factor in the development of ischemic stroke on athero-embolic basis. In the last few years, the presence of carotid atherosclerosis has been linked to the development of subclinical brain disease, in particular to hyperintense brain matter lesions evaluated by brain MRI, better known by the English name of White Matter Hyperintensities (WMH). These lesions have emerged as factors predisposing to the development of cognitive decay, neurodegenerative diseases and ischemic stroke. Although the aetiology of these brain alterations has not yet been clearly defined, it is believed that local vascular and microvascular alterations underlie them. The aim of the present review is to discuss the complex relationship between carotid atherosclerotic pathology and cerebrovascular disease, with a particular focus on WMH in patients with carotid plaque in light of recent studies.

Key words: atherosclerosis, carotid plaque, Ischemic stroke, white matter hyperintensities.

Introduzione

Il coinvolgimento aterosclerotico della carotide è comune nella popolazione generale altrimenti sana, soprattutto nelle fasce di età più avanzate. Recenti studi epide-

miologici hanno indicato una prevalenza di placca carotidea determinante stenosi moderata, ovvero pari al 50-70% secondo criteri di velocità Doppler, nel 5% delle donne e nel 12% degli uomini asintomatici dal punto di vista neurologico sopra gli 80 anni (1). Per contro, la presenza di stenosi carotidea critica, ovvero superiore al 70%, è riportata nell'1% delle donne anziane e nel 3% degli uomini anziani (1). La prevalenza totale delle placche carotidee, indipendente dalla presenza e dal grado di stenosi carotidea associata, tuttavia appare essere molto più frequente, con alcuni lavori epidemiologici che la riportano fino al

Indirizzo per la corrispondenza

Francesco Moroni
Ospedale San Raffaele,
Via Olgettina 60, 20132 Milano.
E-mail: moroni.francesco@hsr.it

Enrico Ammirati
ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda,
Piazza dell'Ospedale Maggiore, 3, 20162 Milano
E-mail: enrico.ammirati@ospedaleniguarda.it

40% degli adulti sopra i 45 anni (2). La presenza di aterosclerosi carotidea è rilevante per il rischio di manifestazioni cliniche ad elevata morbilità e mortalità. In primo luogo, essendo il processo aterosclerotico un processo di tipo degenerativo a carico dell'intero albero arterioso, il riscontro di malattia conclamata a livello carotideo consente di identificare il paziente come globalmente ad elevato rischio cardiovascolare, per manifestazioni anche in altri distretti (3). In secondo luogo, la presenza di placca aterosclerotica carotidea è un noto fattore causativo nello sviluppo di ictus cerebri ischemico (4). Da ultimo, la presenza di aterosclerosi carotidea è stata messa in relazione con lo sviluppo di lesioni cerebrali di carattere subclinico, che vengono comunemente identificate in modo incidentale in immagini di tomografia computerizzata (TC) o risonanza magnetica (RM) cerebrale effettuate spesso per altri motivi rispetto alla valutazione dell'encefalo in paziente con placca carotidea.

Aterosclerosi carotidea e ictus ischemico

Si definisce per ictus cerebri la comparsa acuta di deficit neurologici focali persistenti per più di 24 ore o associati ad evidenza alla diagnostica per immagini di danno parenchimale cerebrale, piuttosto che il decesso non giustificabile se non come correlato a malattia cerebrovascolare (4). Tale manifestazione può essere secondaria ad emorragia intraparenchimale cerebrale, ictus emorragico, oppure a ischemia acuta della sostanza cerebrale, tendenzialmente per occlusione di uno dei rami di vascolarizzazione terminale del parenchima cerebrale (4). Oltre l'87% degli ictus sono di natura ischemica. L'incidenza annua dell'ictus si associa a significativa

variabilità geografica, con valori che spaziano da 60 su 100.000 abitanti in Kuwait a 504 su 100.000 abitanti in Lituania (5). Anche in termini di sopravvivenza sono riportati dati estremamente eterogenei: la mortalità annua attribuita a ictus ischemico per esempio, è stimata di 25 su 100.000 in Francia, mentre è pari a 264 su 100.000 in Afghanistan. Globalmente, circa il 30% dei pazienti va incontro ad exitus per complicanze correlabili al primo episodio di ictus ischemico (5). In coloro che sopravvivono comunque le conseguenze sono frequentemente altamente invalidanti, con oltre il 50% costretto a limitazioni permanenti nella propria autonomia (6). Si stima in effetti che ad oggi l'ictus emorragico sia globalmente la terza causa di disabilità al mondo (7). La placca aterosclerotica carotidea è un noto fattore causativo di ictus ischemico cerebrale che vede la fibrillazione atriale come causa principale. Si stima che circa il 20% del totale degli ictus ischemici siano attribuibili alla presenza di placca aterosclerotica carotidea, con un rischio circa 4 volte più elevato negli uomini (8). Dal punto di vista patofisiologico, si ritiene che la placca carotidea possa essere alla base di fenomeni di embolismo arterio-arterioso, con il rilascio di materiale aterosclerotico nel circolo cerebrale (9). L'incidenza di ictus sembra essere correlato al grado della stenosi carotidea. In particolare negli individui con stenosi carotidea moderata il tasso annuale di primo ictus si attesta tra lo 0,35% e l'1,3%, mentre nei soggetti con stenosi significativa, determinante una riduzione del lume vascolare maggiore del 70%, l'incidenza annuale di ictus ischemico è stimata intorno allo 0,5%-5% (10). Tradizionalmente è quindi stato raccomandato un trattamento preventivo aggressivo principalmente farmacologico nel primo gruppo, fino ad arrivare ad un approccio chirurgico nel secondo gruppo.

Placche carotidee determinanti stenosi <50% sono comunemente state considerate alla stregua di un fattore di rischio cardiovascolare, prive di significato patogenetico diretto nello sviluppo di ictus. Tuttavia, nuovi dati si stanno accumulando sul ruolo causativo diretto di placche di piccole dimensioni nell'ictus. In una sottoanalisi dello studio NAVIGATE ESUS, studio che ha confrontato rivaroxaban e acido acetilsalicilico nei pazienti con ictus criptogenico ha mostrato un'associazione tra l'ictus qualificante l'ingresso nello studio e la presenza ipsilaterale di placca carotidea <50% (11). In particolare, una recente indagine su circa 24.000 soggetti seguiti per 8 anni ha mostrato una relazione logaritmica lineare diretta tra l'incidenza di ictus ischemico e il carico aterosclerotico totale, valutato come numero di placche totali a livello delle carotidi bilateralmente (12). La relazione è tanto più stretta tanto più la placca è riscontrata in età giovanile (12). In questo studio inoltre è stata osservata un'associazione tra placca carotidea e ictus di tipo lacunare, che tradizionalmente viene considerato di natura microvascolare (12). Il legame tra l'ictus lacunare e la placca carotidea non è ben chiaro, ma considerando il comune riscontro di fenomeni microembolici ipsilaterali rispetto alla placca carotidea (13), si può ipotizzare che l'occlusione microvascolare da microembolismo giochi un ruolo. In quest'ottica, la presenza di una placca predisposta alla rottura e al rilascio di materiale embolico in circolo potrebbe essere rilevante tanto quanto il grado di stenosi da essa determinata. In particolare, negli ultimi anni studi di patologia dell'aterosclerosi hanno identificato caratteristiche di vulnerabilità della placca aterosclerotica che predispongono allo sviluppo di complicanze cardiovascolari acute (14). Tali caratteristiche frequentemente possono essere identificate

mediante tecniche di diagnostica per immagine cardiovascolare non invasivo, consentendo un'accurata valutazione morfofunzionale della singola placca. In particolare, è stato dimostrato da studi istopatologici che le placche più prone alla rottura sono quelle con un nucleo lipidico-necrotico più ampio, un cappuccio fibroso che contiene il nucleo lipidico più sottile, con un'elevata infiltrazione da parte di cellule infiammatorie e la presenza di neovascolarizzazione di placca, che predispone all'emorragia intraplacca e conseguente rottura (15, 16). La combinazione di diverse modalità di imaging vascolare nel distretto carotideo è in grado di dimostrare in vivo tutte le caratteristiche su citate. In particolare, l'RM è in grado di definire con discreta risoluzione spaziale il nucleo (o *core*) necrotico centrale, che è visualizzato come ipointenso nelle sequenze T2 pesate (17). Le sequenze T1 pesate per contro consentono di vedere il cappuccio fibroso, che appare come una linea ipointensa che separa il nucleo dal lume vascolare, e le emorragie intraplacca (18). La valutazione con angio-TC consente la caratterizzazione della composizione della placca mediante la valutazione quantitativa della densità ai raggi X della placca stessa in unità Hounsfield (HU). In particolare, le placche ricche in tessuto fibroso e calcio, tipicamente con fenotipo più stabile, tendono ad avere una densità elevata, mentre quelle più ricche di lipidi e quindi con un core necrotico più sviluppato, instabili, hanno una densità più bassa (19). La risoluzione spaziale elevata dell'angio-TC inoltre consente di valutare in modo puntuale la morfologia della superficie della placca stessa, consentendo di identificare ulcere ed erosioni, caratteristiche ad elevato rischio (20). La tomografia ad emissione di protoni (PET) è in grado, soprattutto se combinata con l'imaging anatomico ad alta

risoluzione fornito dall'angio-TC, di caratterizzare in maniera molto elegante i processi di biologia molecolare attivi all'interno della placca carotidea. In particolare, differenti composti chimici marcati con traccianti radioattivi beta-emettitori possono accumulare selettivamente in placche instabili rispetto alle placche non biologicamente attive. L'analogo del glucosio marcato con fluoro beta-emettitore, fluorodesossiglucosio (FDG), si accumula selettivamente nei tessuti ad elevata attività metabolica. Nello studio delle placche carotidee, è stato dimostrato che l'accumulo focale intraplacca si associa ad un'elevata infiltrazione locale di cellule immunitarie, caratteristica tipica delle placche instabili (21). Altri marcatori più specifici per la presenza di macrofagi attivati all'interno della placca sono risultati essere ^{11}C -PK11195, ligando selettivo per la proteina Translocator Protein, 18kDa, espresso ad elevata densità sulla superficie dei macrofagi attivati (22), e ^{18}F -fluorocolina, analogo radiomarcato della colina, precursore dei fosfolipidi di membrana, captato dalle cellule ad elevata attività replicativa come i macrofagi delle placche instabili (23). Un'ulteriore caratteristica valutabile in PET è quella della deposizione attiva di microcristalli di calcio all'interno della placca, una caratteristica di rimaneggiamento della placca che si associa ad instabilità, mediante il tracciante ^{18}F -NaF (24). L'ecografia bidimensionale consente di valutare in maniera qualitativa la composizione della placca, andando a valutare l'ecogenicità e la composizione tissutale della placca stessa. In particolare placche ipoecogene o a ecogenicità mista appaiono essere più instabili, mentre placche più iperecogene risultano essere più stabili (25, 26). L'utilizzo di mezzi di contrasto ecografico, costituiti da microbolle di gas inerte a distribuzione strettamente intravascolare, con-

sente, combinato alla elevata risoluzione spaziale e temporale della metodica ecografica, una valutazione accurata della presenza di microvasi all'interno delle placche aterosclerotiche (27). L'armamentario di tecniche non invasive per la caratterizzazione delle placche aterosclerotiche carotidee è di fatto estremamente ampio. Tuttavia, la maggior parte di queste tecniche non ha ad oggi una validazione prospettica, e non se ne conosce il potenziale ruolo nel guidare le scelte terapeutiche per la prevenzione dell'ictus ischemico. Ci auspichiamo che nel futuro nuovi dati consentano di dimostrare l'utilità clinica della caratterizzazione imaging del fenotipo di placca associato a dati clinico-laboratoristici nella gestione dei pazienti con aterosclerosi carotidea.

Aterosclerosi carotidea e danno cerebrale subclinico

La presenza di aterosclerosi carotidea, anche non emodinamicamente significativa, è stata messa in relazione a un rischio incrementato di danno cerebrale subclinico, finanche allo sviluppo di atrofia cerebrale e decadimento cognitivo (28).

Il caso delle iperintensità della materia bianca

Le iperintensità della materia bianca, più comunemente note con il termine inglese white matter hyperintensities (WMH) sono definite come aree di iperintensità di segnale nelle sequenze T2 pesate in RM sparse nella materia bianca profonda o in regione periventricolare (29). Vengono riscontrate comunemente in soggetti asintomatici ed hanno una prevalenza che incrementa con l'età. Si stima che l'11-21% dei soggetti peraltro sani di età attorno ai 65 anni e il 64-94% dei soggetti con circa 80 anni di età pre-

sentino WMH (30). Nonostante siano del tutto asintomatiche, le WMH sono state associate a ridotta autonomia nelle attività quotidiane ed alterazioni del tono dell'umore e dell'equilibrio (31). Ulteriori studi hanno dimostrato un'associazione tra WMH e un rischio incrementato di ictus cerebrali, demenza e di mortalità globale (32). Le WMH si sono riscontrati associate a differenti condizioni come riportato in *Figura 1*.

Pochi studi ad oggi si sono cimentati nella caratterizzazione istopatologica delle WMH. Attualmente queste lesioni vengono considerate un'entità patologica alquanto disomogenea, con aspetto diverso a seconda dello stadio. I primi lavori hanno descritto foci di demielinizzazione e perdita assonale, con cavitazione e ridotta densità gliale nella materia bianca (33, 34). Successivamente sono state descritte forme caratterizzate da edema cronico, con disfunzione primaria della barriera ematoencefalica (35). Anche la patogenesi di queste lesioni è ad oggi ancora da definire. Il riscontro istologico di arteriole tortuose e la valutazione dei flussi cerebrali hanno inizialmente fatto focalizzare l'attenzione su una genesi ischemica e vascolare di queste alterazioni (36). La presenza di alterata *compliance* arteriosa in particolare ha mostrato essere un fattore determinante nella progressione di queste lesioni a 20 anni di follow up (37). Tali ipotesi sono state validate da studi immunoistochimici e di espressione genica tissutale (38). Le WMH potrebbero quindi rappresentare dei nuovi marcatori di rischio cerebrovascolare nei soggetti con placca carotidea, come se potessero aiutare a identificare i soggetti con placca *vulnerabile*. Infatti, le WMH sono emerse come dei fattori di rischio per l'insorgenza di ictus ischemico e sono state associate al decadimento cognitivo su base vasco-

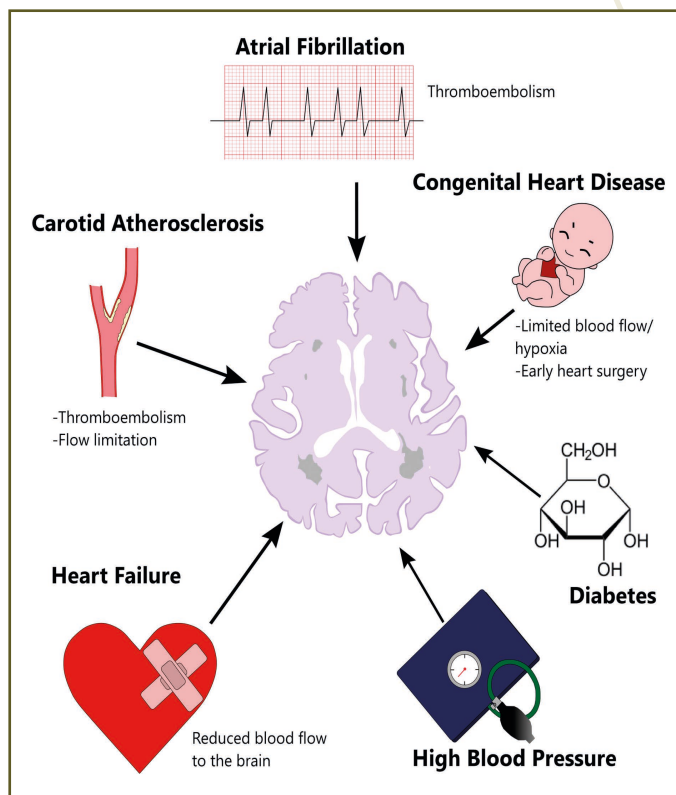


Figura 1 - Riassunto delle possibili cause delle white matter hyperintensities.

Con permesso dall'editore da Moroni et al. (44).

lare. Qualora venisse meglio dimostrato che le WHM costituiscono dei marcatori di ischemia cerebrale in stretta relazione con l'insorgenza di ictus ischemico o decadimento cognitivo potrebbero essere utilizzate anche come *endpoint* surrogati in studi per dimostrare l'efficacia di alcuni trattamenti nel prevenire appunto l'insorgenza delle suddette patologie. Dati successivi su ampie popolazioni sembrano tuttavia suggerire un ruolo altrettanto rilevante del sistema immunitario nello sviluppo di WMH (39).

La presenza di placche aterosclerotiche carotidee potrebbe contribuire alla genesi delle WMH con molteplici meccanismi. Da un lato, la presenza di placche

può modulare in senso negativo il flusso ematico cerebrale, mentre dall'altro le placche carotidee indipendentemente dal grado di stenosi possono agire da sorgente di microemboli (13). La relazione tra placca carotidea e WMH è tuttavia ancora oggetto di intenso dibattito. In una meta-analisi pubblicata dal nostro gruppo comprendente 5306 soggetti, la presenza di placca aterosclerotica carotidea risultava significativamente associata alla presenza di WMH (Odds Ratio - OR - 1.42) (40). La potenziale patogenesi ateroembolica è supportata da alcuni piccoli studi di correlazione tra la presenza di placca instabile e di WMH ipsilateralmente (41). Per contro, altri studi non sono riusciti a dimostrare un legame tra la presenza di placca aterosclerotica carotidea e WMH (42). In taluni casi, l'accento è stato posto più che altro sulla presenza nei pazienti con WMH di molteplici fattori di rischio cardiovascolare, come per esempio diabete mellito e ipertensione arteriosa (43). Questi fattori di rischio contribuirebbero alla genesi ischemica delle WMH compromettendo la funzione microvascolare cerebrale (44).

Sviluppo di nuove WMH e placca carotidea: lo studio IMPLAC

In un recente studio prospettico condotto dal nostro gruppo, pubblicato sulla rivista *Atherosclerosis* (Imaging della PLacca Carotidea - IMPLAC, registrato su ClinicalTrials.gov come NCT03333330 e su EudraCT come 2012-000648-83) in soggetti asintomatici con placca carotidea di entità moderata e senza indicazione ad intervento di endoarterectomia è stato valutato quanti soggetti ad un follow up mediano di 595 giorni (range interquartile 553-641) modificassero il numero delle WMHs alla RM cerebrale (45).

I soggetti nello studio hanno eseguito una valutazione del loro profilo di rischio

clinico, di storia cardiologica, della terapia in atto, degli esami del sangue e una caratterizzazione della placca carotidea mediante 3 distinte tecniche: ecocolordoppler dei tronchi sovra-aortici standard, ecocontrastografia con utilizzo del mezzo di contrasto zolfo esafluoro (Sonovue prodotto da Bracco) e angio-TC dei vasi arteriosi del collo.

È stata inoltre eseguita una caratterizzazione di linfociti e dei monociti circolanti nel sangue di questi individui alla ricerca di biomarcatori cellulari in grado di predire variazioni a livello cerebrovascolare. Gli stessi soggetti in un arco di circa 3 settimane sono stati sottoposti anche ad una RM encefalo mirata a documentare la presenza di infarti cerebrali silenti, la presenza e la quantificazione numerica e di volume totale delle WMH e il valore normalizzato dei volumi cerebrali, totali, della sostanza bianca e della sostanza grigia. Dopo il periodo suddetto i pazienti hanno eseguito una seconda RM encefalo per rivalutare la comparsa di infarti cerebrali silenti, la progressione delle WMH e la variazione dei volumi cerebrali. In totale si è disposto di 51 pazienti con RM encefalo al basale e al follow up, che hanno costituito la popolazione delle analisi principali. I pazienti avevano una media di 69 anni di età e nel 45% erano donne. Tutti avevano una placca carotidea valutata con stimata con tecnica Doppler inferiore al 70% di stenosi. Tra questi circa un terzo dei pazienti aveva una placca tra il 50 e il 70% sempre definita mediante la tecnica Doppler mentre i restanti avevano una placca inferiore al 50%. Il dato principale è stato che il 49% degli individui (n=25) avevano una nuova WMH alla seconda RM encefalo. Questi soggetti chiamati nello studio *progressors* sviluppavano mediamente 5 nuove WMH, pari a circa 134 mm³ di volume di nuove lesioni. I restanti

26 soggetti, pari al 51% degli individui non avevano nessuna progressione, come detto ad un follow up relativamente breve pari a circa 20 mesi. Nessun soggetto ha riportato un infarto cerebrale silente.

Nessun dato che poteva emergere dalla caratterizzazione della placca carotidea con metodiche di imaging è emerso associato alla progressione delle WMH. In particolare, l'identificazione della vascolarizzazione di placca evidenziabile con l'ecocontrasto, che era uno dei candidati ad identificare quei pazienti con placca potenzialmente *instabili* e quindi a maggior rischio di sviluppare nuove lesioni cerebrali silenti, non si è associato alla comparsa di nuove WMH e nemmeno al basale si è associato con un numero maggiore di WMH.

Anche i dati di caratterizzazione mediante angio-TC quali il rimodellamento positivo di placca, la ricerca di microcalcificazioni, e la presenza di ulcere di placca non hanno identificato dei predittori di progressione delle WMH.

Per quanto riguardava i dati dei biomarcatori cellulari linfocitari e monocitari si è osservato un eguale risultato negativo. I predittori di progressione delle WMHs che si sono osservati prevalenti nei soggetti definiti *progressors* sono stati il sesso femminile, la storia di ipercolesterolemia e la riduzione della funzione renale (*Figura 2*).

Va detto che tra i criteri di esclusione, per non esporre potenziale danno renale da mezzo di contrasto iodato erano stati esclusi i soggetti con insufficienza renale

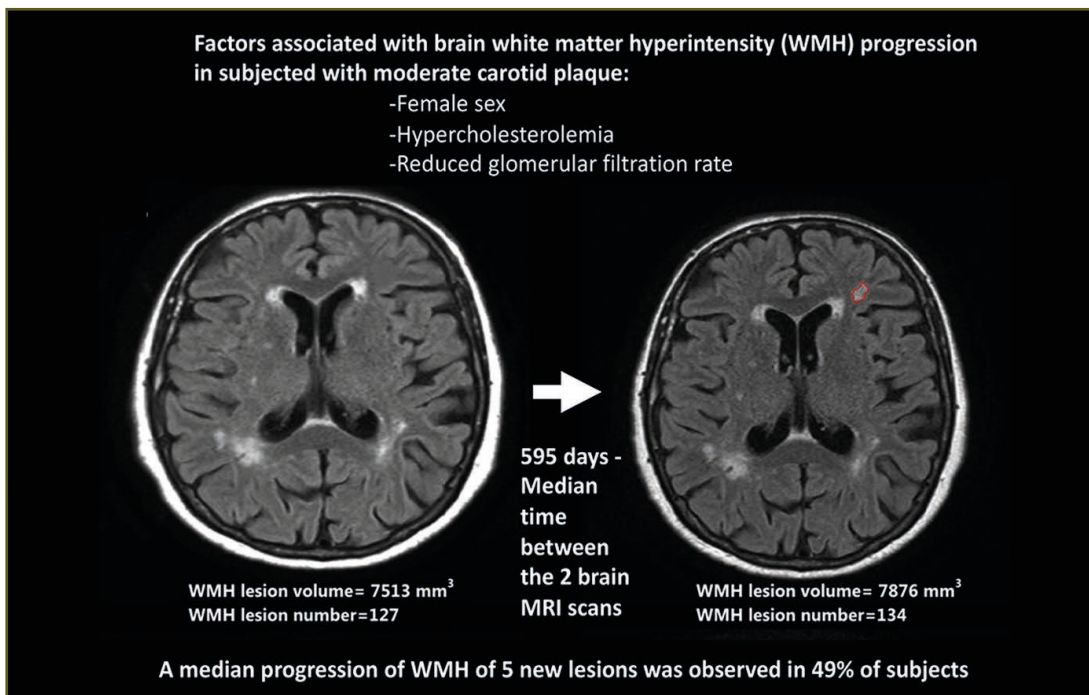


Figura 2 - Rappresentazione di un paziente con progressione delle lesioni cerebrali silenti (white matter hyperintensities, WMH) con placca carotidea intermedia dopo 595 giorni di follow up.

Vengono inoltre riportati i fattori emersi come indipendentemente associati alla progressione delle WMH emersi in questo studio prospettico che sono il sesso femminile, l'ipercolesterolemia e il ridotto filtrato glomerulare. Con permesso dall'editore da Ammirati et al. (45).

cronica di grado 3 o superiore. Sulla base del nostro studio, i marcatori di progressione di WMH sono facilmente identificabili anche in ambulatorio senza particolari esami, a parte l'essere già a conoscenza della presenza di placca carotidea di entità moderata.

Quello che non sappiamo è se questa progressione di 5 lesioni sia clinicamente significativa, e se la progressione ha un andamento lineare tale per cui gli stessi fattori di rischio identificati a circa 20 mesi di follow up siano validi anche per follow up di 5 o 10 anni. Anche se all'analisi multivariata non è più emerso come un fattore associato alla comparsa di nuove WMH il carico basale di WMH registrato alla prima RM, questo fattore era emerso all'analisi univariata. Questo fa prevedere che i soggetti con un carico maggiore di lesioni in un certo periodo possano svilupparne di più; anche se non conosciamo quali siano dei modificatori della comparsa della WMH. È possibile che farmaci che correggono l'ipertensione arteriosa ad esempio possano avere un ruolo protettivo, ma il nostro studio non aveva la potenza per indagare questo interessante aspetto, anche per il fatto che l'ipertensione arteriosa era un fattore di rischio altamente prevalente nei soggetti in esame (78%) e praticamente tutti fossero in trattamento.

Conclusioni

La placca carotidea è comune nella popolazione generale, ed è un noto fattore causativo nello sviluppo di ictus ischemico. Dati recenti hanno dimostrato come la potenzialità patogena della placca non sia esclusivamente determinata dal grado di stenosi come comunemente accettato

nella attuale pratica clinica. È pertanto opportuno cercare di caratterizzare al meglio la presenza di placca instabile nella stratificazione del rischio di ictus ischemico. La presenza di placca carotidea è stata legata allo sviluppo di danno cerebrale subclinico, in particolare le WMH, ma al momento non ci sono sufficienti dati a supporto di un ruolo patogenetico diretto.

Ulteriori studi saranno necessari per chiarire il complesso rapporto tra aterosclerosi carotidea e danno cerebrale subclinico. Da un recente studio prospettico è emerso come una progressione delle WMH, come detto un possibile marcatore di soggetti a maggior rischio di ictus cerebri, si associ al sesso femminile, all'ipercolesterolemia e alla ridotta funzione renale nei soggetti con placca carotidea. Tale dato va validato in studi di popolazione di maggiore dimensione.

Tale informazione però potrebbe avere una ricaduta clinica, nel considerare questi pazienti a maggior rischio cerebrovascolare. Tali soggetti potrebbero andare incontro a un monitoraggio con una cadenza più frequente o a un trattamento dei fattori di rischio cardiovascolare più intenso. In ogni caso, ulteriori studi prospettici dovranno valutare se trattamenti preventivi siano in grado di ridurre le WMH, come ad esempio trattamenti antiipertensivi o in grado di ridurre i livelli di colesterolo.

Finanziamenti

Il dott. Enrico Ammirati ha ricevuto un finanziamento "Giovane Ricercatore 2009 Grant" dal Ministero Italiano della Salute (codice progetto GR-2009-1608780) per condurre studi su questo argomento specifico.

RIASSUNTO

Il riscontro di placche aterosclerotiche carotidee è comune nella popolazione generale, con una prevalenza che incrementa con l'età. Oltre ad essere un marcatore di rischio cardiovascolare incrementato, la placca carotidea è un noto fattore eziopatogenetico nello sviluppo di ictus cerebrali ischemici su base atero-embolica. Negli ultimi anni, la presenza di aterosclerosi carotidea è stata legata allo sviluppo di malattia cerebrale subclinica, in particolare alle lesioni della materia bianca encefaliche iperintense valutate mediante risonanza magnetica cerebrale, meglio note con il nome inglese di White Matter Hyperintensities (WMH). Tali lesioni sono emerse come fattori predisponenti allo sviluppo di decadimento cognitivo, malattie neurodegenerative e ictus cerebrali di natura ischemica. Sebbene non sia ancora stata definita chiaramente l'eziologia di tali alterazioni cerebrali, si ritiene che alla loro base siano presenti alterazioni vascolari e microvascolari locali. Lo scopo della presente rassegna è quello di discutere la complessa relazione tra patologia aterosclerotica carotidea e malattia cerebrovascolare, con un focus particolare sulle WMH nei pazienti con placca carotidea alla luce di recenti studi.

Parole chiave: *aterosclerosi, placca carotidea, ictus cerebrali, white matter hyperintensities.*

Bibliografia

- de Weerd M, Greving JP, Hedblad B, Lorenz MW, Mathiesen EB, O'Leary DH, et al. Prevalence of asymptomatic carotid artery stenosis in the general population: an individual participant data meta-analysis. *Stroke*. 2010; 41: 1294-1297.
- Zhan C, Shi M, Yang Y, Pang H, Fei S, Bai L, et al. Prevalence and Risk Factors of Carotid Plaque Among Middle-aged and Elderly Adults in Rural Tianjin, China. *Sci Rep*. 2016; 6: 23870.
- W. LM, S. MH, L. BM, Maria R, Matthias S. Prediction of Clinical Cardiovascular Events With Carotid Intima-Media Thickness. *Circulation* [Internet]. 2007; 115: 459-467. Available from: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.628875>.
- Donnan GA, Fisher M, Macleod M, Davis SM. *Stroke*. Lancet (London, England). 2008; 371: 1612-1623.
- Krishnamurthi R V, Feigin VL, Forouzanfar MH, Mensah GA, Connor M, Bennett DA, et al. Global and regional burden of first-ever ischaemic and haemorrhagic stroke during 1990-2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet Glob Heal*. 2013; 1: e259-81.
- Hankey GJ, Warlow CP. Treatment and secondary prevention of stroke: evidence, costs, and effects on individuals and populations. *Lancet* (London, England). 1999; 354: 1457-1463.
- Murray CJL, Vos T, Lozano R, Naghavi M, Flaxman AD, Michaud C, et al. Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* (London, England). 2012; 380: 2197-2223.
- Petty GW, Brown RDJ, Whisnant JP, Sicks JD, O'Fallon WM, Wiebers DO. Ischemic stroke subtypes: a population-based study of incidence and risk factors. *Stroke*. 1999; 30: 2513-2516.
- Rothwell PM, Gibson R, Warlow CP. Interrelation between plaque surface morphology and degree of stenosis on carotid angiograms and the risk of ischemic stroke in patients with symptomatic carotid stenosis. On behalf of the European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group. *Stroke*. 2000; 31: 615-621.
- den Hartog AG, Achterberg S, Moll FL, Kappelle LJ, Visseren FLJ, van der Graaf Y, et al. Asymptomatic carotid artery stenosis and the risk of ischemic stroke according to subtype in patients with clinical manifest arterial disease. *Stroke*. 2013; 44: 1002-1007.
- Ntaios G, Swaminathan B, Berkowitz SD, Gagliardi RJ, Lang W, Siegler JE, et al. Efficacy and Safety of Rivaroxaban Versus Aspirin in Embolic Stroke of Undetermined Source and Carotid Atherosclerosis. *Stroke*. 2019; 50: 2477-2485.
- Parish S, Arnold M, Clarke R, Du H, Wan E, Kurmi O, et al. Assessment of the Role of Carotid Atherosclerosis in the Association Between Major Cardiovascular Risk Factors and Ischemic Stroke Subtypes. *JAMA Netw Open* [Internet]. 2019; 2: e194873-e194873. Available from: <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2019.4873>.
- Markus HS, King A, Shipley M, Topkian R, Cullinane M, Reihill S, et al. Asymptomatic embolisation for prediction of stroke in the Asymptomatic Carotid Emboli Study (ACES): a prospective observational study. *Lancet Neurol*. 2010; 9: 663-671.
- Camici PG, Rimoldi OE, Gaemperli O, Libby P.

- Non-invasive anatomic and functional imaging of vascular inflammation and unstable plaque. *Eur Heart J*. 2012; 33: 1309-1317.
15. Kolodgie 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.
 16. 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.
 17. Mitsumori LM, Hatsukami TS, Ferguson MS, Kerwin WS, Cai J, Yuan C. In vivo accuracy of multisequence MR imaging for identifying unstable fibrous caps in advanced human carotid plaques. *J Magn Reson Imaging*. 2003; 17: 410-420.
 18. Yuan C, Mitsumori LM, Ferguson MS, Polissar NL, Echelard D, Ortiz G, et al. In vivo accuracy of multispectral magnetic resonance imaging for identifying lipid-rich necrotic cores and intraplaque hemorrhage in advanced human carotid plaques. *Circulation*. 2001; 104: 2051-2056.
 19. Shaalan WE, Cheng H, Gewertz B, McKinsey JF, Schwartz LB, Katz D, et al. Degree of carotid plaque calcification in relation to symptomatic outcome and plaque inflammation. *J Vasc Surg*. 2004; 40: 262-269.
 20. Walker LJ, Ismail A, McMeekin W, Lambert D, Mendelow AD, Birchall D. Computed tomography angiography for the evaluation of carotid atherosclerotic plaque: correlation with histopathology of endarterectomy specimens. *Stroke*. 2002; 33: 977-981.
 21. Rudd JHF, Narula J, Strauss HW, Virmani R, Machac J, Klimas M, et al. Imaging atherosclerotic plaque inflammation by fluorodeoxyglucose with positron emission tomography: ready for prime time? *J Am Coll Cardiol*. 2010; 55: 2527-2535.
 22. Gaemperli O, Shalhoub J, Owen DRJ, Lamare F, Johansson S, Fouladi N, et al. Imaging intraplaque inflammation in carotid atherosclerosis with ¹¹C-PK11195 positron emission tomography/computed tomography. *Eur Heart J*. 2012; 33: 1902-1910.
 23. Voo S, Kwee RM, Sluimer JC, Schreuder FHBM, Wiertz R, Bauwens M, et al. Imaging Intraplaque Inflammation in Carotid Atherosclerosis With ¹⁸F-Fluorocholine Positron Emission Tomography-Computed Tomography: Prospective Study on Vulnerable Atheroma With Immunohistochemical Validation. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2016; 9.
 24. Oliveira-Santos M de, Castelo-Branco M, Silva R, Gomes A, Chichorro N, Abrunhosa A, et al. Atherosclerotic plaque metabolism in high cardiovascular risk subjects - A subclinical atherosclerosis imaging study with (18)F-NaF PET-CT. *Atherosclerosis*. 2017; 260: 41-46.
 25. Polak JF, Shemanski L, O'Leary DH, Lefkowitz D, Price TR, Savage PJ, et al. Hypochoic plaque at US of the carotid artery: an independent risk factor for incident stroke in adults aged 65 years or older. *Cardiovascular Health Study*. *Radiology*. 1998; 208: 649-654.
 26. Sterpetti A V, Schultz RD, Feldhaus RJ, Davenport KL, Richardson M, Farina C, et al. Ultrasonographic features of carotid plaque and the risk of subsequent neurologic deficits. *Surgery*. 1988; 104: 652-660.
 27. Coli S, Magnoni M, Sangiorgi G, Marrocco-Trischitta MM, Melisurgo G, Mauriello A, et al. Contrast-enhanced ultrasound imaging of intraplaque neovascularization in carotid arteries: correlation with histology and plaque echogenicity. *J Am Coll Cardiol*. 2008; 52: 223-230.
 28. Gardener H, Wright CB, Rundek T, Sacco RL. Brain health and shared risk factors for dementia and stroke. *Nat Rev Neurol*. 2015; 11: 651-657.
 29. Wardlaw JM, Smith EE, Biessels GJ, Cordonnier C, Fazekas F, Frayne R, et al. Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration. *Lancet Neurol*. 2013; 12: 822-838.
 30. Ylikoski A, Erkinjuntti T, Raininko R, Sarna S, Sulkava R, Tilvis R. White matter hyperintensities on MRI in the neurologically nondiseased elderly. Analysis of cohorts of consecutive subjects aged 55 to 85 years living at home. *Stroke*. 1995; 26: 1171-1177.
 31. Pantoni L. Cerebral small vessel disease: from pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges. *Lancet Neurol*. 2010; 9: 689-701.
 32. Debette S, Markus HS. The clinical importance of white matter hyperintensities on brain magnetic resonance imaging: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2010; 341: c3666.
 33. Fazekas F, Kleinert R, Offenbacher H, Schmidt R, Kleinert G, Payer F, et al. Pathologic correlates of incidental MRI white matter signal hyperintensities. *Neurology*. 1993; 43: 1683-9.
 34. Munoz DG, Hastak SM, Harper B, Lee D, Hachinski VC. Pathologic correlates of increased signals of the centrum ovale on magnetic resonance imaging. *Arch Neurol*. 1993; 50: 492-497.
 35. Black S, Gao F, Bilbao J. Understanding white matter disease: imaging-pathological correlations in vascular cognitive impairment. *Stroke*. 2009; 40(3 Suppl): S48-S52.

36. Fernando MS, O'Brien JT, Perry RH, English P, Forster G, McMeekin W, et al. Comparison of the pathology of cerebral white matter with post-mortem magnetic resonance imaging (MRI) in the elderly brain. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 2004; 30: 385-395.
37. de Havenon A, Wong K-H, Elkhetafi A, McNally JS, Majersik JJ, Rost NS. Carotid Artery Stiffness Accurately Predicts White Matter Hyperintensity Volume 20 Years Later: A Secondary Analysis of the Atherosclerosis Risk in the Community Study. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2019; 40: 1369-1373.
38. Simpson JE, Wharton SB, Cooper J, Gelsthorpe C, Baxter L, Forster G, et al. Alterations of the blood-brain barrier in cerebral white matter lesions in the ageing brain. *Neurosci Lett.* 2010; 486: 246-251.
39. Lin Q, Huang W-Q, Ma Q-L, Lu C-X, Tong S-J, Ye J-H, et al. Incidence and risk factors of leukoaraiosis from 4683 hospitalized patients: A cross-sectional study. *Medicine (Baltimore).* 2017; 96: e7682.
40. Moroni F, Ammirati E, Magnoni M, D'Ascenzo F, Anselmino M, Anzalone N, et al. Carotid atherosclerosis, silent ischemic brain damage and brain atrophy: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol.* 2016; 223: 681-687.
41. Altaf N, Daniels L, Morgan PS, Lowe J, Gladman J, MacSweeney ST, et al. Cerebral white matter hyperintense lesions are associated with unstable carotid plaques. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2006; 31: 8-13.
42. Baradaran H, Mtui EE, Richardson JE, Delgado D, Gupta A. Hemispheric Differences in Leukoaraiosis in Patients with Carotid Artery Stenosis: A Systematic Review. *Clin Neuroradiol.* 2017; 27: 7-13.
43. Yano Y, Bakris GL, Inokuchi T, Ohba Y, Tamaki N, Nagata M, et al. Association of cognitive dysfunction with cardiovascular disease events in elderly hypertensive patients. *J Hypertens.* 2014; 32: 423-431.
44. Moroni F, Ammirati E, Rocca MA, Filippi M, Magnoni M, Camici PG. Cardiovascular disease and brain health: Focus on white matter hyperintensities. *IJC Hear Vasc.* 2018; 19: 63-69.
45. Ammirati E, Moroni F, Magnoni M, Rocca MA, Anzalone N, Cacciaguerra L, et al. Progression of brain white matter hyperintensities in asymptomatic patients with carotid atherosclerotic plaques and no indication for revascularization. *Atherosclerosis.* 2019; 287: 171-178.