

QUADRI CLINICI**ATEROSCLEROSI CAROTIDEA
E CEREBRALE****FRANCESCO CIPOLLONE, DAMIANO D'ARDES****Introduzione**

Tra i quadri clinici con cui l'aterosclerosi si manifesta, quelli che si estrinsecano a partire dall'aterosclerosi carotidea e cerebrale rivestono un'indubbia importanza dal punto di vista clinico e possono avere importanti ricadute sociali. Di sicuro l'invecchiamento generale della popolazione e uno stile di vita sedentario hanno influito non poco sull'aumento dell'incidenza di patologie cardiocerebrovascolari nei Paesi occidentali, legate in particolare modo al dilagare epidemico dell'ipertensione arteriosa, della sindrome metabolica, del diabete mellito, dell'obesità e di scorrette abitudini quotidiane (fumo di sigaretta, abuso di alcol, etc). Inoltre una sempre più accurata diagnostica strumentale permette oggi di studiare in maniera molto approfondita il circolo vascolare intra ed extracranico e di individuare con maggiore frequenza rispetto al passato lesioni aterosclerotiche anche prima che si siano manifestate clinicamente.

Epidemiologia e fattori di rischio

La mortalità per malattie cardiocerebrovascolari, che riconoscono nell'aterosclerosi il loro *primum movens*, rappresenta in Italia, secondo i dati del Ministero della Salute, la principale causa di morte,

responsabile di circa il 35% di tutti i decessi (32,5% negli uomini e 38,8% nelle donne). Più nel dettaglio i dati Istat 2017 ci mostrano come le sole patologie cerebrovascolari siano responsabili del 9,2% dei decessi (rispettivamente il 7,6% per il sesso maschile e il 10,7% per il sesso femminile). Anche a livello globale, le patologie cerebrovascolari costituiscono la seconda causa di morte e la terza causa di disabilità, mentre nella popolazione anziana rappresentano addirittura la prima causa di disabilità. Infatti nel 35% dei pazienti che vanno incontro a tali patologie permane una disabilità di grado severo, con tutte le derivanti conseguenze dal punto di vista sanitario e sociale.

Tra i principali fattori di rischio di aterosclerosi carotidea e cerebrale distinguiamo quelli non modificabili come età,

Tabella I - Principali fattori di rischio modificabili per le lesioni aterosclerotiche carotidee e cerebrali.

Principali fattori di rischio modificabili per l'aterosclerosi carotidea e cerebrale
Iipertensione arteriosa
Diabete mellito
Fumo di sigaretta
Dislipidemia; ↑ Lp(a)
Obesità
Vita sedentaria

sesso, etnia e familiarità, e quelli modificabili con la prevenzione, le modifiche dello stile di vita e l'intervento farmacologico (elencati nella *tabella 1*), tra cui è importante annoverare in particolar modo la dislipidemia, l'ipertensione arteriosa ed il diabete mellito.

Inquadramento clinico-diagnostico dell'aterosclerosi carotidea e cerebrale

Nell'elenco delle patologie cerebrovascolari troviamo l'ictus cerebrale (in inglese stroke) che è tradizionalmente definito come un insieme di sintomi e segni neurologici focali che hanno un esordio rapido, una durata superiore alle 24 ore e sono attribuibili a cause vascolari (1). Questa definizione include da un lato l'ictus ischemico o infarto cerebrale e dall'altro l'ictus emorragico, ovvero l'emorragia intracerebrale e l'emorragia subaracnoidea.

Lo stroke può manifestarsi mediante un deficit neurologico focale, come la debolezza di un arto (superiore e/o inferiore, solitamente controlaterali al focus della lesione ischemica cerebrale), il deficit di un nervo cranico, l'amaurosi (ovvero la perdita monoculare della vista), i disturbi dell'eloquio, la cefalea, le vertigini e può accompagnarsi a disturbi della coscienza fino al coma.

L'ictus ischemico è la forma principale di ictus rappresentando l'80% dei casi. Le forme emorragiche costituiscono invece solo circa un quarto dei casi ed in particolare le emorragie intraparenchimali rappresentano meno del 20% degli stroke e le emorragie subaracnoidee circa il 5% del totale. L'età media all'esordio dell'ictus è solitamente più elevata per gli ictus ischemici rispetto agli stroke emorragici (2). Le forme di emorragia intracerebrale sono spesso dovute a compromissione dei piccoli vasi cerebrali mentre l'emorragia subaracnoidea riconosce la sua origine, in circa l'80% dei casi, nella rottura di un aneurisma dei vasi cerebrali.

Si definisce invece TIA (transient ischemic attack o attacco ischemico transitorio) una serie di segni e sintomi neurologici focali attribuibili a cause vascolari, a rapido esordio, con risoluzione completa entro le 24 ore dall'evento. Il limite temporale di 24 ore è in realtà arbitrario e la maggior parte dei TIA si risolve in meno di un'ora; nei TIA di durata superiore a un'ora si può talvolta evidenziare anche una lesione tramite neuroimaging (2). Infatti non tutti gli eventi transitori sono indenni da evidenze strumentali di danno cerebrale, quindi alcuni autori preferiscono aggiungere alla definizione di TIA la condizione che questo non sia accompagnato da un danno tissutale di origine ischemica ri-

Tabella 2 - Score ABCD₂ di stratificazione del rischio del paziente con TIA (4).

Criteria		Punti
Età ≥60 anni		+1
Pressione arteriosa ≥140/90 mmHg		+1
Caratteristiche cliniche del TIA	<i>Debolezza unilaterale</i>	+2
	<i>Disturbi del linguaggio senza debolezza</i>	+1
	<i>Altri sintomi</i>	0
Durata dei sintomi	<i><10 minuti</i>	0
	<i>10-59 minuti</i>	+1
	<i>≥60 minuti</i>	+2
Storia di diabete		+1

levabile tramite indagini strumentali (3). Al contrario la presenza di lesioni infartuali, anche se accompagnata da sintomatologia transitoria e inferiore alle 24 ore, è da ricondurre sempre all'entità nosologica dell'ictus ischemico.

Ci sono score che aiutano a stratificare il rischio del paziente con TIA e possono indirizzarci all'approfondimento diagnostico-terapeutico mediante ospedalizzazione del paziente con sintomi neurologici transitori. Uno di questi score è certamente l'ABCD2 (4), che nei pazienti con TIA classifica il rischio di ictus a 2 giorni come: basso se lo score è <4, medio se lo score corrisponde a 4-5 o alto quando il punteggio ottenuto è 6-7 (Tabella 2). Altri score aiutano invece nello stratificare la gravità dell'ictus ischemico, come ad esempio la scala NIHSS del National Institute of Health americano, costituita da 11 item con un punteggio che può variare da un minimo di 0 (ovvero un'obiettività neurologica nei limiti della normalità) fino ad un punteggio massimo di 42, indice di un deficit neuro-sensoriale-motorio di grado severo.

Focus sull'aterosclerosi carotidea

Le cause principali alla base dello stroke, oltre a quelle cardioemboliche, sono l'ateromasia carotidea e quella cerebrale. L'aterosclerosi carotidea è coinvolta fino al 20% del totale degli ictus ischemici, con un rischio maggiore nel sesso maschile. Alla base di tale aumento del rischio sono chiamati in causa meccanismi di embolismo arterioso, che permettono al materiale aterotrombotico di staccarsi dalla placca di viaggiare nel circolo arterioso e raggiungere i vasi intracerebrali (5).

Più rilevante e maggiormente stenotica è la placca, maggiore sembra essere l'incidenza di stroke. Inoltre la presenza di aterosclerosi carotidea, anche di grado non

severo, è stata messa in relazione anche allo sviluppo di lesioni cerebrali di carattere subclinico identificate mediante neuroimaging. La severità di riduzione del lume carotideo a livello della stenosi viene solitamente quantificata in termini percentuali rispetto al diametro vasale, mediante studio con EcoColorDoppler, che rappresenta la metodica di primo livello, mentre l'Angio-TAC e l'Angio-RM sono invece riservate ad approfondimenti diagnostici di secondo livello. Nella quantificazione della stenosi carotidea sono impiegati il metodo americano NASCET o il metodo europeo ECST che differiscono per la modalità con cui viene calcolata la stenosi (Figura 1). Nella valutazione della stenosi carotidea rivestono però un ruolo fondamentale anche i criteri velocimetrici, in particolare la velocità di picco sistolico (PSV) e la velocità di telediastole (EDV). La stenosi è definita lieve se <50%, moderata se compresa tra 50 e 70% e severa se >70%. È inoltre im-

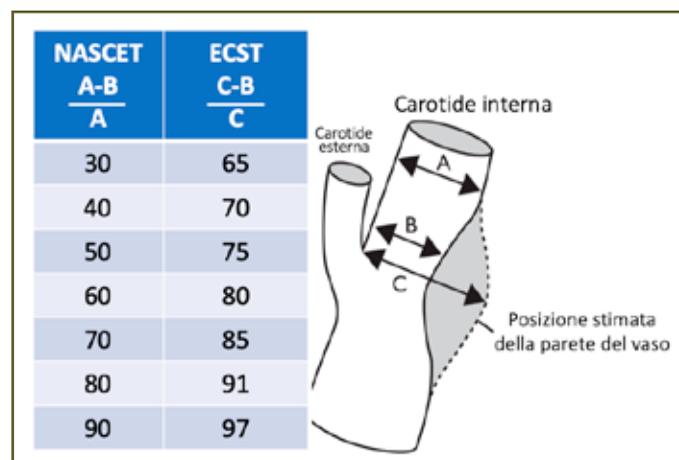


Figura 1 - Corrispondenza tra i gradi di stenosi calcolati con metodo del North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET) o dell'European Carotid Surgery Trial (ECST). Il metodo NASCET prende in considerazione il diametro del vaso (A) a valle del lume residuo del punto di maggior stenosi (B). Il metodo ECST considera invece il diametro complessivo del vaso in corrispondenza della stenosi (C) e il lume residuo del vaso stesso a tale livello (B). Figura adattata da ESC 2017 (10).

portante ricordare come, anche in assenza di placche, un aumentato spessore del complesso intima-media carotideo (C-IMT) venga riconosciuto da molti autori come un marker di aterosclerosi subclinica. Nei pazienti con una stenosi carotidea moderata il tasso di ictus raggiunge circa l'1% annuo e nei pazienti con stenosi severa può addirittura arrivare al 5% (6).

Oltre al grado di rischio relativo alla percentuale stenosante della placca carotidea, riveste un ruolo fondamentale la qualità della placca stessa. Vi sono infatti caratteristiche di vulnerabilità della placca aterosclerotica che aumentano il rischio di andare incontro ad eventi cerebrovascolari.

È stato dimostrato infatti che le placche con un più sottile cappuccio fibrotico, con una maggiore rappresentazione del core necrotico-lipidico, con una maggiore infiltrazione infiammatoria e una più fitta presenza di neovasi siano più soggette a fenomeni emorragici intrapacca e siano pertanto più suscettibili di andare incontro a rottura (7). Non da ultimo diversi studi hanno anche dimostrato l'associazione tra l'aumentata espressione di marker biomolecolari e di microRNA all'interno delle placche carotidee e la tendenza allo sviluppo di eventi cerebrovascolari (8).

Nella *figura 2* viene mostrato il circolo arterioso intra ed extracerebrale con l'indicazione delle localizzazioni più frequenti delle lesioni aterosclerotiche.

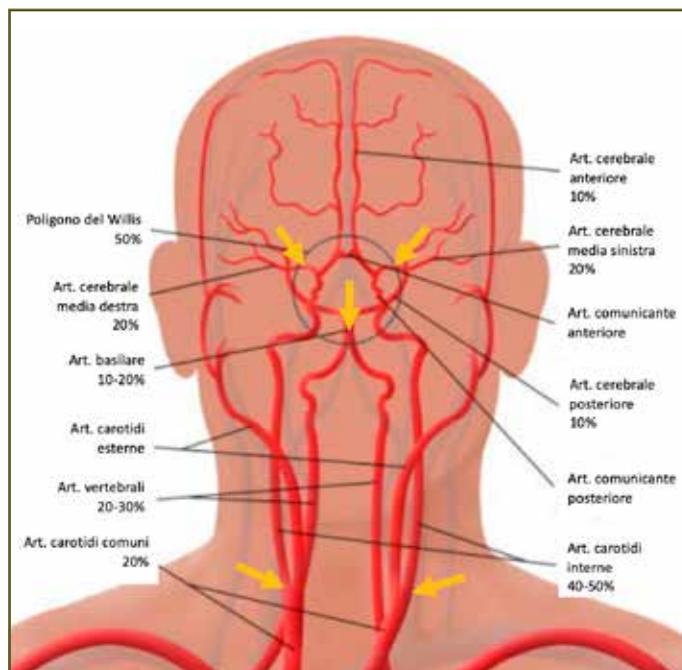


Figura 2 - Circolo arterioso intra ed extra-cerebrale. Le frecce gialle indicano le sedi anatomiche dei vasi più frequentemente colpiti da lesioni aterosclerotiche (biforcazioni carotidee, arterie carotidi interne, vasi del poligono del Willis ed in particolare arteria basilare ed arterie cerebrali medie). Viene inoltre riportata, a mero scopo didattico, una stima approssimativa delle percentuali medie di interessamento dei distretti più colpiti, molto variabili a seconda delle categorie di pazienti considerate ed in base all'età, al genere, all'etnia, etc.

Focus sull'aterosclerosi cerebrale

Accanto all'aterosclerosi carotidea, altro fattore causale di eventi cerebrovascolari è l'aterosclerosi cerebrale o intracranica che è associata non solo al rischio di stroke ma anche ad un elevato rischio di recidiva.

I pazienti con stenosi intracranica hanno in particolare maggiori probabilità di sviluppare uno o più infarti lacunari e subcorticali (9).

La prevalenza di stenosi dei vasi intracranici sembra mostrare una variabilità compresa tra il 3,5% e il 13% in base all'età e al gruppo etnico della popolazione considerata. Infatti tra i pazienti asiatici e quelli afro-americani la prevalenza di stenosi arteriosa intracranica è sicuramente più elevata rispetto alla popolazione caucasica. Altri fattori selettivamente associati alla presenza di stenosi intracranica documentata mediante Doppler transcranico, come ci si potrebbe aspettare, sono l'ipertensione, il diabete mellito di tipo II e l'età (10). A differenza dell'ateromasia carotidea, l'a-

terosclerosi dei vasi intracerebrali è meno semplice da studiare mediante metodiche di primo livello, come quelle ultrasonografiche, che a causa degli alti valori predittivi negativi, vengono ritenute dei buoni test di screening, ma potrebbero risultare non del tutto adeguate per misurare con esattezza l'entità della patologia aterosclerotica. Ad ogni modo il riscontro di aumentate velocità medie del flusso sanguigno, mediante Doppler transcranico, o di restringimento del lume e/o di assenza di flusso alla RM, alla TC e all'angiografia sono elementi diagnostici fondamentali per identificare e quantificare la gravità dell'aterosclerosi intracranica. Tra le varie metodiche, lo studio angiografico rappresenta lo strumento per ottenere la migliore quantificazione della stenosi e per la completa valutazione dei circoli collaterali. Infatti, sia l'entità della stenosi sia l'estensione dei circoli collaterali sono elementi indispensabili per la stima del rischio e per la scelta del trattamento.

L'aterosclerosi intracranica può presentarsi isolata o come parte di una patologia aterosclerotica presente in più distretti vascolari. Tale forma di aterosclerosi è più frequentemente riscontrabile a livello dell'arteria basilare, della porzione intracranica delle carotidi interne, ma coinvolge anche le arterie cerebrali medie, le arterie vertebrali intracraniche, le arterie cerebrali anteriori e posteriori. La stenosi dei vasi intracranici può dare luogo a uno o più ictus ischemici recidivanti o anche ad un TIA, attraverso diversi meccanismi eziopatogenetici, in particolar modo i fenomeni tromboembolici in situ, ma sono da segnalare anche la possibilità di un'embolia arteriosa e di alterazioni emodinamiche (10).

Difficile stimare la storia naturale delle lesioni ancora asintomatiche, riscontrate all'imaging, alla luce dei pochi dati di cer-

tezza presenti in letteratura: se da un lato alcuni ricercatori hanno evidenziato un rischio di eventi inferiore al 2% all'anno, altri autori hanno invece rilevato un dato maggiormente significativo, dimostrando che il rischio di nuovi eventi ischemici sembra stimarsi attorno al 3,5% all'anno (11).

Una considerazione importante riguarda il fatto che sebbene l'aterosclerosi intracranica rappresenti una significativa causa di ictus ischemico e TIA, è stata tuttavia sottovalutata in passato, rispetto ai numerosi studi presenti sull'aterosclerosi carotidea. Questa anomalia ha avuto di conseguenza non pochi effetti nella stratificazione del rischio e nel processo diagnostico-terapeutico dei pazienti. È ipotizzabile ed auspicabile che in futuro i dati sempre più precisi e dettagliati provenienti dalle metodiche di imaging ci permettano di valutare meglio l'aterosclerosi intracranica identificando con precocità, precisione ed accuratezza le lesioni a rischio di progressione verso forme clinicamente manifeste di eventi cerebrovascolari (12).

Bibliografia

1. Aho K, Harmsen P, Hatano S, et al. Cerebrovascular disease in the community: results of a WHO collaborative study. *Bull World Health Organ.* 1980; 58: 113-130.
2. Linee guida ISO-SPREAD – Stroke Prevention and Educational Awareness Diffusion Ictus cerebrale: Linee guida italiane di prevenzione e trattamento. VIII edizione, 2016. <https://www.iso-stroke.it/wp-content/uploads/2017/02/LIBRO-SPREAD-VIII-ED-13-09-16.pdf>
3. Easton JD, Saver JL, Albers GW, et al. Definition and Evaluation of Transient Ischemic Attack A Scientific Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Cardiovascular Nursing; and the Interdisciplinary Council on Peripheral Vascular Disease: The American

- Academy of Neurology affirms the value of this statement as an educational tool for neurologists. *Stroke*. 2009; 40: 2276-2293.
4. Johnston SC, Rothwell PM, Nguyen-Huynh MN, et al. Validation and refinement of scores to predict very early stroke risk after transient ischaemic attack. *Lancet*. 2007; 369: 283-292.
 5. 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.
 6. den Hartog AG, Achterberg S, Moll FL, 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.
 7. Kolodgie FD, Gold HK, Burke AP, et al. Intraplaque hemorrhage and progression of coronary atheroma. *N Engl J Med*. 2003; 349: 2316-2325.
 8. Cipollone F, Felicioni L, Sarzani R, et al. A unique microRNA signature associated with plaque instability in humans. *Stroke*. 2011; 42: 2556-2563. Epub 2011 Aug 4. PMID: 21817153.
 9. Qureshi AI, Caplan LR. Intracranial atherosclerosis. *Lancet*. 2014; 383: 984-998. Epub 2013 Sep 2. PMID: 24007975.
 10. Aboyans V, Ricco JB, Bartelink MEL, et al. ESC Scientific Document Group. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries Endorsed by: the European Stroke Organization (ESO)The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur Heart J*. 2018; 39: 763-816.
 11. Nahab F, Cotsonis G, Lynn M, et al. and the WASID Study Group. Prevalence and prognosis of coexistent asymptomatic intracranial stenosis. *Stroke*. 2008; 39: 1039-1041.
 12. Leng X, Wong KS, Liebeskind DS. Evaluating intracranial atherosclerosis rather than intracranial stenosis. *Stroke*. 2014; 45: 645-651. Epub 2014 Jan 7. PMID: 24399377; PMCID: PMC3957430.