

## TECNICHE DIAGNOSTICHE

# ULTRASONOGRAFIA B-MODE

DAMIANO BALDASSARRE, MAURO AMATO

### Introduzione

Tra i vari approcci utilizzati per la stima del rischio cardiovascolare (RC) globale individuale, l'ultrasonografia B-mode, volta alla valutazione del profilo aterosclerotico delle carotidi extracraniche, ha giocato un ruolo di indubbia importanza. I primi approcci in tal senso erano basati sulla valutazione della presenza/assenza delle placche aterosclerotiche o sulla misura dello spessore del complesso medio intimale (IMT) (1). Sebbene la valutazione quali-quantitativa della placca aterosclerotica (PA<sub>t</sub>) abbia una miglior capacità predittiva, la misura dell'IMT resta attuale in quanto tuttora raccomandata dall'American Society of Echocardiography (ASE) (2). Questa scelta è razionale non solo perché l'IMT predice gli eventi vascolari indipendentemente dalla PA<sub>t</sub> (3) ma anche perché permette di stratificare il rischio in situazioni di assenza di placche, come si verifica in soggetti di giovane età. È tuttavia vero che la valutazione della PA<sub>t</sub>, persino quando considerata solo in termini di presenza/assenza, migliora la stratificazione del RC sia rispetto alla stima effettuata sulla base dei fattori di rischio, sia rispetto a quella basata sull'insieme fattori di rischio più IMT (4). Nei primi approcci di misura quantitativa della PA<sub>t</sub>, si asse-

gnava ad ogni soggetto un punteggio visivo basato sul numero di placche presenti. Successivamente sono state implementate tecniche quantitative vere e proprie basate sulla misura o dello spessore, o dell'area o del volume di PA<sub>t</sub>. Questo articolo descrive questi metodi discutendone performance, vantaggi, limiti e potenziali applicazioni cliniche.

### Score di placca

Con "score di PA<sub>t</sub>" si intende un punteggio semi-quantitativo costituito dalla semplice somma del numero di siti carotidei interessati da placche. L'approccio varia da studio a studio; alcuni ricercatori contano le placche considerando la carotide comune (CC) nella sua intera lunghezza, il bulbo carotideo (BIF) e l'intera carotide interna (ICA). Altri contano solo le lesioni presenti in segmenti facilmente identificabili come il primo centimetro distale della carotide comune, il bulbo e il primo centimetro prossimale dell'ICA (5, 6). Fra i vantaggi dello score di PA<sub>t</sub> vi è la facilità di esecuzione dell'esame e il fatto che la sua misura non richiede costosi software di quantificazione. Inoltre, nonostante sia una misura approssimativa del profilo aterosclerotico del soggetto, ha comunque una maggiore capacità predit-

tiva rispetto alla semplice presenza/assenza di PAT. Gli svantaggi contemplano invece:

- 1) la natura semi-quantitativa dell'approccio, che rileva solo il numero ma non le dimensioni delle PAT presenti;
- 2) il fatto che il punteggio finale potrebbe essere sovrastimato quando due placche considerate distinte sono in realtà un'unica PAT che invade due regioni contigue.

### Quantificazione della placca

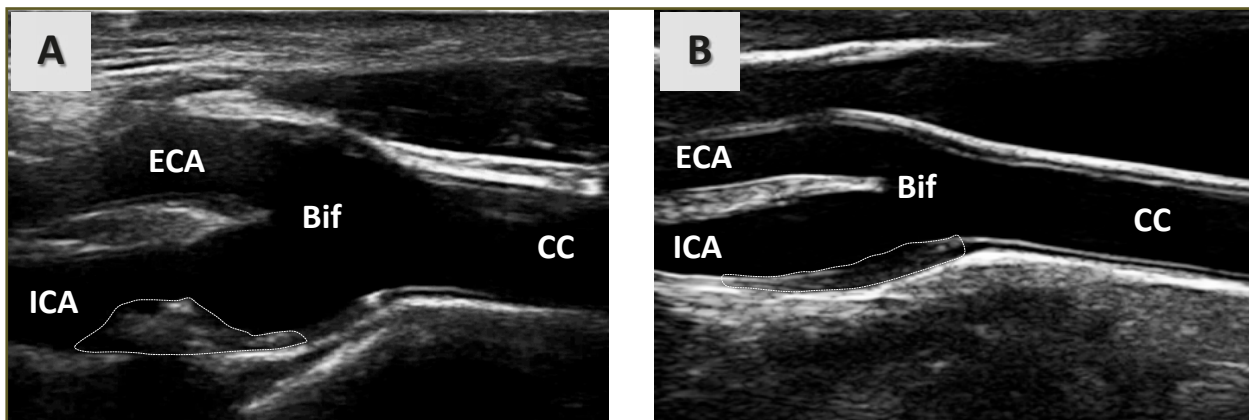
Una PAT può essere definita "protrudente" quando costituita da un ispessimento focale che protrude nel lume (*Figura 1A*), "diffusa" quando costituita da un IMT diffuso ma con uno spessore  $\geq 1,5$  mm (*Figura 1B*) (2). L'IMT  $\geq 1,5$  mm è considerata PAT equivalente poiché studi istologici hanno documentato che, oltre tale soglia, la compromissione dell'intima con caratteristiche tipicamente aterosclerotiche può essere data per assodata. Per la stratificazione del RC e per la valutazione delle variazioni dell'aterosclerosi nel tempo (progressione/regressione), è importante tener conto di entrambi i tipi di PAT. Inoltre, nei pazien-

ti con età  $< 65$  anni, un IMT  $\geq 1,5$  mm dovrebbe essere considerato sempre come lesione clinicamente significativa (2).

### Spessore di placca

Per spessore di PAT si intende il massimo spessore ottenuto considerando tutte le placche presenti nei due alberi carotidei (*Figura 2*). Uno spessore di PAT  $\geq 1,5$  mm è stato associato ad un aumento di eventi cardiovascolari maggiori (7). Il principale vantaggio di questa variabile è che, sebbene quantitativa, resta comunque una misura facile da ottenere con una normale sonda 2D. Fra gli svantaggi, è possibile annoverare:

- 1) il fatto che l'altezza massima della PAT potrebbe essere sottostimata se la scansione non fosse eseguita facendo passare il fascio di ultrasuoni attraverso il centro preciso dell'arteria;
- 2) il fatto che lo spessore di PAT 2D potrebbe non riflettere il reale peso della malattia, perché tali misure trascurano il fatto che le lesioni si possono sviluppare anche in larghezza. Ad esempio, due placche di identico spessore massimo, una localizzata ed una estesa, sarebbero considerate di pari peso nono-



**Figura 1** - A) placca protrudente nella carotide interna; B) placca diffusa nella carotide interna. ICA= arteria carotide interna, ECA= arteria carotide esterna, Bif= Biforcazione carotide, CC= carotide comune.

stante la seconda rappresenti un carico aterosclerotico complessivo significativamente maggiore.

### Area di placca

Per misurare l'area di PAT la lesione è visualizzata in modo da mostrare la sua area più ampia in vista longitudinale (asse lungo) dell'arteria (*Figura 2*). L'area della lesione è poi misurata o manualmente o mediante software con riconoscimento semi-automatico o automatico delle interfacce. In presenza di più placche, l'area delle stesse deve essere sommata per ottenere la cosiddetta "Area Totale di PAT" a prescindere dalla loro localizzazione sullo stesso vaso o nel vaso controlaterale. Anche per l'area totale di PAT, esistono studi che ne validano la natura di predittore di eventi incidenti (8). Il principale vantaggio è che fra tutte le tecniche 2D, questa è quella che fornisce maggiori informazioni sia sulla singola PAT che sul carico aterosclerotico. Fra gli svantaggi troviamo:

- 1) ancora una volta il fatto che le misure possono essere influenzate da un piano

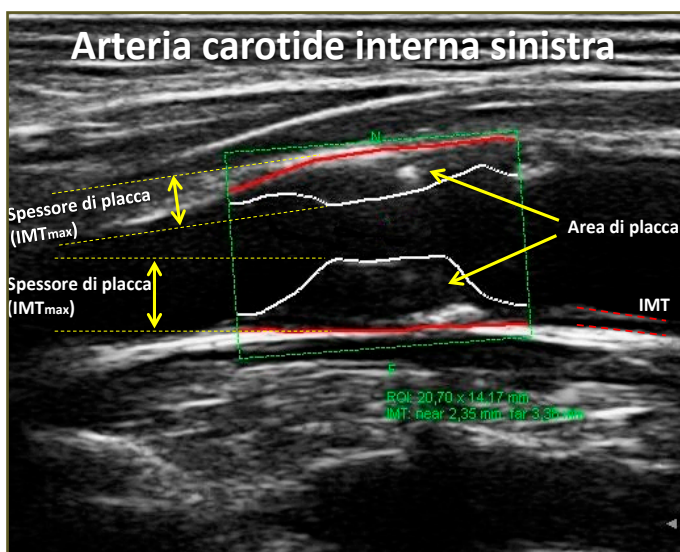
di scansione non allineato al centro dell'arteria;

- 2) il fatto che l'individuazione dell'estensione della PAT, cioè dell'area che circonda lo spessore di placca massimo, può essere soggettiva e associata ad errori di misurazione.

La variabilità nella qualità delle immagini, il tempo necessario per effettuare l'esame e la dipendenza dall'esperienza dell'operatore sono fattori che ne limitano l'uso nella pratica clinica.

### Volume di placca

La quantificazione della PAT mediante tecniche ultrasonografiche 3D ha permesso di superare molti dei limiti delle tecniche 2D. Ecografi tecnologicamente sempre più avanzati consentono oggi la caratterizzazione volumetrica delle placche con una risoluzione spaziale di tutto rispetto (7). Il volume di PAT carotidea predice gli eventi cardiovascolari con una performance eccellente (9). La caratterizzazione volumetrica 3D offre anche l'opportunità di monitorare la naturale evoluzione della malattia e la risposta al trattamento di una singola lesione, con tempi e costi significativamente inferiori a quelli necessari per valutare gli stessi aspetti utilizzando la tecnologia 2D. Infine, la visualizzazione volumetrica permette anche di rilevare meglio aspetti della morfologia della PAT finora trascurati come la presenza di ulcere e l'irregolarità della superficie, entrambi indici di instabilità di placca. Tra gli svantaggi possiamo annoverare la necessità di software per l'elaborazione delle immagini 3D complessi e costosi e le dimensioni/peso del trasduttore, maggiori rispetto alla consueta sonda 2D. Area e volume di PAT dovrebbero essere misurati solo in lesione protrudenti; in quanto la loro misura nelle placche diffuse è soggettiva e poco affidabile.



**Figura 2** - Spessore di placca e area di placca misurabili con ultrasonografia 2D.

## Il concetto di vulnerabilità di placca

Oltre che protrudenti o diffuse, le lesioni possono presentare diverse caratteristiche potenzialmente utilizzabili per ottimizzare la stima del rischio. Ad esempio, le lesioni possono essere più o meno stenotanti, presentare o meno calcificazioni, presentare una geometria concentrica o eccentrica, avere bordi lisci o frastagliati, contenere neovascolarizzazione ed un core lipidico più o meno grande. È ormai ampiamente accettato che gli eventi clinici acuti, più che da un progressivo restringimento del lume, siano innescati dalla rottura di una PAt instabile (8). Queste considerazioni hanno promosso l'interesse verso nuovi biomarcatori capaci di identificare le placche più predisposte alla rottura. Un'analisi prospettica di pazienti sottoposti a endoarteriectomia carotidea, ha mostrato come gli unici reperti istologici di vulnerabilità di placca significativamente associati all'incidenza di eventi cardiovascolari clinici acuti fossero la neovascolarizzazione e/o l'emorragia intra-placca (10). Nello stesso

studio, la presenza di infiltrazioni di macrofagi, di un grande core lipidico, di aree calcificate e di infiltrazione di cellule muscolari lisce all'interno delle placche non erano invece associate ad alcun esito cardiovascolare.

## Ecolucenza

I diversi tipi di tessuto hanno diversi livelli di ecogenicità. In un'immagine ultrasonografica questi si traducono in una gamma di valori sulla scala dei grigi che possono essere utilizzati per ottenere informazioni sulla composizione del tessuto in esame. Nei primi studi la composizione di placca era valutata soltanto in base all'aspetto. Le placche erano classificate secondo ecogenicità ed eterogeneità. Successivamente è stato sviluppato un metodo quantitativo basato sull'identificazione della mediana della scala dei grigi o GSM (*Gray Scale median*; Figura 3 A e B). Le placche aterosclerotiche ecolucenti (più scure) si associano ad un aumentato rischio di eventi cerebrovascolari ischemici

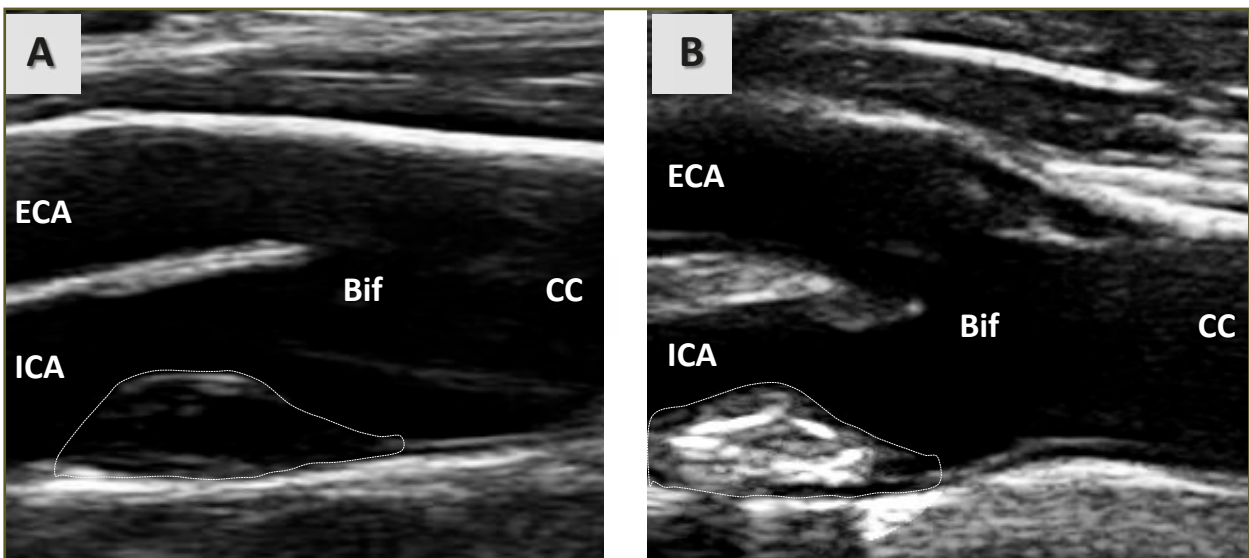


Figura 3 - A) placca ecolucente; B) placca ecogenica.

e possono, pertanto, essere considerate moltiplicatori di rischio (11).

### **Applicazione dell'ultrasonografia B-mode in soggetti asintomatici**

Numerosi studi hanno combinato gli score di RC basati sui fattori di rischio con le informazioni derivate dall'ultrasonografia carotidea. Le linee guida della Società Europea dell'Ipertensione (2018), della Società Europea di Cardiologia (2020) e della Società Europea per lo studio del Diabete (2020) raccomandano l'uso della PAt, come modificatore nella stima del RC basato sui fattori di rischio (classe IIb, livello B; ossia lo stesso livello dato allo score del calcio coronarico). Tuttavia, le linee guida dell'American Heart Association/American College of Cardiology del 2019 e le linee guida canadesi per la gestione delle dislipidemie per la prevenzione della dislipidemia nell'adulto, hanno incluso come modificatore di rischio lo score del calcio coronarico, ma non la misura della PAt carotidea. Sono pertanto necessari ulteriori studi per ottenere maggiori prove per l'utilizzo della valutazione della PAt carotidea come modificatore di rischio e per definire quali categorie di pazienti possano effettivamente beneficiare di una valutazione combinata.

### **Ultrasonografia B-mode in pazienti con sintomi di malattia coronarica, ma test non invasivi normali**

Studi recenti suggeriscono che l'ultrasonografia della PAt carotidea nei pazienti con test da sforzo normale fornisce importanti informazioni prognostiche: i pazienti senza PAt hanno una prognosi eccellente, mentre i pazienti con test da sforzo normale, ma con placche aterosclerotiche nell'arteria carotidea, dovrebbero beneficiare di un trattamento medico più aggressivo (12).

## **Conclusioni**

Dato il crescente carico di malattie cardiovascolari, sono in corso notevoli sforzi per innovare gli strumenti di screening per l'individuazione dei soggetti vulnerabili. I recenti progressi nel campo degli ultrasuoni offrono nuove opportunità per caratterizzare vari aspetti della vulnerabilità della PAt. Caratteristiche della PAt, non solo dimensionali (spessore, area e volume) ma anche di composizione come la presenza di un nucleo lipidico necrotico, di ulcerazione o emorragia intrapacca sono tutte variabili potenzialmente utili per identificare la placca vulnerabile e per ottimizzare la stima del RC. L'imaging bi- e tridimensionale delle lesioni fornisce informazioni sempre più dettagliate su geometria e composizione della PAt. Occorre sottolineare che la possibilità di documentare tali aspetti non solo aiuta il medico nelle decisioni cliniche ma contribuisce anche a motivare il paziente nell'adesione alla terapia per il controllo dei vari fattori di rischio, compresa la terapia ipocolesterolemizzante. La tecnologia di *imaging 3D* introdotta di recente offre un'eccellente opportunità per ridurre la dipendenza dell'osservatore nell'effettuare le misure specifiche. L'introduzione di queste tecniche nella pratica clinica è promettente, ma molto resta ancora da fare.

## **Bibliografia**

1. Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, et al. Mannheim carotid intima-media thickness and plaque consensus (2004-2006-2011). An update on behalf of the advisory board of the 3rd, 4th and 5th watching the risk symposia, at the 13th, 15th and 20th European Stroke Conferences, Mannheim, Germany, 2004, Brussels, Belgium, 2006, and Hamburg, Germany, 2011, *Cerebrovasc Dis.* 2012; 34: 290-296.
2. Johri AM, Nambi V, Naqvi TZ, et al. Recommendations for the Assessment of Carotid Ar-

- terial Plaque by Ultrasound for the Characterization of Atherosclerosis and Evaluation of Cardiovascular Risk: From the American Society of Echocardiography, *J Am Soc Echocardiogr*. 2020.
3. Amato M, Veglia F, de Faire U, et al. Carotid plaque-thickness and common carotid IMT show additive value in cardiovascular risk prediction and reclassification, *Atherosclerosis*. 2017; 263: 412-419.
  4. Nambi V, Chambless L, Folsom AR, et al. Carotid intima-media thickness and presence or absence of plaque improves prediction of coronary heart disease risk: the ARIC (Atherosclerosis Risk In Communities) study, *J Am Coll Cardiol*. 2010; 55: 1600-1607.
  5. van der Meer IM, Bots ML, Hofman A, et al. Predictive value of noninvasive measures of atherosclerosis for incident myocardial infarction: the Rotterdam Study, *Circulation*. 2004; 109: 1089-1094.
  6. Hollander M, Bots ML, Del Sol AI, et al. Carotid plaques increase the risk of stroke and subtypes of cerebral infarction in asymptomatic elderly: the Rotterdam study, *Circulation*. 2002; 105: 2872-2877.
  7. Sillesen H, Sartori S, Sandholt B, et al. Carotid plaque thickness and carotid plaque burden predict future cardiovascular events in asymptomatic adult Americans, *European heart journal cardiovascular Imaging*. 2018; 19: 1042-1050.
  8. Wannarong T, Parraga G, Buchanan D, et al. Progression of carotid plaque volume predicts cardiovascular events, *Stroke*. 2013; 44: 1859-1865.
  9. Sillesen H, Muntendam P, Adourian A, et al. Carotid plaque burden as a measure of subclinical atherosclerosis: comparison with other tests for subclinical arterial disease in the High Risk Plaque BioImage study, *JACC Cardiovasc Imaging*. 2012; 5: 681-689.
  10. Hellings WE, Peeters W, Moll FL, et al. Composition of carotid atherosclerotic plaque is associated with cardiovascular outcome: a prognostic study, *Circulation*. 2010; 121: 1941-1950.
  11. Herr JE, Hetu MF, Li TY, et al. Presence of Calcium-Like Tissue Composition in Carotid Plaque is Indicative of Significant Coronary Artery Disease in High-Risk Patients, *J Am Soc Echocardiogr*. 2019; 32: 633-642.
  12. Vidal-Perez R, Franco-Gutierrez R, Perez-Perez AJ, et al. Subclinical carotid atherosclerosis predicts all-cause mortality and cardiovascular events in obese patients with negative exercise echocardiography, *World journal of cardiology*. 2019; 11: 24-37.