

Evolutivitatea leziunilor aterosclerotice

REZUMAT

Progresia plăcii de aterom poate fi rapidă, la pacienții cu mai mulți factori de risc, și lentă. Ambele variante pot prezenta complicații trombotice acute. Vulnerabilitatea plăcii este determinată în primul rând de compoziția sa și nu de mărime. Procesele trombotice reprezintă complicații ale unor tipuri de leziuni ateromatoase care influențează decisiv progresia leziunilor sub aspect morfologic și biologic. Regresiunea leziunilor aterosclerotice este un proces posibil, ca rezultat al echilibrului dintre mecanismele implicate în inițierea leziunii, în progresiunea și stabilizarea plăcii, pe de o parte, și îndepărtarea constituenților plăcii, pe de altă parte.

1. Progresia plăcii de aterom

Progresia plăcii de aterom poate fi rapidă, la pacienții cu mai mulți factori de risc, și lentă. Ambele variante pot prezenta complicații trombotice acute.

Progresia lentă. Existența disfuncției endoteliale facilitează pătrunderea lipidelor plasmatică și a monocitelor. Perpetuarea acestui proces duce la formarea celulelor spumoase (“foam cells”), eliberarea de factori de creștere și mitogeni și sinteza crescută de țesut conjunctiv prin proliferarea celulelor musculare netede (C.M.N.). Cantitățile crescute de lipide din aceste celule duc la moartea lor cu dezintegrarea ulterioară, eliberând conținutul de lipide și formând conglomerate lipidice extracelulare (“lipid core”). De obicei aceste plăci au o progresie clinică lentă și silențioasă, permițând dezvoltarea circulației colaterale.

Progresia rapidă este mediată de trombi. Formarea acută de trombi în plăcile fisurate sau rupte are expresie clinică în evenimentele ischemice acute (1, 2). Ruptura plăcii cu tromboză consecutivă și organizare fibroasă a trombului, este posibilă și în progresia asimptomatică a aterosclerozei (A.T.S.).

Angiografic, s-a demonstrat că două treimi din bolnavii cu angină instabilă și infarct miocardic acut au o progresie rapidă a leziunilor aterosclerotice (3). Studii angiografice post-mortem au arătat leziuni excentrice cu margini neregulate reprezentând ruptura și/sau hemoragia plăcii, sau ocluzionarea trombilor recanalizați. Studiul plăcii a evidențiat existența trombilor vechi, organizați, care pot fi greu diferențiați de modificările aterosclerotice ale pereților vasculari. Organizarea trombilor contribuie la progresia plăcilor avansate de A.T.S. (4). Studiul pe bolnavi cu angină instabilă care dezvoltă infarct miocardic acut sau moarte subită au evidențiat existența trombilor pluristratificați (1).

Aceste observații sugerează că au avut loc multe episoade de tromboze murale medii care pot duce la ocluzie totală. Ruptura plăcii cu formarea trombusului mural și organizarea fibrotică ulterioară contribuie la progresia rapidă a plăcii de A.T.S.

2. Compoziția și instabilitatea plăcii

Vulnerabilitatea plăcii este determinată în primul rând de compoziția sa și nu de mărime. La majoritatea bolnavilor leziunea "vinovată" de evenimentele acute coronariene este moderat stenotică (<50%) și bogată în lipide (1,2). În cazuri rare (<30%), stenoze importante cu leziuni minime superficiale pot determina evenimente ischemice acute.

Tipic, placa vulnerabilă constă dintr-un lac de lipide extracelulare separate de lumenul vascular printr-un strat subțire fibros. Ariile cele mai vulnerabile sunt joncțiunile dintre acest strat și intima normală, zone mai subțiri și cu numeroase macrofage bogate în lipide. Aceste arii sunt expuse unui stress maxim având riscul cel mai mare de ruptură (3).

Vulnerabilitatea și ruptura plăcii este generată și de activitatea enzimatică de collagenază și elastază a macrofagelor din placa de aterom.

Factorii care contribuie la dezvoltarea trombului fixat de placa ruptă sunt următorii: factori locali reologici; factori legați de substrat; factori locali vasoconstrictori; factori sistemici.

A) Factorii locali reologici . Interacțiunea dintre trombocite și peretele vascular este un fenomen dinamic. S-a demonstrat controlul fizico-chimic al curentului sanguin asupra acestei interacțiuni.

Experimental, s-a demonstrat că formarea trombului trombocitar crește proporțional cu îngustarea stenozei, existând o corelație importantă între formarea trombusului și fenomenul de ”forfecare”. O reducere mică a lumenului vascular este asociată cu creșterea importantă a ratei de forfecare.

La nivelul stenozei curentul sanguin prezintă accelerare înainte și decelerare după stenoză, fapt ce determină separarea în diferite curente și recircularea unor zone poststenoză (5).

Studii cu fibrinogen marcat cu I-125 au demonstrat că depunerea fibrinogenului este determinată de fenomenul de forfecare cu turbulență. El este predominant în trombul adiacent stenozei (3). Aceasta asociere de evenimente duce la formarea trombilor arteriali cu următoarea configurație: capul alb (bogat în trombocite) și corpul roșu (bogat în fibrină și hematii).

B)Factorii legați de substrat. Caracteristicile substratului sunt dependente de gradul leziunii. Componentele mediei sunt semnificativ mai trombogene decât cele endoteliale. Depunerea trombocitelor este mai importantă în tunica media, unde și fixarea trombului este importantă.

Componenta cea mai trombogenică a plăcii de aterom pare a fi centrul ”core”, bogat în lipide. Leziunile vinovate pentru evenimentele acute coronariene sunt plăcile bogate în lipide. În tromboliza spontană sau farmacologică, substratul expus rămâne un tromb rezidual. Prezența trombului mural rezidual predispune la ocluzie trombotică recurentă. S-au identificat 2 factori care contribuie la acest eveniment:

- trombul mural rezidual poate pătrunde în lumen, rezultând îngustarea lumenului și turbulența, care facilitează activarea trombocitelor și depunerea lor în zona lezată;
- trombul rezidual este foarte trombogenic.

Comparând eficacitatea diferitelor tratamente privind inhibarea progresiei creșterii trombului, s-a ajuns la concluzia că inhibarea trombinică specifică cu R-hirudină reduce posibilitatea creșterii trombului. Rezultatele sugerează că trombina este cel mai important factor pentru atragerea trombocitelor în trombul aflat în creștere, și în consecință poate reprezenta ținta optimă pentru intervențiile farmacologice.

C) Factori locali vasoconstrictori

Importanța vasospasmului în patogeneza bolii ischemice a fost demonstrată în mai multe studii (5, 6). S-a observat o vasoconstricție importantă proximal și distal în angioplastia carotidiană aflată în relație cu gradul depunerii trombocitelor. Un tratament anterior cu Aspirină reduce semnificativ vasoconstricția sugerând un mecanism dependent de trombocite, care în absența endoteliului, sugerează efectul direct asupra celulelor musculare netede (4, 18). Endoteliul joacă rol în reglarea vasotonicității, eliberând agoniști și antagoniști ai vasoconstricției. În condiții obișnuite factorii relaxanți sunt predominanți, dar în cazul disfuncției sau leziunii endoteliale mediatorii proconstrictori sunt predominanți. Arterele aterosclerotice au un tonus vascular crescut.

Hipercolesterolemia are rol similar. Răspunsul vasoconstrictor la acetilcolină este mai mare în condiții de hipercolesterolemie (7).

Vasoconstricția locală va crea condiții de turbulență, rată înaltă a forțelor de foarfecare, care vor contribui la activarea locală a celulelor și tromboză. Anumite substanțe vasoconstrictoare (E.T.-1) sunt și trombogenice, pe când vasorelaxantele (E.D.R.F, P.G I-2) sunt și inhibitori ai agregării trombocitare. Tromboxan A-2 eliberat de trombocite are un efect puternic vasoconstrictor și implicații clinice importante (4,7).

D) Factorii sistemici

Există o serie de dovezi clinice și experimentale care sugerează existența unei stări trombogenice primare care poate favoriza tromboza în ariile vasculare cu risc, precum și rolul

stimulilor externi (exercițiul fizic) în transformarea unui eveniment coronarian cronic în unul acut (8, 9).

S-a observat că dezvoltarea sindroamelor acute cardio-vasculare este asociată cu o activare adrenergică. Incidența infarctului miocardic acut, a morții subite, a accidentelor vasculare cerebrale și a episoadelor de angină instabilă arată o variație circadiană cu creștere importantă în primele ore ale dimineții, când predomină stimularea simpatoadrenergică. Fumatul, un factor de risc important, cauzează descărcare adrenergică.

Epinefrina este un activator trombocitar indirect, în asociere cu alți factori (7). Studii populaționale longitudinale au evidențiat legătura dintre riscul evenimentelor cardio-vasculare majore și modificări ale sistemului hemostatic: concentrația crescută a fibrinogenului plasmatic, a factorului VII, a antitrombinei III, a plasminogen activator inhibitorului (P. A. I) și a vâscozității plasmei (1).

Recent s-a identificat ca factor de risc homocisteinemia. Nivele crescute ale homocisteinei plasmatice pot fi determinate genetic sau prin anomalii de alimentație care constau în lipsa foliaților din alimentație (10).

3. Tromboza arterială

Procesele trombotice reprezintă o complicație a unor leziuni ateromatoase care influențează decisiv progresia leziunilor sub aspect morfologic și biologic. Tromboza rezultă prin interacțiunea a două procese: activitatea trombocitară și coagularea sanguină, trombina fiind cheia ambelor procese.

Inițial se produce aderarea trombocitelor la peretele vascular și agregarea lor cu eliberarea conținutului granulațiilor: factori de creștere (P.D.G.F., F.G.F., T.N.F.), substanțe vasoactive (tromboxan A₂, serotonina, adenzina), factori implicați în cascada coagulării. Trombusul pur trombocitar, format inițial, este instabil și poate fi mobilizat ușor de fluxul sanguin, până când fibrina este legată de trombocite, transformându-l în tromb fibrinoplachetar stabil. Trombina este eliberată atunci când sângele din vas vine în contact cu factori tisulari aflați

în interiorul plăcii de aterom fisurate, pe suprafața celulelor spumoase și în centrul necrotic al plăcii. Trombina favorizează agregarea trombocitară și formarea fibrinei, este un potent factor de creștere în proliferarea celulelor musculare netede, modulează activitatea P.D.G.F., crescând efectele sale proliferative, reglează procesele inflamatorii din placa de aterom.

Rolul fundamental în dezvoltarea sindroamelor coronariene acute îl deține fisura sau ruptura plăcii de aterom cu formarea de trombi murali sau ocluzivi la care se adaugă spasmul coronarian determinat de substanțele vasoactive eliberate din trombocite și peretele vascular.

La bolnavii cu angină stabilă durerea rezultă din creșterea nevoii de oxigen peste posibilitățile vasului stenozat. În angina instabilă și infarctul miocardic acut durerea rezultă din reducerea brutală a fluxului coronarian. Ruptura plăcii cu tromboză secundară determină o ocluzie temporară a vasului, la care se adaugă și alți factori care reduc fluxul sanguin: substanțele vasoactive din trombocite și peretele vascular.

În infarctul miocardic non-Q, morfologia angiografică a leziunii este similară celei din angina instabilă. Numai un sfert din bolnavi prezintă ocluzia completă a vasului interesat, în acest caz teritoriile distale fiind suplinite prin colaterale. Ocluzia completă a coronarelor în acest caz este urmată de o reperfuzie precoce prin liza spontană (în primele 2 ore), sau prin rezoluția vasospasmului. În infarctul miocardic transmural (cu unde Q), ruptura plăcii de aterom este asociată cu leziune sau ulcerare importantă, rezultând un tromb fix și persistent cu reducerea brutală a perfuziei miocardice și necroză. Placa ateromatoasă responsabilă pentru infarct este de obicei moderat stenotică, ceea ce sugerează că rolul determinant în ocluzie îl are ruptura plăcii cu tromboză supraadaugată (1), la care contribuie și absența unui flux colateral adecvat. În moartea subită, infarctul este extensiv și rapid progresiv la aceasta contribuind absența fluxului colateral, ocluziile distale cu microtrombi și tulburări de ritm ventriculare fatale.

4. Regresia plăcii de aterom

Regresia leziunilor aterosclerotice este un proces posibil, rezultatul echilibrului dinamic între mecanismele implicate în inițierea leziunii, progresia și stabilizarea plăcii, pe de o parte, și

îndepărtarea constituenților plăcii, pe de alta. Leziunile arterelor coronare sunt cele mai susceptibile în a regresa, mai ales cele care reduc cu până la 50% lumenul coronar (11).

Reducerea în volum a plăcilor cuprinde 4 procese: 1. mobilizarea sau creșterea pool-ului inert (core) de lipide libere de la nivelul peretelui arterial; 2. activarea sistemelor de transport ale colesterolului; 3. liza fibrinei din placă; 4. îndepărtarea învelișului de colagen.

Studii experimentale au demonstrat regresia, printr-o dietă normocolesterolică, a leziunilor induse prin dieta hipercolesterolemică. Striurile de lipide formate la maimuțe, prin dieta lui Faggiotto (hiperlipidică și hipercolesterolemică), au regresat complet după o lună de dietă normală (11, 12).

Amstrong și colaboratorii au demonstrat că ateroscleroza coronariană poate regresa. Wissler și Vesselinovitch, Clarkson și colaboratorii au demonstrat beneficiul clar terapeutic al reducerii concentrației de colesterol la animale la care au fost induse plăci fibroase printr-o dietă hipercolesterolemică de 12 luni sau mai mult (13). Regresia a avut loc în principal la nivelul aortei abdominale și al coronarelor și a fost mai redusă la nivelul bifurcației carotidiene. Leziunile care regresează devin mai mici, conțin mai puține lipide, colesterol și esteri ai colesterolului. Are loc și remodelarea proteinelor din țesutul conjunctiv, prin reducerea colagenului și a fibrelor elastice din aceste leziuni (5).

Leziunile mai avansate pot regresa și ele într-o perioadă mai lungă. Studii controlate, cu folosirea dietei hipolipidice și a medicamentelor hipolipemiente la om, au avut ca rezultat reducerea L.D.L.-colesterolului, creșterea H.D.L.-colesterolului și regresia leziunilor stenozante, demonstrată coronarografic (12). Prin folosirea statinelor s-a observat în majoritatea studiilor scăderea mortalității cardiovasculare și a celei de cauză coronariană, scăderea evenimentelor coronariene acute și ameliorarea profilului lipidic. Multe alte medicamente, precum substanțele antioxidante (alfa tocoferol, vit. C), inhibitorii enzimei de conversie, blocantele de calciu, estrogenii, antiagregantele trombocitare influențează procesul complex al ateroregenezei (19).

Stabilizarea leziunilor aterosclerotice și regresia plăcii este dovedită și la om. Brown și colaboratorii au demonstrat, prin analiza cantitativă a angiogramelor coronariene, regresia semnificativă a leziunilor asociată cu reducerea colesterolului plasmatic și a L.D.L.-colesterolului, la cei supuși unui tratament de reducere a lipidelor cu niacină și colestipol, sau lovastatină și colestipol (14).

Unii cercetători au încercat capacitatea uleiului de pește, care conține cantități mari de omega-3 acizi grași, de a reduce nivelul colesterolului și a induce regresia plăcii, asociat cu dietă hipolipidică (5). Această combinație nu reduce numai colesterolul, ci determină și modificarea echilibrului prostaglandinelor formate de celule. Trombocitele folosesc acidul arahidonic pentru a sintetiza prostaglandine. Celulele endoteliale și musculare netede folosesc același acid gras pentru a sintetiza prostaciclina (P.G.I.2) un foarte puternic antiagregant și vasodilatator (15).

Studiul S.C.O.R. (Specialized Center of Research) demonstrează că un tratament hipolipemiant intens și prelungit (2 ani), permite reducerea semnificativă a L.D.L.-ului și determină regresia aterosclerozei coronariene. Studiile C.L.A.S.S. I și C.L.A.S.S. II au demonstrat că printr-un tratament intens hipolipemiant, în cadrul profilaxiei secundare, se poate opri sau inversa evoluția A.T.S.. Studiile S.T.A.R.S., M.A.R.S. și MAAS demonstrează că tratamentul hipolipemiant asociat cu dietă este mai eficace în reducerea colesterolului total, L.D.L.-colesterolului și a trigliceridelor, crescând nivelul H.D.L.-colesterolului și diametrul arterelor coronariene prin reducerea stenozelor (apreciată prin coronarografie cantitativă) și reducerea evenimentelor coronariene sau a deceselor, prin stabilizarea plăcilor de aterom (5, 14, 16, 17).

Studiul S.C.R.I.P. și-a propus să testeze ipoteza conform căreia reducerea intensivă a mai multor factori de risc, în cadrul profilaxiei secundare, diminuează semnificativ progresia aterosclerozei arterelor coronariene. Reducerea factorilor de risc a vizat introducerea dietei hipolipidice, oprirea fumatului, activitate fizică regulată, reducerea greutatei corporale, și tratament hipolipemiant. Pe lângă reducerea evoluției și regresia leziunilor, a fost redus și

numărul spitalizărilor pentru evenimente cardiace. Alte studii au urmărit schimbările produse la nivelul arterelor carotide (R.E.G.R.E.S.S., K.A.P.S.) atât angiografic, cât și echografic (A.C.A.P.S., P.L.A.C. II).

Se presupune că beneficiile clinice observate, sunt mai mult rezultatul stabilizării plăcilor de aterom cu risc de fisură și de tromboză supraadaugată, decât a regresiei lezionale propriu-zise (deși și aceasta din urmă a fost demonstrată, ea fiind de ordinul micrometrilor). Reducerea nivelului L.D.L.-colesterolului ar reduce formarea de celule spumoase, ar permite transportul invers de colesterol (prin creșterea H.D.L.-colesterolului) și depleția lipidică din nucleul plăcii, prevenind tromboza în placă. În plus scăderea L.D.L.-colesterolului ar putea stabiliza leziunile prin ameliorarea factorilor care contribuie la vasospasm (disfuncția endotelială), prin reducerea potențialului trombogen, a citotoxicității și a răspunsului inflamator. Controlul factorilor de risc, care au dat rezultate clinice semnificative trebuie confirmate în continuare de studii privind stabilizarea și regresia leziunilor aterosclerotice.

SUMMARY

The progression of the atherom plaque can be very fast, with higher risk factors patients, and slow. Both variants can present acute thrombotic complications. The vulnerability of the plaque is mainly determined by its composition and not by its size. Thrombotic processes represent complications of some types of atheromatous lesions which highly influence the progressions of the lesions, morphologically and biologically. The regression of the atherosclerotic lesions is a possible process, as a result of the balance between the mechanisms involved in the initiation of the lesion, in the progression and the stabilisation of the plaque, on one side, and the removing of the plaque constituents, on the other side.

Bibliografie

1. Falk E.: Coronary Thrombosis: Pathogenesis and clinical manifestations. Am. J. Cardiol. 1991, 68, 28B-35B;
2. Falk E.: Why do plaques rupture? Circulation, 1992, 86, Suppl: 30-42;
3. Fernandez-Ortiz A., Badimon J. J., Falk E.: The lipidic core is the most thrombogenic component of human atherosclerotic lesions. J. Amer. Coll. Cardiol., 1994;
4. Paramo J., Colucci M., Collen D.: Plasminogen activator inhibitor in blood of patients with coronary artery disease. Br. Med. J., 1985, 291, 573-574;
5. Blauhenhorn D. H., Hodis H. N.: Arterial imaging and atherosclerosis reversal. Atheroscl. Thromb. 1994: 14;
6. Arad Y., Spadaro L. A., Goodman K.: Predictive value of electron beam computed tomography of the coronary arteries: 19-month follow-up of 1173 asymptomatic subjects. Circulation 1996, June, 93: 1951-53.;
7. Lee R.T.: Plaque stabilisation: the role of lipid lowering. Int. J. Cardiol., 2000, S11- S15
8. Weissberg P.L.: Atherosclerosis involves more than just lipids. Eur. Heart J., Supplements, Dec. 1999, T1- T27.
9. Ganz A.D.: Using cost-effectiveness analysis to target cholesterol reduction. Annals of internal medicine., 16 May 2000, vol. 132, 780- 787;
10. Davies M.J., Weinberg L.S.: Stability and instability: two faces of coronary atherosclerosis: A.C.C. Current Journal review, 1996, vol. 3, 36 - 42.;
11. Armstrong M.L., Warner E.D., Conner W.E.: Regression of coronary atherosclerosis in rhesus monkeys. Circ. Res., 27: 59, 1970;
12. De Feyter P.J., Vos J., Decker J.W.: Progression and regression of the atherosclerotic plaque. Eur. Heart J., 1995, suppl. I26 - 30;
13. Wissler R.W., Vesselovitch D.: Studies of regression of advanced atherosclerosis in experimental animals and man. Am. N.Y. Acad. Sci., 1976: 363;

14. Brown B.G., Zhao X.Q.: Lipid lowering and plaque regression: New insights into prevention of plaque disruption and clinical events in coronary disease. *Circulation*, 1993, 87;
15. Braunwald E.: *Heart Disease*, 5th edition, 1997: 1105 - 1126.;
16. Hashell W.L., Alderman E.L., Fair J.M.: Effect of intensive multiple risk factor reduction on coronary atherosclerosis and clinical cardiac events in men and women with coronary artery disease: The Stanford Coronary Risk Intervention Project. *Circulation* 1994;
17. Weintraub W.S., Boccuzzi S.J.: Lack of effect of Lovastatin on restenosis after coronary angioplasty. *N. Engl. J. Med.* 1994;
18. Franklin S. M., Faxon D. P.: Pharmacologic prevention of restenosis after coronary angioplasty: review of the randomized clinical trials. *Coron. Artery Dis.*, 23 may 2000, 232 - 242;
19. Smith G., Davidsen R., Bloor S.: XII-th International Symposium on Atherosclerosis. 25-29 June 2000, Stockholm, Sweden. Abstract 2 / 470.: All statins are the same. A superior profile