

Η Σημερινή Κατάσταση της Τεχνολογίας στην μη Επεμβατική Ανίχνευση του Ευάλωτου Ασθενούς

ΑΛΕΞΙΟΣ Σ. ΑΝΤΩΝΟΠΟΥΛΟΣ
ΧΑΡΑΛΑΜΠΟΣ ΑΝΤΩΝΙΑΔΗΣ

RDM Department of Cardiovascular Medicine,
University of Oxford, UK

Λέξεις Ευρετηρίου:

Αθηρωμάτωση, Ευάλωτη πλάκα,
Καρδιαγγειακός κίνδυνος, Αξονική τομογραφία,
Περιαγγειακός λιπώδης ιστός

Charalambos Antoniades MD PhD FESC

Professor of Cardiovascular Medicine University of Oxford
Consultant Cardiologist Oxford University Hospitals NHSFT

Διεύθυνση Επικοινωνίας:

Division of Cardiovascular Medicine,
Radcliffe Department of Medicine
Level 6 West Wing, John Radcliffe Hospital,
Headley Way OX3 9DU, Headington Oxford, United Kingdom
Tel: +44(0)1865-228340
Fax: +44(0)1865-234615
E-mail: Charalambos.antoniades@cardiov.ox.ac.uk
Website: www.rdm.ox.ac.uk/people/charalambos-antoniades

Η αθηρωμάτωση είναι μια νόσος που διαδράμει ασυμπτωματικά για δεκαετίες, προτού εκδηλωθεί κλινικά με την μορφή ενός οξέος στεφανιαίου συνδρόμου (ΟΣΣ), συνήθως λόγω της ρήξης μιας ασταθούς αθηρωματικής πλάκας. Πλέον είναι αποδεδειγμένο πως από τους βασικούς παράγοντες της εξέλιξης αλλά και ρήξης των αθηρωματικών πλακών είναι η αγγειακή φλεγμονή,¹ η ανίχνευση της οποίας θα βοηθούσε στην πρωτογενή ή και δευτερογενή πρόληψη των ΟΣΣ. Έτσι μια από τις βασικές προκλήσεις της καρδιαγγειακής ιατρικής ακόμα και σήμερα είναι η αναγνώριση των ασταθών -φλεγμαινόντων- αθηρωματικών πλακών ή αλλιώς των «ευάλωτων» ασθενών.

Μια από τις χρησιμοποιούμενες στρατηγικές προς αυτήν την κατεύθυνση είναι η διάγνωση της υποκλινικής μυοκαρδιακής βλάβης, που συμβαίνει περιφερικότερα των ασταθών αθηρωματικών πλακών λόγω μικροεμβολών αθηρωματικού υλικού στην στεφανιαία μικροκυκλοφορία.² Μικρές αυξήσεις στην υψηλής ευαισθησίας καρδιακή τροπονίνη I (hs-cTnI) πλάσματος, του πιο ευρέως χρησιμοποιούμενου δείκτη μυοκαρδιακής νέκρωσης, σχετίζονται ανεξάρτητα με αυξημένο κίνδυνο για μελλοντικά καρδιαγγειακά συμβάματα.² Άλλοι νεότεροι βιοδείκτες, όπως η cardiac myosin-binding protein C (cMyC) ενδεχομένως να έχουν ακόμα υψηλότερη διαγνωστική αξία σε ασθενείς με ΟΣΣ που παρουσιάζονται σε πρωιμότερα χρονικά στάδια από την έναρξη των κλινικών συμπτωμάτων.³

Μια δεύτερη στρατηγική για την αναγνώριση των «ευάλωτων» ασθενών, σε κίνδυνο για ΟΣΣ, είναι η μελέτη των απεικονιστικών χαρακτηριστικών των αθηρωματικών πλακών με τη βοήθεια της αξονικής στεφανιογραφίας (coronary computed tomography angiography ή CTA). Ασταθείς αθηρωματικές πλάκες θεωρούνται εκείνες που εμφανίζουν θετική αναδιαμόρφωση, χαμηλή ακτινοπυκνότητα (δηλ. ευμεγέθη νεκρωτικό πυρήνα), στικτή ασβέστωση ή το χαρακτηριστικό σημείο napkin-ring στην CTA.⁴ Παρουσία οποιουδήποτε εξ αυτών των χαρακτηριστικών σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο για μελλοντικά ΟΣΣ ανεξάρτητα από κλινικούς παράγοντες κινδύνου.⁴ Στην ίδια φιλοσοφία της απεικόνισης της αθηρωματικής πλάκας ανήκει και η ποσοτικοποίηση του φορτίου ασβεστίου των στεφανιαίων αγγείων με CT, η η οποία παρέχει σημαντικές προγνωστικές πληροφορίες για μελλοντικά καρδιαγγειακά συμβάματα.⁵ Το εύρημα αυτό είναι μάλλον δύσκολο να εξηγηθεί παθοφυσιολογικά, καθώς η παρουσία ασβεστίου είναι χαρακτηριστικό των σταθερών αθηρωματικών πλακών. Επίσης το φορτίο ασβεστίου δεν έχει καμία προγνωστική αξία σε ασθενείς με γνωστή στεφανιαία νόσο και δε μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την επαναδιαστρωμάτωση κινδύνου ασθενών που ξεκινούν θεραπεία δευτερογενούς πρόληψης ΟΣΣ.

Η ανίχνευση της συστηματικής φλεγμονής παρέχει μια εναλλακτική στρατηγική για την αναγνώριση των ασθενών υψηλού κινδύνου. Μεγάλες κλινικές μελέτες έχουν αποδείξει την προγνωστική αξία των βιοδεικτών πλάσματος, όπως των κυκλοφορούντων επίπεδων C-αντιδρώσας πρωτεΐνης, ως παρά-

γοντα κινδύνου για μελλοντικά καρδιαγγειακά συμβάματα.⁶ Η μελέτη JUPITER (Justification for the Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin) στην οποία αγωγή με υψηλής δοσολογίας ροσουβαστατίνη μείωσε τα καρδιαγγειακά συμβάματα σε ασθενείς με LDL<130mg/dL και υψηλή CRP (>2mg/L), παρείχε τα πρώτα ισχυρά ευρήματα πως η φλεγμονή μπορεί να αποτελέσει θεραπευτικό στόχο έναντι της αθηροσκλήρυνσης.⁶ Ο ρόλος της αγωγής με αντιφλεγμονώδεις παράγοντες σε ασθενείς υψηλού καρδιαγγειακού

όπιστη ανίχνευση των «ευάλωτων» αθηρωματικών πλακών. Ωστόσο, παρά την εξαιρετική διαγνωστική αξία της μεθόδου, η PET/CT έχει δεδομένα μειονεκτήματα που σχετίζονται με το υψηλό κόστος της εξέτασης, την περιορισμένη διαθεσιμότητα της μεθόδου και την υψηλή δόση ακτινοβολίας που προϋποθέτει η απεικόνιση.⁹ Έτσι είναι αμφίβολο κατά πόσον η PET/CT μπορεί να εξελιχθεί σε απεικονιστικό εργαλείο διαλογής για την αναγνώριση των «ευάλωτων» ασθενών που χρήζουν επιθετικής αγωγής με νεότερες θεραπείες.

Τα ερωτήματα που παραμένουν αναπάντητα είναι το πώς θα αναγνωρίσουμε α) το «ευάλωτο», «υγιές» άτομο που θα αναπτύξει αθηρωματική νόσο ή που έχει ήπιες αθηρωματικές βλάβες και βρίσκεται σε κίνδυνο για οξεία στεφανιαία σύνδρομο και β) τον «ευάλωτο» ασθενή με προχωρημένη αθηρωματική νόσο, ο οποίος παρά την βέλτιστη φαρμακευτική θεραπεία βρίσκεται σε κίνδυνο για οξεία στεφανιαία σύνδρομο.

κινδύνου φαίνεται πολλά υποσχόμενος, ειδικά μετά τα θετικά ευρήματα της CANTOS (Canakinumab Antiinflammatory Thrombosis Outcome Study).⁷ Στην CANTOS σε περισσότερους από 10.000 ασθενείς με ιστορικό οξέος εμφράγματος μυοκαρδίου (OEM) και υψηλή CRP πλάσματος (>2mg/L), η αγωγή με canakinumab (μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι της ιντερλευκίνης-1β) μείωσε σημαντικά τον κίνδυνο για το σύνθετο καταληκτικό σημείο του οξέος εμφράγματος μυοκαρδίου, αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και καρδιαγγειακού θανάτου.⁷ Ωστόσο ένα σημαντικό πρόβλημα με τη στρατηγική της χρήσης βιοδεικτών συστηματικής φλεγμονής για την αναγνώριση των «ευάλωτων» ασθενών είναι πως έχουν χαμηλή ειδικότητα για την αγγειακή φλεγμονή.⁸

Η τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων/αξονικής τομογραφίας (PET/CT) είναι μια μη επεμβατική απεικονιστική μέθοδος που προσφέρει σημαντικές πληροφορίες για την αγγειακή φλεγμονή. Ραδιενεργοί ιχνηθέτες, όπως π.χ. το 18F-NaF, ανιχνεύουν με ευαισθησία περιοχές ενεργούς μικροασβέστωσης στα στεφανιαία αγγεία και θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν για τη διάγνωση των ασταθών αθηρωματικών πλακών, αν και δεν υπάρχουν ακόμα δεδομένα για την προγνωστική αξία της μεθόδου.⁹ Η τεχνολογία της PET/CT απεικόνισης εξελίσσεται ταχέως και η χρήση νεότερων ιχνηθετών, όπως το 68Ga-DOTATATE, ίσως να συμβάλλει στην πιο αξι-

Δεδομένου των προβλημάτων των διαθέσιμων βιοχημικών και απεικονιστικών βιοδεικτών, τα ερωτήματα που παραμένουν αναπάντητα είναι το πώς θα αναγνωρίσουμε α) το «ευάλωτο», «υγιές» άτομο που θα αναπτύξει αθηρωματική νόσο ή που έχει ήπιες αθηρωματικές βλάβες και βρίσκεται σε κίνδυνο για ΟΣΣ και β) τον «ευάλωτο» ασθενή με προχωρημένη αθηρωματική νόσο, ο οποίος παρά την βέλτιστη φαρμακευτική θεραπεία βρίσκεται σε κίνδυνο για ΟΣΣ (λόγω της ρήξης μη αιμοδυναμικά σημαντικών πλακών).

Τα τελευταία χρόνια έχει αναγνωριστεί ο σημαντικός ρόλος του περιαγγειακού λιπώδη ιστού στην φυσιολογία της καρδιαγγειακής νόσου. Η κλασσική αντίληψη για το ρόλο του περιαγγειακού λίπους στην αγγειακή βιολογία ήταν αυτή του μεσολαβητή της αγγειακής φλεγμονής, δηλαδή ότι οι απελευθερούμενες από το περιαγγειακό λίπος αδιποκίνες προκαλούν την αγγειακή νόσο (θεωρία της σηματοδότησης «από τα εξώ προς τα έσω»)¹⁰ Ωστόσο πρόσφατα έχουμε δείξει πως η επικοινωνία μεταξύ του περιαγγειακού λίπους και του αγγειακού τοιχώματος είναι αμφίδρομη.¹¹ Το αγγείο μπορεί να μεταβάλλει τη διαδικασία αδιπογένεσης στον περιαγγειακό ιστό με σηματοδότηση «από τα έσω προς τα έξω».¹¹ Ο περιαγγειακός ιστός κοντά στο τοίχωμα των στεφανιαίων αγγείων περιέχει αδιποκύτταρα μικρότερου μεγέθους και ως εκ τούτου λιγότερο λιπιδική και περισσότερο υδατική φάση, εν αντιθέσει με περιοχές

επικαρδιακού λίπους μακρύτερα από τα στεφανιαία αγγεία που περιέχουν μεγάλα, ώριμα αδιποκύτταρα, πλήρη ενδοκυττάρων σταγονιδίων λίπους. Αυτή η διαβάθμιση στα μορφολογικά χαρακτηριστικά του περιαγγειακού λίπους με βάση την απόσταση από το αγγειακό τοίχωμα, εξαρτάται από την επίδραση των σημάτων που δέχεται από το αγγείο και επομένως ο περιαγγειακός λιπώδης ιστός μπορεί να λειτουργεί ως ένα είδος αισθητήρα της αγγειακής οξειδωτικής κατάστασης ή φλεγμονής.¹²

Με τη CT-FAI χαρτογράφηση του περιαγγειακού λιπώδη ιστού των στεφανιαίων αγγείων μπορούμε να πάρουμε πληροφορίες για τους ασθενείς που βρίσκονται σε υπολλειμματικό καρδιαγγειακό κίνδυνο παρά τη βέλτιστη θεραπεία για τη δευτερογενή πρόληψη των οξέων στεφανιαίων συνδρόμων, όπως και να αναγνωρίσουμε τα αγγεία με υψηλά επίπεδα φλεγμονής πριν την ανάπτυξη αθηρωμάτωσης για την πρωτογενή πρόληψη των οξέων στεφανιαίων συνδρόμων.

Με βάση την υπόθεση αυτή κατασκευάσαμε πρόσφατα ένα απεικονιστικό εργαλείο, το οποίο μπορεί να ανιχνεύει φαινοτυπικές αλλαγές στο περιαγγειακό λιπώδη ιστό γύρω από τα στεφανιαία αγγεία με τη βοήθεια CTA απεικόνισης. Σε συνολικά 1400 βιοψίες λιπώδους ιστού από 902 ασθενείς που υποβάλλονταν σε χειρουργείο αορτοστεφανιαίας παράκαμψης και 4273 CCTA σαρώσεις, κατασκευάσαμε μαθηματικά μοντέλα που να μπορούν να χαρακτηρίζουν τον μοριακό φαινότυπο του ανθρώπινου λιπώδους ιστού μέσω της CT απεικόνισης.¹² Ένας νέος δείκτης του περιαγγειακού ιστού των στεφανιαίων αγγείων, ο Fat Attenuation Index (FAI), μπορεί να δίνει πληροφορίες για το φορτίο αθηρωμάτωσης των στεφανιαίων αγγείων εξετάζοντας το λιπώδη ιστό που τα περιβάλλει. Επίσης ο FAI παρακολουθεί δυναμικές αλλαγές στα επίπεδα αγγειακής φλεγμονής, π.χ. την ελάττωση της αγγειακής φλεγμονής μετά την έναρξη αγωγής με στατίνες μετεμφραγματικά ή τα επίπεδα αγγειακής φλεγμονής

που σχετίζονται με τη ρήξη της ένοχης αθηρωματικής πλάκας σε ασθενείς με ΟΣΣ.¹² Έτσι με τη CT-FAI χαρτογράφηση του περιαγγειακού λιπώδη ιστού των στεφανιαίων αγγείων μπορούμε να πάρουμε πληροφορίες για τους ασθενείς που βρίσκονται σε υπολλειμματικό καρδιαγγειακό κίνδυνο παρά τη βέλτιστη θεραπεία για τη δευτερογενή πρόληψη των ΟΣΣ, όπως και να αναγνωρίσουμε τα αγγεία με υψηλά επίπεδα φλεγμονής πριν την ανάπτυξη αθηρωμάτωσης για την πρωτογενή πρόληψη των ΟΣΣ. Η τεχνολογία αυτή είναι επαναστατική καθώς εστιάζει στην απεικόνιση δυναμικών χαρακτηριστικών του περιαγγειακού ιστού. Έτσι ξεπερνώνται οι υπάρχοντες περιορισμοί των υπόλοιπων απεικονιστικών βιοδεικτών που βασίζονται στην ανάλυση δομικών, μη αναστρέψιμων, χαρακτηριστικών του αγγειακού τοιχώματος, όπως και τα δεδομένα μειονεκτήματα της απεικόνισης με PET.

Συμπερασματικά, η εξέλιξη της τεχνολογίας τα τελευταία χρόνια έχει καταστήσει σαφές πως ο βαθμός ανατομικής στένωσης δε σχετίζεται με τον κίνδυνο μελλοντικών καρδιαγγειακών συμβαμάτων. Η «ευάλωτη» αθηρωματική πλάκα είναι αυτή με υψηλά επίπεδα φλεγμονής και όχι απαραίτητα η αιμοδυναμικά σημαντική. Η αναζήτηση των «ευάλωτων» ασθενών μέχρι τώρα βασίζεται στη μέτρηση βιοδεικτών πλάσματος που σχετίζονται με τη φλεγμονή ή τη μυοκαρδιακή βλάβη, οι οποίοι όμως χαρακτηρίζονται από χαμηλή θετική προγνωστική αξία. Απεικονιστικοί βιοδείκτες όπως η πρόσληψη ¹⁸F-NaF στην PET/CT, η μορφολογία της αθηρωματικής πλάκας στην CTA και τελευταία και ο CT-FAI για την αναγνώριση της αγγειακής φλεγμονής μπορούν να συμβάλλουν στην αναγνώριση των «ευάλωτων» ασθενών. Η επικύρωση της προγνωστικής αξίας του CT-FAI για καρδιαγγειακά συμβάματα θα δείξει κατά πόσον μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τη διαστρωμάτωση κινδύνου των ασθενών και την καθοδήγηση της θεραπείας, τόσο στην πρωτογενή όσο και δευτερογενή πρόληψη της καρδιαγγειακής νόσου.

Βιβλιογραφία

1. Synetos A, Papaioannou S, Tousoulis D. Atherosclerosis and inflammation. Clinical aspects of a modern tale. *Hellenic J Cardiol* 2017;58:122-123.
2. Ford I, Shah AS, Zhang R et al. High-Sensitivity Cardiac Troponin, Statin Therapy, and Risk of Coronary Heart Disease. *J Am Coll Cardiol* 2016;68:2719-2728.
3. Kaier TE, Twerenbold R, Puelacher C et al. Direct

- Comparison of Cardiac Myosin-Binding Protein C With Cardiac Troponins for the Early Diagnosis of Acute Myocardial Infarction. *Circulation* 2017;136:1495-1508.
4. Hecht HS, Achenbach S, Kondo T, Narula J. High-Risk Plaque Features on Coronary CT Angiography. *JACC Cardiovasc Imaging* 2015;8:1336-9.
 5. Polonsky TS, McClelland RL, Jorgensen NW et al. Coronary artery calcium score and risk classification for coronary heart disease prediction. *JAMA* 2010;303:1610-6.
 6. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 2008;359:2195-207.
 7. Ridker PM, Everett BM, Thuren T et al. Antiinflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease. *N Engl J Med* 2017.
 8. Papadopoulos VP. The Post-JUPITER trial era and the cost of preventive medicine. *Hellenic J Cardiol* 2010;51:187-8.
 9. Joshi NV, Vesey AT, Williams MC et al. 18F-fluoride positron emission tomography for identification of ruptured and high-risk coronary atherosclerotic plaques: a prospective clinical trial. *Lancet* 2014;383:705-13.
 10. Antonopoulos AS, Tousoulis D. The molecular mechanisms of obesity paradox. *Cardiovasc Res* 2017;113:1074-1086.
 11. Antonopoulos AS, Margaritis M, Coutinho P et al. Adiponectin as a link between type 2 diabetes and vascular NADPH oxidase activity in the human arterial wall: the regulatory role of perivascular adipose tissue. *Diabetes* 2015;64:2207-19.
 12. Antonopoulos AS, Sanna F, Sabharwal N et al. Detecting human coronary inflammation by imaging perivascular fat. *Sci Transl Med* 2017;9.

The current state of technology in the non-invasive detection of the vulnerable patient

Alexios S. Antonopoulos MD PhD, Charalambos Antoniadis MD PhD

RDM Department of Cardiovascular Medicine, University of Oxford, UK

Summary

The risk stratification of patients at risk for acute coronary syndromes is currently based on the measurement of plasma biomarkers of myocardial damage or systemic inflammation, which have though low positive predictive value. Another strategy is the quantification of coronary calcium score, which cannot be used in secondary prevention, or coronary plaque imaging with computed tomography angiography (CTA) for the detection of high-risk features. Positron emission tomography/computed tomography (PET/CT) imaging with novel radiotracers is also promising for the detection of inflamed coronary plaques, but is limited by its cost, radiation dose and availability. A novel CT imaging approach (CTA-Fat Attenuation index) could overcome these limitations and detect inflamed coronary plaques by the phenotyping of perivascular adipose tissue. This approach, which is currently being tested in large prospective clinical studies, could be used for screening patients or monitoring treatment and contribute to the deployment of therapeutic measures for the primary or secondary prevention of coronary artery disease.

Keywords: atherosclerosis, vulnerable plaque, cardiovascular risk, cardiac computed tomography, perivascular adipose tissue