

## Η Υπόθεση της Ευάλωτης Αθηροσκληρωτικής Πλάκας: Τι Έχουμε Μάθει και τι Έχουμε Απορρίψει Κατά τα Τελευταία 20 Έτη Έρευνας

**ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ Ν. ΤΖΙΑΚΑΣ**

Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική, Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο Θράκης, Παν. Γ. Ν. Αλεξανδρούπολης, Αλεξανδρούπολη, Ελλάδα

### Λέξεις Ευρετηρίου:

Αθηρωματική πλάκα, Ευάλωτη προς ρήξη, Οξύ στεφανιαίο σύνδρομο, Παθοφυσιολογία

### Δημήτριος Ν. Τζιακάς, MD, FESC, FACC, FSCAI

Καθηγητής Καρδιολογίας Δ.Π.Θ  
Δ/ντής Παν/κής Καρδιολογικής Κλινικής Νοσοκομείου Αλεξανδρούπολης

### Διεύθυνση Επικοινωνίας:

Βουλγαροκτόνου 23,  
Αλεξανδρούπολη, 68100, Ελλάδα  
Τηλ.: +30 2551353205  
E-mail: dtziakas@med.duth.gr

**Ο** W. Einthoven εισήγαγε την χρήση του ηλεκτροκαρδιογράφου την αυγή του 20ου αιώνα (1901). Σήμερα εξακολουθούμε να ταξινομούμε τα οξέα εμφράγματα του μυοκαρδίου (ΟΕΜ) με βάση αυτή τη σεβαστή αλλά παλαιά τεχνολογία σε STEMI και NSTEMI, ανάλογα με το εάν εμφανίζουν ή όχι ανάσπαση του διαστήματος ST.<sup>1</sup> Αν και αυτή η προσέγγιση αποτελεί την ενδεδειγμένη στρατηγική, αναρωτιέται κάποιος πως αν στοχεύσουμε σε μια μελλοντική και περισσότερο εξατομικευμένη αντιμετώπιση των οξέων στεφανιαίων συνδρόμων (ΟΣΣ), θα μπορούσαμε να χρησιμοποιήσουμε μια ταξινόμηση και κατ' επέκταση θεραπεία στηριζόμενη περισσότερο στην παθοφυσιολογία της αθηρωματικής πλάκας;

Κατά την δεκαετία του 1980, νεκροτομικά ευρήματα από έρευνες επιφανών Παθολογοανατόμων σε στεφανιαία αγγεία ασθενών που απεβίωσαν λόγω κάποιου ΟΣΣ, έδειξαν ότι η ρήξη ή η σχάση της αθηρωματικής πλάκας, προκαλεί θανατηφόρα ΟΕΜ.<sup>2</sup> Αυτό είχε σαν αποτέλεσμα η Καρδιολογική Κοινότητα να εστιάσει σε ορισμένα μορφολογικά χαρακτηριστικά της αθηρωματικής πλάκας (Πίνακας 1) και να αποδώσει την θρόμβωση που παρατηρείται στα ΟΣΣ σε αυτά, ονομάζοντας τις αθηρωματικές πλάκες που τα έφεραν ως «ευάλωτες προς ρήξη» ή ως ινοαθηρώματα με λεπτή κάψα ή απλά ως αθηροσκληρωτικές πλάκες υψηλού κινδύνου.<sup>3</sup>

**Πίνακας 1.** Ιστοπαθολογικά χαρακτηριστικά της ευάλωτης αθηροσκληρωτικής πλάκας

ΜΟΡΦΟΛΟΓΙΚΟ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΟ	
Λεπτή ινώδης κάψα	< των 65μm κατά μήκος τουλάχιστον του 95% της κάψας
Μεγάλος λιπώδης νεκρωτικός πυρήνας	30-40% του ολικού όγκου της πλάκας Μήκος 2-22.5 mm (μέσο όρο 8-9mm) Κυκλοτερής καταλαμβάνοντας τουλάχιστον 1200 της περιφέρειας του αγγείου.
Μεγάλος λιπώδης νεκρωτικός πυρήνας Διήθηση από φλεγμονώδη κύτταρα	Μακροφάγα και T- λεμφοκύτταρα
Απουσία λείων μυϊκών ινών	Απουσία πολλαπλασιασμού των λείων μυϊκών ινών, μάλλον λόγω της απόπτωσης

Παρόλα αυτά, όλες οι σημαντικές παθολογοανατομικές μελέτες που διερεύνησαν αθηρωματικές πλάκες που ευθύνονται για ΟΣΣ, δεν είχαν έναν κοινό αιτιολογικό παρανομαστή και επιπλέον δεν γινόταν καμία αναφορά στον αριθμό των αθηρωματικών πλακών που ενώ είχαν όλα τα παραπάνω μορφολογικά χαρακτηριστικά «ευαλωτότητας», δεν προκάλεσαν κάποια θανατηφόρα ρήξη της αθηρωματι-

κής πλάκας.<sup>4</sup> Συνέχεια όλων αυτών, ήταν να δημοσιευθεί πληθώρα ερευνητικών άρθρων που αφορούσαν την «ευάλωτη» αθηρωματική πλάκα, να δίδονται πάνω από 150 εκατομμύρια \$ /ανά έτος στην έρευνα για την εντόπιση και ακριβή περιγραφή της, και φυσικά η βιομηχανία να προσπαθεί να βρει μεθόδους για την απεικόνιση της.<sup>5</sup> Υπ' αυτό το πρίσμα, η τεχνολογία ανέπτυξε επεμβατικές κυρίες τεχνικές όπως το ενδοστεφανιαίο υπερηχογράφημα με ή χωρίς εικονική ιστολογία (IVUS –virtual histology), η θερμογραφία, η υπέρυθρη φασματοσκοπία, η οπτική συνεκτική τομογραφία (OCT) και άλλες, με σκοπό την εφαρμογή εν τέλει τοπικών χειρισμών σε κλινικό επίπεδο, για την αποτροπή της ενδοστεφανιαίας θρόμβωσης.<sup>6</sup>

Η δυνατότητα να απεικονίζουμε τις «ευάλωτες» αθηρωματικές πλάκες δεν μεταφράσθηκε όμως σε ισχυρή κλινική σημαντικότητα που να προέρχεται από την απεικόνιση της αθηρωματικής πλάκας αυτής καθ' αυτής. Η προγνωστική αξία των απεικονιστικών μεθόδων παρέμεινε χαμηλή και αναξιοποίητη.<sup>7</sup> Το γεγονός αυτό, θα μπορούσε να εξηγηθεί από παθολογοανατομικά και κλινικά ευρήματα τα οποία έδειξαν ότι μερικές (αν όχι οι περισσότερες) αθηρωματικές πλάκες ρηγνύονται χωρίς την συνοδό κλινική συνδρομή (ΟΣΣ) και μάλιστα το ποσοστό αυτών των υπο-κλινικών ρήξεων ποικίλει από 5 έως 80% ανάλογα με το προφίλ του ασθενούς και την ευαισθησία των μεθόδων ανίχνευσης.<sup>8</sup>

Είναι επίσης γνωστό, ότι η ρήξη της αθηρωματικής πλάκας και η επακόλουθη επούλωση της είναι κλινικά σιωπηλή και έχει ως αποτέλεσμα την προοδευτική στένωση του αυλού του αγγείου.<sup>9</sup> Ιστοπαθολογικά ευρήματα από αιμοδυναμικά σημαντικές στενώσεις (>50%), ανάδειξαν πέραν της αρχικής επιπλέον μία η και περισσότερες «επουλωθείσες» πλάκες. Αν σκεφθούμε ότι αυτές αποκαλύπτονται σε μια δεδομένη χρονική στιγμή μετά από ρήξη μια άλλης αθηρωματικής πλάκας, η πραγματική συχνότητα και ο αριθμός των ασυμπτωματικών ρήξεων, μάλλον συχνά υποεκτιμάται.<sup>10</sup> Έχει υπολογιστεί ότι το ποσοστό των υπο-κλινικών ρήξεων αφορά περίπου το 10% των ενήλικων στις Ηνωμένες Πολιτείες, άρα είναι λογικό να υποθέσουμε ότι πρόκειται για ένα φαινόμενο που αφορά δεκάδες εκατομμύρια σε όλο τον πλανήτη.

Επιπροσθέτως, από απεικονιστικές μελέτες σε ανθρώπους, έχει δείχθει ότι τα μορφολογικά χαρακτηριστικά «ευάλωτης» της αθηρωματικής πλάκας αλλάζουν με το πέρασμα των μηνών και συνεπώς υπάρχει η πιθανότητα η ίδια πλάκα να καθίσταται σταθερή μετά από κάποιο χρονικό διάστημα.<sup>11</sup> Ο Kubo και οι συν. σε κλινική μελέτη με χρήση IVUS, έδειξαν ότι το 75% των ινοαθηρωμάτων με

λεπτή κάψα μεταπίπτουν σε πλάκες με παχιά ινώδη κάψα ή μετατρέπονται σε ινωτικές αθηρωματικές πλάκες εντός ενός έτους και πιο σημαντικά ότι κανένας από τους ασθενείς δεν βίωσε κάποιο ΟΣΣ σε αυτό το χρονικό διάστημα.<sup>12</sup> Συνεπώς η παρουσία των ινοαθηρωμάτων με λεπτή κάψα συνιστά μια αρκετά «σταθερή κλινική κατάσταση». Αυτό ενδεχομένως μπορεί να αντανάκλα μια «μετάλλαξη» της φυσικής ιστορίας της αθηρωματικής πλάκας επί εδάφους μια καλύτερης, σύγχρονης και πιο εντατικής δευτερογενούς πρόληψης όπου συμπεριλαμβάνονται η διακοπή του καπνίσματος, η χρήση των στατινών και φαρμάκων που στοχεύουν το σύστημα του άξονα ρενίνης-αγγεοτενσίνης-αλδοστερόνης.

Σε μια άλλη πρόσφατη μελέτη με χρήση OCT για την επιβεβαίωση της δυναμικής φύσης της στεφανιαίας αθηρωματικής πλάκας, δείχθηκε ότι τα ινοαθηρώματα με λεπτή κάψα σε διάφορα στάδια της ανάπτυξης τους είναι ιδιαίτερα διαδεδομένα μέσα στο Στεφανιαίο δένδρο και ότι ρήξεις της αθηρωματικής πλάκας μπορεί να ανευρεθούν μακριά από την «ένοχη» βλάβη στην περίπτωση ενός ΟΣΣ.<sup>13</sup> Αυτό δείχνει ότι η απεικόνιση της «ευάλωτης» ή αλλιώς το αθηρωματικό φορτίο σε έναν ασθενή είναι περισσότερο σημαντικά από την ανάδειξη μιας επιμέρους «ευάλωτης» η ρηχθείσας αθηρωματικής πλάκας.

Αν και οι ρήξεις ή οι ρωγμές της αθηρωματικής πλάκας, είναι οι σχεδόν αποκλειστικά υπεύθυνες για την πρόκληση ενός ΟΣΣ, εξαιτίας του γεγονότος ότι ο αριθμός των υπο-κλινικών ρήξεων είναι υποεκτιμώμενος, εύκολα συμπεραίνει κάποιος ότι ο εντοπισμός μιας ευάλωτης προς ρήξη αθηρωματικής πλάκας με σκοπό την πρόληψη των ΟΣΣ στερείται ρεαλισμού. Από τις πολλές αθηρωματικές πλάκες που φέρει κάποιος, ελάχιστες ή καμία θα προκαλέσουν κάποιο συμβάν, καθιστώντας δύσκολη ή αδύνατη την πρόβλεψη της εξέλιξης μιας και μόνο εντοπισμένης αθηρωματικής πλάκας.<sup>14</sup> Άλλωστε σύμφωνα με την μελέτη PROSPECT, μια προοπτική μελέτη σε ασθενείς με ΟΣΣ που σκοπό είχε την ανάδειξη με απεικονιστικές μεθόδους (IVUS) ή / και ορολογικούς δείκτες φλεγμονής, μη αποφρακτικών βλαβών με αυξημένο κίνδυνο για μελλοντικά συμβάντα, έδειξε ότι οι αθηρωματικές πλάκες που φέρουν όλα τα μορφολογικά χαρακτηριστικά ενός ινοαθηρώματος με λεπτή κάψα, το ποσοστό αυτών που θα εκδηλώσουν ένα συμβάν στα επόμενα 3 χρόνια είναι <5%.<sup>15</sup> Το ποσοστό αυτό είναι χαμηλό διότι πέραν της ρήξεως ή της ρωγμής είναι εξίσου απαραίτητη η ταυτόχρονη ύπαρξη ενός θρομβωτικού περιβάλλοντος δηλαδή η ύπαρξη αυξημένης φλεγμονώδους αντίδρασης με συστηματική ή τοπική καταστολή της ινωδολυτικής ικανότητας, η παρουσία

ισχυρών ερεθισμάτων που οδηγούν στη θρόμβωση, η αγγειοσύσπαση και άλλοι.<sup>16</sup> Οι παράγοντες αυτοί είναι άλλοι συγγενείς και άλλοι επίκτητοι και η ακριβής σχέση τους για τη δημιουργία της επικείμενης θρόμβωσης είναι άγνωστη.

Όσον αφορά τη φλεγμονή και την πεποίθηση που είχαμε παλαιότερα ότι συμβάλει αποτελεσματικά στην ρήξη μιας ευάλωτης αθηρωματικής πλάκας, σύμφωνα με μελέτες των τελευταίων ετών, δεν φαίνεται να είναι αποκλειστικά υπεύθυνη για όλες τις μεταπτώσεις από μια σταθερή Στεφανιαία Νόσο σε ένα οξύ θρομβωτικό επεισόδιο. Σε μια μεγάλη μελέτη σε ασθενείς με OEM (STEMI), περίπου οι μισοί ασθενείς που προσήλθαν είχαν φυσιολογικά επίπεδα C-αντιδρώσας πρωτεΐνης (CRP), ενώ σε μια άλλη πρόσφατη με OCT, μεταξύ των ασθενών με ΟΣΣ από ρήξη αθηρωματικής πλάκας, τα 2/3 αυτών είχαν εικόνα φλεγμονώδους κυτταρικής διήθησης στο σημείο ρήξης της πλάκας αλλά το 1/3 δεν συνοδεύονταν από ανάλογα ευρήματα και είχε επιπλέον χαμηλά επίπεδα CRP.<sup>17</sup>

**Πίνακας 2.** Κυριότεροι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί πρόκλησης οξέων στεφανιαίων συνδρόμων

Παθοφυσιολογικοί Μηχανισμοί
Ρήξη / ρωγμή της αθηρωματικής πλάκας με συνοδό συστηματική φλεγμονή
Ρήξη / ρωγμή της αθηρωματικής πλάκας χωρίς συνοδό φλεγμονή
Διάβρωση της αθηρωματικής πλάκας
Οξύ Στεφανιαίο Σύνδρομο χωρίς δημιουργία θρόμβου

Συμπερασματικά, σύμφωνα με ευρήματα από νεκροτομικές μελέτες αλλά και από in-vivo μελέτες οι κυριότεροι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί πρόκλησης ΟΣΣ συνοψίζονται στον Πίνακα 2. Ακολουθεί λεπτομερής περιγραφή τους αν και οι μηχανισμοί αυτοί μπορεί να συνυπάρχουν ή να αλληλοεπικαλύπτονται.

## Ρήξη/ρωγμή της αθηρωματικής πλάκας με συνοδό συστηματική φλεγμονή

Πολλές μελέτες εμπλέκουν τη συστηματική φλεγμονή μέσω της αύξησης της CRP. Στην περίπτωση αυτή, οι φλεγμονώδεις μηχανισμοί είναι αυτοί που είναι υπεύθυνοι για την ρήξη / ρωγμή της αθηρω-

ματικής πλάκας και τον βαθμό θρομβογεννητικότητα του λιπώδους πυρήνα.<sup>18</sup> Τα μακροφάγα φαίνεται ότι ανοίγουν το δρόμο για τη ρήξη της αθηρωματικής πλάκας, όταν αυτά ενεργοποιούνται απελευθερώνουν μεταλλοπρωτεϊνάσες (MMPs) και καθεψίνες. Οι MMPs είναι πρωτεολυτικά ένζυμα, ο μεταβολισμός των οποίων βρίσκεται υπό μια πολύ ελεγχόμενη διαδικασία [που περιλαμβάνει και την απενεργοποίησή τους από τους φυσικούς ιστικούς αναστολείς τους (TIMPs)], τα οποία καταλύουν την τριπλή έλικα του κολλαγόνου (συστατικού της ινώδους κάψας) προκαλώντας ρωγμές ή ρήξεις της ινώδους κάψας. Από την ύπαρξη ή όχι ισορροπίας μεταξύ των MMPs και των TIMPs, θα καθορισθεί σε μεγάλο βαθμό η σταθερότητα της ινώδους κάψας.<sup>19</sup>

Ο ρόλος της επίκτητης ανοσίας είναι επίσης διαταραγμένος σε ασθενείς με ΟΣΣ. Οι ασθενείς με ΟΣΣ παρουσιάζουν αυξημένο πληθυσμό με προφλεγμονώδη κύτταρα CD4 T-κύτταρα, χαρακτηριζόμενα από χαμηλή κυτταρική έκφραση CD28, ένα συνδιεγερτικό μόριο που εμπλέκεται κριτικά στον προσδιορισμό του αποτελέσματος της αναγνώρισης αντιγόνου από τα T κύτταρα.<sup>20</sup> Οι ασθενείς με ΟΣΣ έχουν διαταραγμένο τον αριθμό δυο άλλων υπο-πληθυσμών Τα-λεμφοκυττάρων: τον τύπο T 17 βοηθητικών κυττάρων (helper T cells) και CD4 CD25 ρυθμιστικών κυττάρων (regulatory T cells).<sup>21</sup> Ο ρόλος της κυτοκίνης IL-17 παραμένει αμφιλεγόμενος αν και ορισμένες πειραματικές μελέτες της αποδίδουν έναν προ-αθηρογεννητικό ρόλο.<sup>22</sup> Τα T ρυθμιστικά κύτταρα βοηθούν στην διατήρηση της ομοιόστασης μέσω της έκκρισης αντιφλεγμονωδών κυτοκινών όπως η IL-10 ή ο TGF-β1.<sup>23</sup> Οι ασθενείς με ΟΣΣ έχουν ένα μειωμένο αριθμό από κυκλοφορούντα T ρυθμιστικά κύτταρα συγκριτικά με τους ασθενείς με σταθερή Στεφανιαία Νόσο αν και οι ακριβείς λόγοι γιατί συμβαίνει αυτό, παραμένουν άγνωστοι.

## Ρήξη/ρωγμή της αθηρωματικής πλάκας χωρίς συνοδό φλεγμονή

Στην περίπτωση αυτή, άλλοι μηχανισμοί ενεργοποιούνται στη ρήξη / ρωγμή της αθηρωματικής πλάκας και το σχηματισμό κόκκινων πλούσιων σε ινική θρόμβων. Οι έντονες συναισθηματικές φορτίσεις, η υπέρμετρη άσκηση ή οι μεταβολές στο τοπικό μηχανικό στρες που ασκείται στην πλάκα (μέσω αύξησης του κυκλοτερούς στρες είτε μέσω μείωσης του διατμητικού στρες) σε συνδυασμό με μια υπο-κλινική τοπική φλεγμονή, προδιαθέτουν στη ρήξη της αθηρωματικής πλάκας.<sup>24</sup> Οι κρύσταλλοι χοληστερόλης, που παρατηρούνται εντός της αθηρωματικής πλά-

κας και προέρχονται από την ελεύθερη χοληστερόλη, είναι πιο συχνή στις αθηρωματικές πλάκες που έχουν ρηχθεί. Η μηχανική άλλωστε, «εκ των έσω» ρήξη της αθηρωματικής πλάκας από κρυστάλλους χοληστερόλης που ομοιάζουν με ακίδες, φαντάζει ως νέα θεωρία στην αποσταθεροποίηση της αθηρωματικής πλάκας. Ιστοπαθολογικές μελέτες δείχνουν ότι η παρουσία ελεύθερης χοληστερόλης αποτελεί ένα σημαντικό ποσοστό (περίπου 25%) της ολικής ποσότητας λιπιδίων εντός της αθηρωματικής πλάκας.<sup>25</sup> Όσον αφορά την προέλευση της ελεύθερης χοληστερόλης εξακολουθεί να παραμένει άγνωστη. Είναι απίθανο, η ολική της ποσότητα που ανευρίσκεται στην αθηρωματική πλάκα να προέρχεται αποκλειστικά από την συσσώρευση λιποπρωτεϊνών και την φαγοκυττάρωση τους από τα μακροφάγα, διότι η πλειοψηφία της χοληστερόλης στα αφρώδη κύτταρα είναι εστεροποιημένη. Είναι ενδεχομένως λογικό να υποθέσουμε ότι η περίσσεια ελεύθερης χοληστερόλης που ανευρίσκεται στον λιπώδη πυρήνα της αθηρωματικής πλάκας να προέρχεται από διαφορετικές πηγές όπως π.χ. τα ερυθροκύτταρα των οποίων η μεμβράνη είναι πλούσια σε ελεύθερη χοληστερόλη. Οι μεμβράνες των ερυθρών αιμοσφαιρίων αποτελούνται από φωσφολιπίδια και χοληστερόλη σε μεγάλη περιεκτικότητα. Επιπροσθέτως του φορτίου χοληστερόλης, διαθέτουν γλυκοπρωτεϊνικούς υποδοχείς (που έχουν ταυτοποιηθεί ως αντιγόνα αίματος κατά Duffy) οι οποίοι έχουν την δυνατότητα να συνδέουν ένα μεγάλο εύρος χημειοτακτικών κυτοκινών όπως η IL-8, η MCP-1 και η RANTES. Συνεπώς, τα ερυθροκύτταρα και συγκεκριμένα οι ερυθροκυτταρικές μεμβράνες εφόσον βρεθούν στο περιβάλλον της αθηρωματικής πλάκας, δια της εξαγγελίωσης τους από τα νεοαγγεία στα πλαίσια ενδοπλακικών αιμορραγιών, δυνητικά έχουν την δυνατότητα να συμμετέχουν στην αποσταθεροποίηση της αθηρωματικής πλάκας μέσω της αύξησης του μεγέθους του λιπώδους πυρήνα, την αλλαγή της σύστασης του λιπώδους πυρήνα υπέρ της ελεύθερης χοληστερόλης, (λόγω της υψηλής περιεκτικότητας τους σε ελεύθερη χοληστερόλη) και μέσω έκλυσης φλεγμονώδους αντίδρασης. Σε μια σχετικά πρόσφατη μελέτη αναδείχθηκε ότι σε ασθενείς με OEM τα ερυθροκύτταρα χαρακτηρίζονται από υψηλότερη περιεκτικότητα χοληστερόλης συγκριτικά με αυτά ασθενών με σταθερή Στεφανιαία Νόσο.<sup>26</sup>

## Διάβρωση της αθηρωματικής πλάκας

Στην περίπτωση της διάβρωσης της αθηρωματικής πλάκας, η ενεργοποίηση των ουδετερόφιλων παίζει

σημαντικό ρόλο. Συγκριτικά με τη ρήξη / ρωγμή της αθηρωματικής πλάκας, οι ασθενείς με διάβρωση της πλάκας έχουν υψηλά επίπεδα μυελοπεροξειδάσης (MPO) και οι σχηματιζόμενοι θρόμβοι εμπεριέχουν κύτταρα θετικά στην MPO.<sup>27</sup> Οι διαβρωμένες αθηρωματικές πλάκες περιέχουν μερικά μόνο μακροφάγα και T λεμφοκύτταρα ενώ είναι πλούσιες σε πρωτεογλυκάνες, γλυκοζαμίνες και λεία μυϊκά κύτταρα. Ο λιπώδης πυρήνας τους συνήθως δεν είναι ιδιαίτερα ευμεγέθης. Οι διαβρώσεις της αθηρωματικής πλάκας εκδηλώνονται κλινικά ως NSTEMI εμφράγματα, ενώ αντίθετα οι ρήξεις / ρωγμές αυτής προκαλεί STEMI εμφράγματα. Οι θανατηφόρες διαβρώσεις της αθηρωματικής πλάκας, συναντώνται συχνότερα στο γυναικείο φύλο, στην υπερτριγλυκεριδαμία, στο Σακχαρώδη Διαβήτη και τη μεγάλη ηλικία.<sup>28</sup>

Ερεθίσματα όπως η διαταραγμένη ροή του αίματος και η δέσμευση μερικών εγγενών ανοσολογικών υποδοχέων όπως ο υποδοχέας-2 τύπου Toll (TLR-2) μπορούν να ενεργοποιήσουν τα ενδοθηλιακά κύτταρα που καλύπτουν τον έσω χιτώνα. Η ενεργοποίηση των TLR-2 μπορεί να ευοδώσει την απόπτωση αυτών των κυττάρων ενώ μέσω του υαλουρονικού οξέως μπορεί να συνεισφέρει στην απενδοθηλιοποίηση μέσω της άμεσης δράσης στον πολυμερισμό του ινώδους.<sup>29,30</sup> Τα τραυματισμένα ή αποπτωτικά ενδοθηλιακά κύτταρα αποκαλύπτουν τη βασική μεμβράνη. Τα ουδετερόφιλα που προσελκύονται από χημειοκίνες που παράγονται από ενεργοποιημένα ενδοθηλιακά κύτταρα μπορούν να συγκεντρωθούν στον «απογυμνωμένο» έσω χιτώνα και μπορούν με τη σειρά τους να «αποκοκκιοποιηθούν» και να νεκρωθούν, απελευθερώνοντας ουδετερόφιλες εξωκυτταρικές παγίδες (NETs).<sup>31</sup> Αυτοί οι σχηματισμοί (NETs) μπορούν να δεσμεύσουν τα περιεχόμενα των κοκκίων ουδετερόφιλων και άλλες πρωτεΐνες, π.χ. MPO ή ιστικό παράγοντα. Τα NETs μπορούν αποτελούν έναν «αντιδραστήρα» ο οποίος παράγει οξειδωτικά μόρια όπως το υποχλωριώδες οξύ και διεγείρει την πήξη τοπικά. Εν συνεχεία, τα αιμοπετάλια που αλληλεπιδρούν με τη βασική μεμβράνη μπορούν να ενεργοποιηθούν, και να απελευθερώσουν τα κοκκώδη περιεχόμενά τους, συμπεριλαμβανομένων των χημειοκινών που μπορούν να στρατολογήσουν περαιτέρω λευκοκύτταρα και να σχηματίσουν με αυτό τον τρόπο τη «φωλιά» ενός λευκού θρόμβου.<sup>32</sup>

## Οξεία Στεφανιαία Σύνδρομο χωρίς δημιουργία θρόμβου

Ο σπασμός των επικαρδιακών στεφανιαίων αγγείων

μπορεί να προκύψει σε ασθενείς που κατά την στεφανιογραφία δεν παρουσιάζουν αποφρακτικές βλάβες. Στη μελέτη CASPAR, στο 30% των ασθενών δεν παρατηρήθηκαν αποφρακτικές βλάβες, ενώ η χορήγηση ακετυλοχολίνης ενδοφλεβίως αποκάλυψε σπασμό των στεφανιαίων αγγείων σε ποσοστό 50% των ασθενών.<sup>33</sup> Στην Ιαπωνία έχουν καταγραφεί μεγαλύτερα ποσοστά σπασμού των στεφανιαίων αγγείων συγκριτικά με άλλους πληθυσμούς. Οι ασθενείς με Tako-tsubo μυοκαρδιοπάθεια, συνήθως δεν παρουσιάζουν αποφρακτικές βλάβες παρά μόνο σε ένα μικρό ποσοστό (15%).<sup>34</sup> Τα λεία μυϊκά κύτταρα από τον μέσο χιτώνα μπορούν να συσπασθούν ως απάντηση σε κάποια ερεθίσματα από το αυτόνομο νευρικό σύστημα (π.χ. ακετυλοχολίνη), σε τοπικά ερεθίσματα (ισταμίνη, ενδοθελίνη, κ.λ.π) και σε φαρμακολογικά ερεθίσματα. Η τοπική υπεραντιδραστικότητα των λείων μυϊκών κυττάρων δι-αμεσολαβείται κυρίως από αυξημένη δραστηριότητα της Rho κινάσης.<sup>35</sup>

## Βιβλιογραφία

- Libby P. Mechanisms of acute coronary syndromes and their implications for therapy. *N Engl J Med*. 2013;368:2004–2013.
- Davies MJ, Thomas A. Thrombosis and acute coronary-artery lesions in sudden cardiac ischemic death. *N Engl J Med*. 1984;310:1137–1140.
- Finn AV, Nakano M, Narula J, Kolodgie FD, Virmani R. Concept of vulnerable/ unstable plaque. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2010;30:1282–1292.
- Young LH, Wackers FJ, Chyun DA, et al. DIAD Investigators. Cardiac outcomes after screening for asymptomatic coronary artery disease in patients with type 2 diabetes: the DIAD study: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2009;301:1547–1555.
- NIH Research Portfolio Online Reporting Tools (RePORT) [Accessed December 4, 2014]; Available at: <http://report.nih.gov>.
- Hlatky MA, Douglas PS, Cook NL, et al. Future directions for cardiovascular disease comparative effectiveness research: report of a workshop sponsored by the National Heart, Lung, and Blood Institute. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60:569–580.
- Motoyama S, Ito H, Sarai M, et al. Plaque characterization by coronary computed tomography angiography and the likelihood of acute coronary events in mid-term follow-up. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66:337–346.
- Cheruvu PK, Finn AV, Gardner C, et al. Frequency and distribution of thin-cap fibroatheroma and ruptured plaques in human coronary arteries: a pathologic study. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50:940–949.
- Burke AP, Kolodgie FD, Farb A, et al. Healed plaque ruptures and sudden coronary death: evidence that subclinical rupture has a role in plaque progression. *Circulation* 2001;103:934–940.
- Mann J, Davies MJ. Mechanisms of progression in native coronary artery disease: role of healed plaque disruption. *Heart*. 1999;82:265–268.
- Kubo T, Maehara A, Mintz GS, et al. The dynamic nature of coronary artery lesion morphology assessed by serial virtual histology intravascular ultrasound tissue characterization. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:1590–1597.
- Uemura S, Ishigami K, Soeda T, et al. Thin-cap fibroatheroma and microchannel findings in optical coherence tomography correlate with subsequent progression of coronary atheromatous plaques. *Eur Heart J*. 2012;33:78–85.
- Tian J, Dauerman H, Toma C, et al. Prevalence and characteristics of TCFA and degree of coronary artery stenosis: an OCT, IVUS, and angiographic study. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64:672–680.
- Narula J, Kovacic JC. Putting TCFA in clinical perspective. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64:681–683.
- Stone GW, Maehara A, Lansky AJ, et al. PROSPECT Investigators. A prospective natural-history study of coronary atherosclerosis. *N Engl J Med*. 2011;364:226–235.
- Arbab-Zadeh A, Nakano M, Virmani R, et al. Acute coronary events. *Circulation* 2012;125:1147–1156.
- Scalone G, Niccoli G, Refaat H, et al. Not all plaque ruptures are born equal: an optical coherence tomography study [published online ahead of print December 24, 2016]. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2016 Dec 24. pii: jew208. doi: 10.1093/ehjci/jew208. [Epub ahead of print]
- Liuzzo G, Biasucci LM, Gallimore JR, et al. The prognostic value of C-reactive protein and serum amyloid A protein in severe unstable angina. *N Engl J Med*. 1994;331:417–424.
- Schonbeck U, Mach F, Sukhova GK, et al. Regulation of matrix metalloproteinase expression in human vascular smooth muscle cells by T lymphocytes: a role for CD40 signaling in plaque rupture? *Circ Res*. 1997;81:448–454.
- Liuzzo G, Goronzy JJ, Yang H, et al. Monoclonal T-cell proliferation and plaque instability in acute coronary syndromes. *Circulation*. 2000;101:2883–2888.
- Liuzzo G, Montone RA, Gabriele M, et al. Identification of unique adaptive immune system signature in acute coronary syndromes. *Int J Cardiol*. 2013;168:564–567.
- Gistere A, Robertson AK, Andersson J, et al. Transforming growth factor- $\beta$  signaling in T cells promotes stabilization of atherosclerotic plaques through an interleukin-17-dependent pathway. *Sci Transl Med*. 2013;5:196ra100. doi: 10.1126/scitranslmed.3006133
- Brusko TM, Putnam AL, Bluestone JA. Human regulatory T cells: role in autoimmune disease and therapeutic opportunities. *Immunol Rev*. 2008;223:371–390.
- Koskinas KC, Sukhova GK, Baker AB, et al. Thin-capped atheromata with reduced collagen content in pigs develop in coronary arterial regions exposed to persistently low endothelial shear stress. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2013;33:1494–1504.
- Duewell P, Kono H, Rayner KJ, et al. NLRP3 inflammasomes are required for atherogenesis and activated by cholesterol crystals. *Nature*. 2010;464:1357–1361
- Tziakas DN, Kaski JC, Chalikias GK, et al. Total cholesterol content of erythrocyte membranes is increased in patients with acute coronary syndrome:

- a new marker of clinical instability? *J Am Coll Cardiol.* 2007;49:2081-2089.
27. Ferrante G, Nakano M, Prati F, et al. High levels of systemic myeloperoxidase are associated with coronary plaque erosion in patients with acute coronary syndromes: a clinicopathological study. *Circulation.* 2010;122:2505–2513.
  28. Yahagi K, Kolodgie FD, Lutter C, et al. Pathology of human coronary and carotid artery atherosclerosis and vascular calcification in diabetes mellitus. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2017;37:191–204.
  29. Quillard T, Araújo HA, Franck G, Shvartz E, Sukhova G, Libby P. TLR2 and neutrophils potentiate endothelial stress, apoptosis and detachment: implications for superficial erosion. *Eur Heart J.* 2015;36:1394–1404.
  30. Day AJ. The structure and regulation of hyaluronan-binding proteins. *Biochem Soc Trans.* 1999;27:115–121.
  31. Doring Y, Soehnlein O, Weber C. Neutrophil extracellular traps in atherosclerosis and atherothrombosis. *Circ Res.* 2017;120:736–743.
  32. Loree HM, Tobias BJ, Gibson LJ, Kamm RD, Small DM, Lee RT. Mechanical properties of model atherosclerotic lesion lipid pools. *Arterioscler Thromb.* 1994;14:230–234
  33. Sato K, Kaikita K, Nakayama N, et al. Coronary vasomotor response to intracoronary acetylcholine injection, clinical features, and long-term prognosis in 873 consecutive patients with coronary spasm: analysis of a single-center study over 20 years. *J Am Heart Assoc.* 2013;2(4):e000227. doi: 10.1161/JAHA.113.000227.
  34. Templin C, Ghadri JR, Diekmann J, et al. Clinical features and outcomes of takotsubo (stress) cardiomyopathy. *N Engl J Med.* 2015;373:929–938.
  35. Shimokawa H. 2014 Williams Harvey Lecture: importance of coronary vasomotion abnormalities: from bench to bedside. *Eur Heart J.* 2014;35:3180–3193.

## Vulnerable plaque hypothesis: What we have learned and what we have left behind during the last 20 years of research

Dimitrios N. Tziakas

*University General Hospital of Alexandroupoli, Greece*

Although we are in the 21st century, we manage patients with Acute Coronary Syndrome (ACS) depending on the presence or not of ECG ST-elevation, a knowledge that has been around for about 100 years. However, over the past few decades, our knowledge of the pathophysiology and mechanisms involved in ACS has increased significantly, regarding clinical, patho-anatomical, cellular and molecular aspects. Modern imaging techniques such as IVUS, OCT, shear-stress imaging and NMR spectroscopy have given more light to mechanisms that may lead to the occurrence of an ACS. The rupture of the atherosclerotic plaque dominated as the main pathophysiological mechanism underlying ACS. However, recent evidence suggest that focusing on the rupture of the atherosclerotic plaque alone, simplifies the variety of mechanisms of atherosclerotic plaque evolution and hides other mechanisms that require different treatment strategies. In particular, it is suggested to use the term coronary artery thrombosis and its distinction to whether it is due to rupture or erosion of the atherosclerotic plaque. In the case of coronary thrombosis from plaque rupture, it is proposed to further distinguish the presence of inflammation or not. This distinction can lead to significant therapeutic variations since over the last few years anti-inflammatory therapeutic interventions have emerged. Coronary thrombosis due to erosion of the atherosclerotic plaque may lead to more strict control of risk factors, especially now that we are in the age of intensive hypolipidemic treatment. Also, patients with such underlying pathophysiology may be treated with a less aggressive invasive strategy. Finally, the case of ACS due to spasm of coronary arteries or micro-vascular disease (syndrome X) is also recognized and is characterized by absence of stenotic disease or coronary thrombus. Different therapeutic strategies such as the use of vasodilators or the strict control of risk factors may be more appropriate in this category of patients. This more mechanistic approach of ACS categorization may ultimately lead to a different model of ACS discrimination, more tailored to actual underlying pathophysiology and treatment, so that personalized medicine can be possible.

**KEYWORDS:** atheromatic plaque, vulnerable to rupture, acute coronary syndrome, pathophysiology