

ΠΩΣ Η ΠΡΩΙΜΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΗΣ ΑΣΥΜΠΤΩΜΑΤΙΚΗΣ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑΣ ΝΟΣΟΥ ΠΡΟΚΕΙΤΑΙ ΝΑ ΕΠΗΡΕΑΣΤΕΙ ΑΠΟ ΤΗΝ ΜΟΡΙΑΚΗ ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗ. ΤΟ ΟΝΕΙΡΟ ΚΑΙ Η ΠΡΑΓΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑ

ΙΩΑΝΝΗΣ Β. ΒΑΣΙΛΕΙΑΔΗΣ
Αν. Δευθυντής Σύνταξης

Η Αθηροσκλήρωση, που συνδέεται άμεσα με την δημιουργία και εξέλιξη της στεφανιαίας νόσου συνθηθέστατα ακολουθεί μία σιωπηρή προοδευτική πορεία, δεκαετίες πριν εκδηλώσει συμπτώματα. Βασικός μηχανισμός της προόδου και της αιφνίδιας εκδήλωσης της νόσου είναι η σύσταση της αθηρωματικής πλάκας και ιδιαίτερα η σταθερότητα της.

Βιβλιογραφικά και νεκροτομικά δεδομένα υποστηρίζουν ότι 68% των οξέων στεφανιαίων συνδρόμων επισυμβαίνει σε ασθενείς με αγγειογραφικά “σιωπηρές” αθηρωματικές βλάβες (στένωση <50%) που προκαλούνται από ασταθείς, ευάλωτες στη ρήξη, πλάκες και ότι μόνο το 14% αυτών απο στενωπτικές αλλοιώσεις >70%, που προκαλούνται από σκληρή σύστασης-σταθερές- αθηρωματικές πλάκες. Κατά συνέπεια ο ανατομικός έλεγχος της βατότητας των στεφανιαίων αγγείων όπως επιχειρείται με την κλασική στεφανιογραφία υστερεί στη πρόγνωση και διαστρωμάτωση της επικινδυνότητας των ασθενών

Η μοριακή απεικόνιση άνοιξε ένα νέο παράθυρο στην Καρδιολογία με στόχο την αναγνώριση του “ευάλωτου” για αιφνίδια εκδήλωση οξέος στεφανιαίου συνδρόμου προσυμπτωματικού ασθενή, απεικονίζοντας βιολογικές διεργασίες που ενοχοποιούνται για τη δημιουργία της ευάλωτης σε ρήξη η διάβρωση αθηρωματικής πλάκας σε κυτταρικό και υποκυτταρικό επίπεδο ζώντων οργανικών συστημάτων ως “θερμή βλάβη” σε σύγκριση προς άλλες «ψυχρές» αθηρωματικές αλλοιώσεις των στεφανιαίων αγγείων.

Η καινοτομία της μεθόδου έγκειται στο γεγονός ότι θέτει διαγνώση “εν τω γεννάσθαι” της αθηρωματικής νόσου, ενιχνεύοντας Μικρο-αλλοιώσεις που δεν είναι ορατές με τις παραδοσιακές τεχνικές, οι οποίες απεικονίζουν αδρές δομικές αλλοιώσεις των αγγείων σε εγκατεστημένη πλέον νόσο. Σε κλινικό

επίπεδο μεταφράζεται σε πρόληψη και αποτροπή των υψηλών ποσοστών θνησιμότητας από την αιφνίδια εκδήλωση οξέων στεφανιαίων συνδρόμων διαστρωματώνοντας τους υψηλού κινδύνου ασθενείς, περιορίζοντας τη προσβολή των οργάνων στόχων (εγκέφαλος και τα νεφρά) και τέλος ελέγχοντας την αποτελεσματικότητα των επιχειρουμένων θεραπευτικών παρεμβάσεων.

Η διαδικασία στόχευσης των συστατικών της ευάλωτης αθηρωματικής πλάκας (μοριακή απεικόνιση), ανάλογα με τη χρησιμοποιούμενη απεικονιστική τεχνική έχει ως αρχή τη χρήση ενός οχήματος (carrier) που κατά περίπτωση μπορεί να είναι κύτταρα, συνθετικά πολυμερή, λιποσώματα μικροφυσαλλίδες κτλ, στο οποίο προσαρτάται ειδικό συνδετικό (ligant) συνηθέστερα είναι ένα μονοκλωνικό αντίσωμα, το οποίο μεταφερόμενο με την αιματική κυκλοφορία “κουμπώνει” στον υποδοχέα -(Target) της πλάκας (α1b2 integrins, VICAM-ICAM-MMPs, λιπώδη πυρήνα, κάψα, μακροφάγα, LDL, κτλ). Τα σωματίδια εκπομπής σημάτων (signal elements) (επισημασμένα με ραδιοφάρμακα μονοκλωνικά αντισώματα, υπερπαραμαγνητικές χειλικές ενώσεις σιδήρου, νανοσωματίδια ιωδιωμένα και μικροφυσαλλίδες εκπομπής ήχου-ιχνηθέτες), τα οποία μεταφέρει το όχημα στο στόχο, όταν προσδεθούν μέσω του συνδετικού στο μόριο, εκπέμπουν το ανάλογο σήμα το οποίο λαμβάνεται και αναλύεται σε εικόνα είτε από μεμονωμένες συσκευές είτε από συσκευές συνδυαστικής απεικόνισης ανατομίας-λειτουργικότητας (Fusion Imaging) για την αναίμακτη απεικόνιση (PET/CT, PET /MRI Η SPECT/TC.) Μακροσκοπικά χαρακτηριστικά της ευάλωτης αθηρωματικής πλάκας απεικονίζουν και οι επεμβατικές μεταφραστικές πλατφόρμες όπως το NIR-OCT-IVUS χωρίς να μπορούν να υπεισεληθούν στις βιολογικές διεργασίες που σηματοδοτούν την έναρξη της διαδικασίας ρήξης η διάβρωσης της πλάκας. Στις βασικές βιολογικές διεργασίες συγκαταλέγονται:

- Διαταραχή του μεταβολισμού των λιπιδίων
- Υπόξια και η συνακόλουθη νεοαγγειογένεση
- Οστεογένεση
- Φλεγμονή, κυρίαρχη διαδικασία όλων

Η μοριακή απεικόνιση ιστορικά είναι συνυφασμένη με την πυρηνική ιατρική που για πρώτη φορά ανίχνευσε βιοχημικές διαδικασίες στον οργανισμό του ανθρώπου. Σήμερα στην κλινική πράξη επικρατεί ο συνδυασμός της τομογραφίας εκπομπής ποζιτρονίου (PET) και λιγότερο της τομογραφίας μεμονωμένου φωτονίου (SPECT) σε συνδυασμένη απεικόνιση με την αξονική ή μαγνητική τομογραφία που καθιστούν δυνατή την εντόπιση του μοριακού σήματος στην ανατομική πηγή του.

Το ραδιενεργό φθόριο επισημασμένο με φλουοροδοξυγλυκόζη (^{18}F -FDG) είναι ο πρώτος εγκεκριμένος ιχνηθέτης που χρησιμοποιήθηκε στη διερεύνηση της αθηρωματικής νόσου των στεφανιαίων αγγείων. Οι συμπλοκές ενώσεις του υπεισέρχονται στις περισσότερες των ενζυματικών διεργασιών σχηματισμού της πλάκας που έχουν ως κοινό συστατικό τα κύτταρα φλεγμονής, τα όποια λόγω αυξημένου μεταβολισμού αποθηκεύουν το FDG προκειμένου να χρησιμοποιηθεί ως πηγή ενέργειας. Χαρακτηριστικά παραδείγματα απεικόνισης φλεγμονωδών διεργασιών εμφανίζονται στη σχηματική παράσταση 1.

Τα μακροφάγα της αθηρωματικής πλάκας είναι ο τελικός τόπος συγκέντρωσης του ^{18}F -FDG μέσω αναβαθμισμένης δραστηριότητας του διαβιβαστή GLUT1 και υποξίας ο βαθμός αποθήκευσης συ-

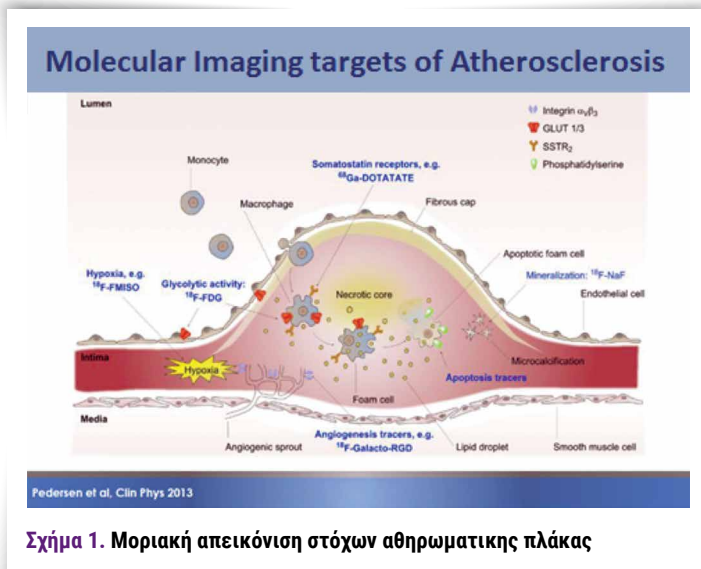
σχετίζεται με την νεοαγγειογένεση και την συγκέντρωση νάνο κρυστάλλων ασβεστίου στο αγγειακό τοίχωμα μέσω των κυτοκινών IL-1,2 TnF GTF.

Τα αφρώδη κύτταρα που προκύπτουν από τον εγκλωβισμό των λιποπρωτεϊνών, υφίστανται την διαδικασία της απόπτωσης και σχηματίζουν το νεκρωτικό πυρήνα της πλάκας. Η Ανεξίνη – V λόγω χημικής συγγένειας – θερμοδυναμικού δεσμού χρησιμοποιείται για την απεικόνιση της απόπτωσης άρα του νεκρωτικού πυρήνα μετά την επισήμανση της με ^{99}mTc (τεχνητίο).

Οι μεταλλοπρωτεϊνάσες της μήτρας (MMP) που αποδεσμεύουν τα μακροφάγα έχει ως αποτέλεσμα την πέψη ενδοκυττάριας μήτρας (matrix) που αποδυναμώνει την ινώδη κάψα και προδιαθέτει σε ρήξη Ιχνηθέτες με χαρακτηριστικά αναστολέων μεταλλοπρωτεϊνάσες της μήτρας (matrix) ^{18}F -Galacto-RGD μπορούν να απεικονίσουν τις διαδικασίες αυτές.

Η VCAM-1 διευκολύνει την διόδο λιποπρωτεϊνών, μονοκύτταρων /μακροφάγων και T λεμφοκυττάρων στην υπενδοθηλιακή στοιβάδα του αρτηριακού τοιχώματος, συνδεδεμένη μέσω της ιντεγκρίνη VLA+4 στα μόρια αυτά, διαδικασία που απεικονίζεται με ^{18}F -4V.

Η εφαρμογή του ^{18}F -FDG PET για την ανίχνευση της φλεγμονής του αγγειακού τοιχώματος ξεκίνησε τη δεκαετία του 2000 μελετώντας αρχικά πειραματόζωα και εν συνεχεία μεγάλα αγγεία επί ανθρώπων. Η πρώτη προοπτική κλινική μελέτη μοριακής απεικόνισης της ευάλωτης αθηρωματικής πλάκας σε στεφανιαία αγγεία επί ασθενών με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο με ^{18}F -FDG PET δημοσιεύτηκε το 2009 (Rogers JACC Cardiovasc Imaging 2010) συγκρίνοντας την καθήλωση του ^{18}F -FDG στην ένοχη βλάβη που τοποθετήθηκε Stent με άλλες “ψυχρές αθηρωματικές βλάβες” στον ίδιο ασθενή η σε στην ομάδα μαρτύρων η οποία βρέθηκε να είναι σημαντικά υψηλότερη. Ακλούθησαν μελέτες έλεγχου των θεραπευτικών παρεμβάσεων στατινών (Tawakol JACC 2013), χορήγησης Θειαζολινεδιονών –Pioglitazone (Mizoguchi JACC 2011) και τέλος η πολύ πρόσφατη μελέτη CANTOS της αναστολής των φλεγμονωδών παραγόντων IL-1beta με Canakinumab (Ridker NEJM 2017) σε ασθενείς μετά απο έμφραγμα. Στις κλινικές εφαρμογές αναφέρονται και ο έλεγχος της μη πρόκλησης προ-φλεγμονωδών η προ-αθηρωματικών παρενεργειών νέων φαρμάκων που χρησιμοποίησαν παράγοντες που αυξάνουν τα επίπεδα της HDL χοληστερίνης σε ασθενείς με πρόσφατο οξύ στεφανιαίο σύνδρομο (dal-PLAQUE OUTCOMES



Trial. Fayad Lancet 2012, η με παράγοντες που αναστέλλουν την LPPLA2 (STABILITY Trial NEJM 2014)

Λόγο της ασθενούς σχέσης καθήλωσης του¹⁸F-FDG στο όργανο στόχο προς το υπόβαθρο (στεφανιαία αγγεία –μυοκάρδιο), τελευταία για την απεικόνιση της ευάλωτης πλάκας των στεφανιαίων αγγείων χρησιμοποιούνται δυο νέοι ιχνηθέτες:

Το ραδιενεργό φθόριο επισημασμένο με νατριούχο φθόριο ¹⁸F-NaF στηριζόμενο στην αρχή του ότι τα ιόντα του επισημασμένου Φθορίου ενσωματώνονται μέσα στον υδροξυαπατιτη που προάγουν τα μακροφάγα μέσω της έκλυσης κυτοκινών (e.g., iIL-1, IL-6, IL-8, tumor necrosis factor alpha, insulin-like growth factor-1, και transforming growth factor-beta) αποτελώντας βασικό δομικό συστατικό της λεπτής ινώδους κάψας από την αρχή του σχηματισμού της.

Οι Dweck (Circ Cardiovasc Imaging 2014), δημοσίευσαν την πρώτη του είδους προοπτική μελέτη στεφανιαίων αγγείων επιβεβαιώνοντας την εκλεκτικότητα καθήλωσης του ¹⁸F-NaF σε βλάβες των αγγείων σε σύγκριση προς το ¹⁸F-FDG. Από τις δημοσιευμένες μελέτες που ακλούθησαν σε σύγκριση και με IVUS η CTA φάνηκε ότι οι μικροασβεστώσεις όπως ελέγχονται με το ¹⁸F-NaF PET αποτελούν εξειδικευμένο χαρακτηριστικό της ευάλωτης πλάκας που μπορεί να χρησιμεύει για στην πρώιμη διάγνωση των ευάλωτων για ρήξη πλακών σε ασθενείς υψηλού κινδύνου, ενώ η αγγειακή μακροασβεστώση όπως ελέγχεται από τα CT, IVUS μπορεί να είναι ενδεικτική ενός προστατευτικού μηχανισμού πρόκλησης οξέων στεφανιαίων συνδρόμων. (Shaw LJ, JACC 2015).

Τελευταία, δημοσιευμένες μελέτες χρησιμοποίησαν Γάλλιο (⁶⁸Ga-Dotatate) (Tarkin JACC 2017) το οποίο εμφανίζει εκλεκτική καθήλωση στους υποδοχείς της σωματοστατίνης SSTR2 στα μακροφάγα και τα αφρώδη κύτταρα της ευάλωτης πλάκας των στεφανιαίων αγγείων σε σχέση προς άλλες «ψυχρές» αθηρωματικές αλλοιώσεις των ίδιων ή άλλων κλάδων. Τα αποτελέσματα έδειξαν εκλεκτικότερη καθήλωση στις ένοχες βλάβες ασθενών με αγγειακά επεισόδια σε σύγκριση προς το ¹⁸F-FDG PET.

Συγκριτικά με τις διαθέσιμες επεμβατικές (NIR-OCT) και αναίμακτες (CTA) τεχνικές διαγνωστικής προσπέλασης της ευάλωτης αθηρωματικής πλάκας που μεταφράζονται σε κλινικό επίπεδο στην αναγνώριση του ευάλωτου ασθενή, προκύπτει ότι, η αρνητική προγνωστική αξία τους είναι ισχυρή αλλά η θετική προγνωστική αξία τους παραμένει σχετικά

χαμηλή ώστε να προεξοφλήσουν την επεμβατική θεραπεία. Συνηγορητικά αυτού είναι τα αποτελέσματα της μελέτης PROSPECT (Stone NEJM 2011) βασισμένης σε τρία χαρακτηριστικά της ευάλωτης πλάκας (λεπτή ινώδης κάψα, αθηρωματικό φορτίο και σημαντική στένωση του αυλού) των οποίων η απουσία είχε 99,9% αρνητική προγνωστική αξία. Αντίθετα η ύπαρξη και των τριών αυτών παραμέτρων είχε θετική προγνωστική αξία μόνο στο 18% των μελετηθέντων που παρουσίασαν στεφανιαίο επεισόδιο. Περισσότερη προγνωστική αξία δίνεται στη προοδευτική αύξηση του λιπώδους πυρήνα και στην διατήρηση του που πιθανώς υποδηλώνει εμμένουσα φλεγμονή.

Μια άλλη παράμετρος της ευάλωτης πλάκας, που καθιστά δυσχερή την πρόβλεψη της εξέλιξης της, είναι ότι σε μεγάλο ποσοστό μπορεί να μεταβάλει τα χαρακτηριστικά της ευάλωτης πλάκας και να λάβει χαρακτήρες σταθερής πλάκας (Kubo T JACC 2010), και αντίστροφα ένα ποσοστό σταθερών πλακών μπορεί να μετατραπεί σε ασταθή και ευάλωτη σε ρήξη πλακά. Οι μεταπτώσεις όμως θα απαιτήσουν έντονη ερευνητική “γυμναστική” για το πότε η πλάκα θα είναι ασταθής και ποιος θα είναι ο ευάλωτος ασθενής.

Η μοριακή απεικόνιση της ευάλωτης αθηρωματικής πλάκας με τις μεθόδους που περιγράφονται, μπορεί να απαιτήσει χρόνο για την ωρίμανση τους αλλά προσφέρουν σημαντικά στην κατανόηση της παθογένειας, της δημιουργίας και της προόδου της νόσου και δεν μπορούν να υποεκτιμηθούν γιατί τίποτε δεν μπορεί να προσφέρει πιο απτές αποδείξεις από τις πληροφορίες που λαμβάνονται σε κυτταρικό επίπεδο ζώντων οργανισμών.

Η μελέτη (PREFFIR) που ξεκίνησε το 2015 και έχει ήδη εισαγάγει 700 ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο που υποβάλλονται σε διπλή εξέταση ¹⁸F-NaF PET και CTCA με πρωτογενή καταληκτικά σημεία θάνατο ή έμφραγμα σε διάστημα 4 ετών παρακολούθησης καθώς και μικρότερες προοπτικές μελέτες με ¹⁸F-NaF PET για την αναίμακτη διαχρονική παρακολούθηση της εξέλιξης των αθηρωματικών πλακών και την ανταπόκριση τους σε θεραπευτικές αντιαθηρωματικές παρεμβάσεις αναμένεται να δώσουν απαντήσεις για τη συμβολή της μοριακής απεικόνισης στην αναγνώριση του προσυμπτωματικού ασθενούς με στεφανιαία νόσο.