

La caratterizzazione della placca carotidea: metodiche diagnostiche a confronto

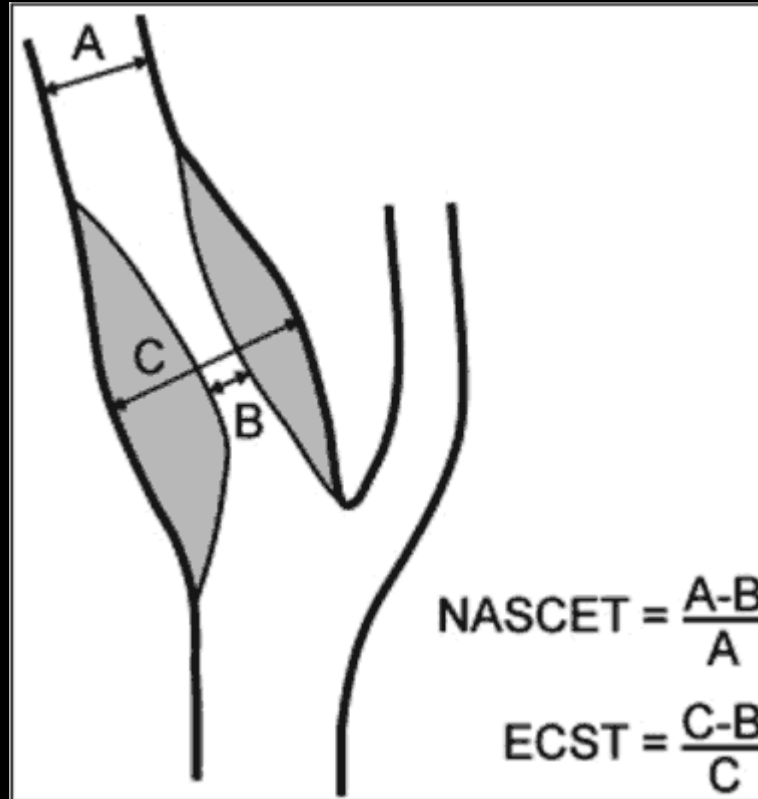
Angela Falco

U.O. Medicina Interna, P.O. Giulianova, ASL Teramo

25° Congresso Nazionale SINV

San Giovanni Rotondo, 11-13 novembre 2016

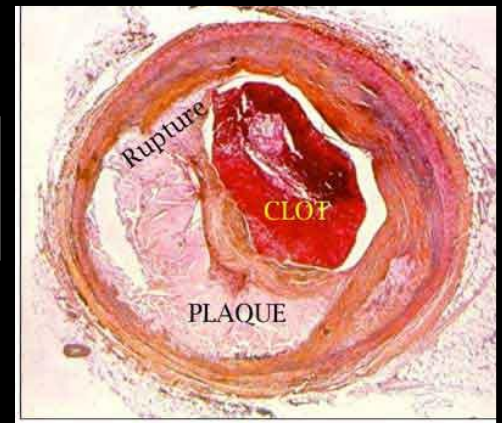


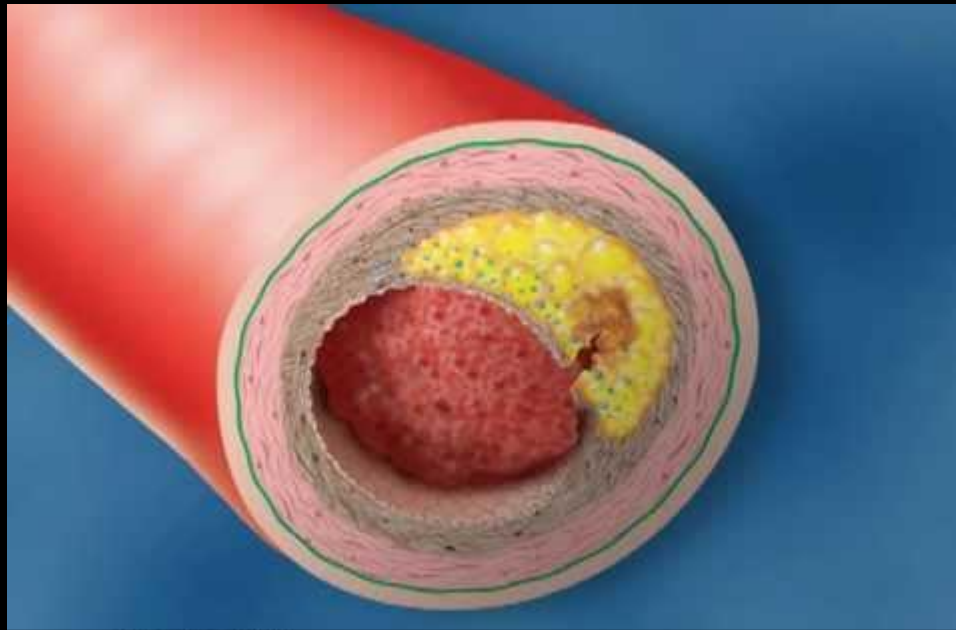


Moving beyond luminal stenosis...

- ✓ Pazienti con stenosi carotidea severa vengono classificati “ad alto rischio”
- ✓ Tuttavia molti soggetti con stenosi $> 70\%$ non presentano eventi cerebrovascolari
- ✓ Inoltre, sintomi neurologici sono frequenti in presenza di stenosi $< 70\%$

PLACCA ATEROSCLEROTICA INSTABILE

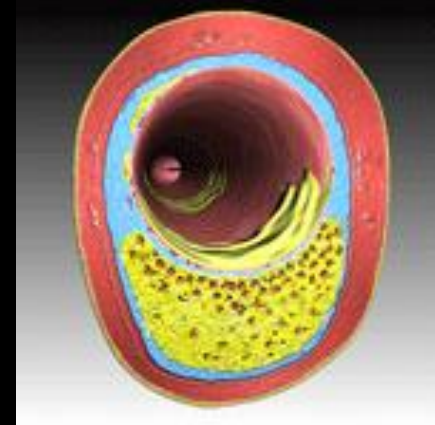




Caratteristiche principali della “placca instabile”:

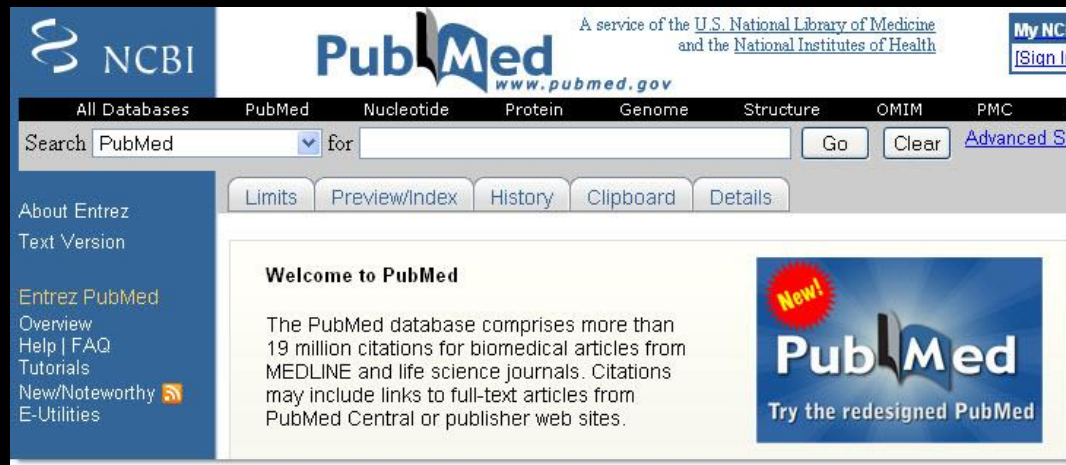
- ✓ Ampio core necrotico ricco di lipidi
- ✓ Strato fibroso sottile
- ✓ Infiammazione in atto con macrofagi attivati
- ✓ Fissurazione
- ✓ Noduli superficiali calcifici
- ✓ Emorragia intraplaacca

Sviluppo nell'ultima decade di tecniche non invasive finalizzate a caratterizzare la placca instabile



Obiettivi:

- identificare lesioni ad alto rischio di trombosi/embolizzazione prima dell'evento cerebrovascolare
- ottimizzare strategie di prevenzione e trattamento



Carotid plaque imaging → 2081 items

Vulnerable plaque imaging → 969 items

Ultrasonography

CT

Optical coherence
tomography

Contrast-enhanced
ultrasonography

MRI

Intravascular
ultrasound

3D- ultrasonography

PET

Infrared
spectroscopy

...

Ecografia

Vantaggi

- Accessibile
- Sicura
- Ripetibile
- Veloce, «real time»
- Anatomia e funzione
- Economica



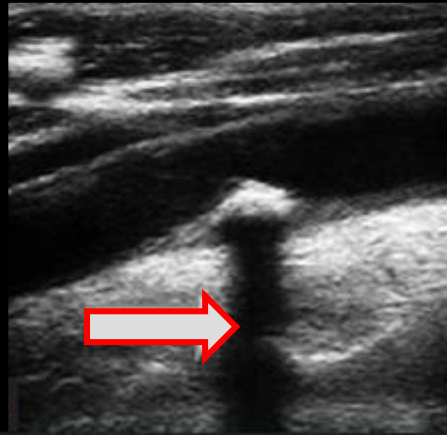
Svantaggi

- Difficoltosa in «collo ostile»
- Non informativa se biforcazione alta
- Placche calcifiche (cono d'ombra)
- Difficoltà nello stabilire vulnerabilità di placche eterogenee
- Soggettività

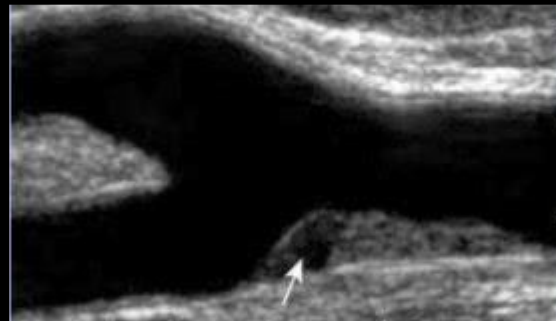
Valutazione ecogenicità di placca

GRAY-WEALE CLASSIFICATION		GEROULAKIS CLASSIFICATION	
Type	Description	Type	Description
1	Echolucent	1	Uniformly echolucent Bright echoes occupy <15% of plaque
2	Predominantly echolucent	2	Mainly echolucent Bright echoes occupy 15%-50% of plaque
3	Predominantly echogenic	3	Mainly echogenic Bright echoes occupy 50%-85% of plaque
4	Echogenic	4	Uniformly echogenic Bright echoes occupy >85% of plaque
		5	Calcified cap (>15% of cap) with acoustic shadow

**PLACCA
ETEROGENEA
CALCIFICA**



**PLACCA
ETEROGENEA,
SUPERFICIE
IRREGOLARE
(possibile
ulcerazione)**



**PLACCA OMOGENEA,
AREA IPOECOGENA
NEL SUO CONTESTO
(Emorragia intraplaacca?
Core lipidico?)**

08 GIU 2012 14:09



3 11

TSA

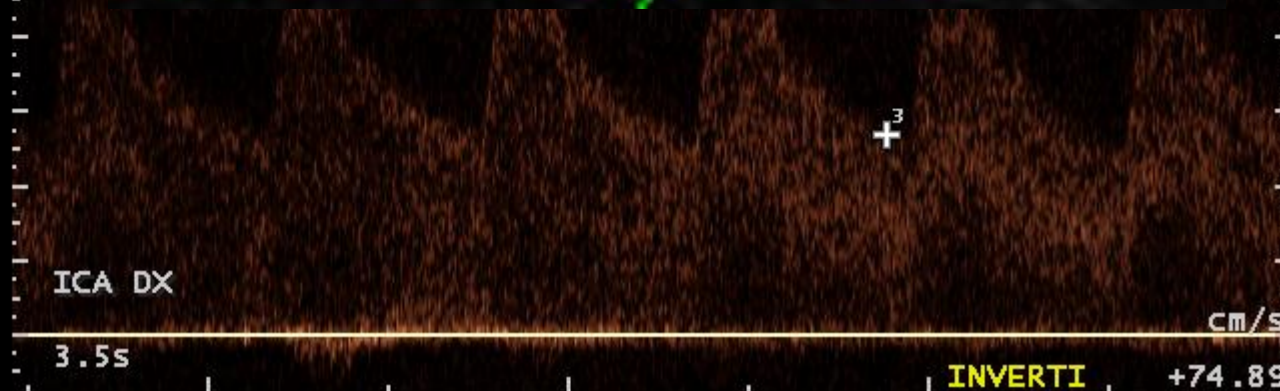
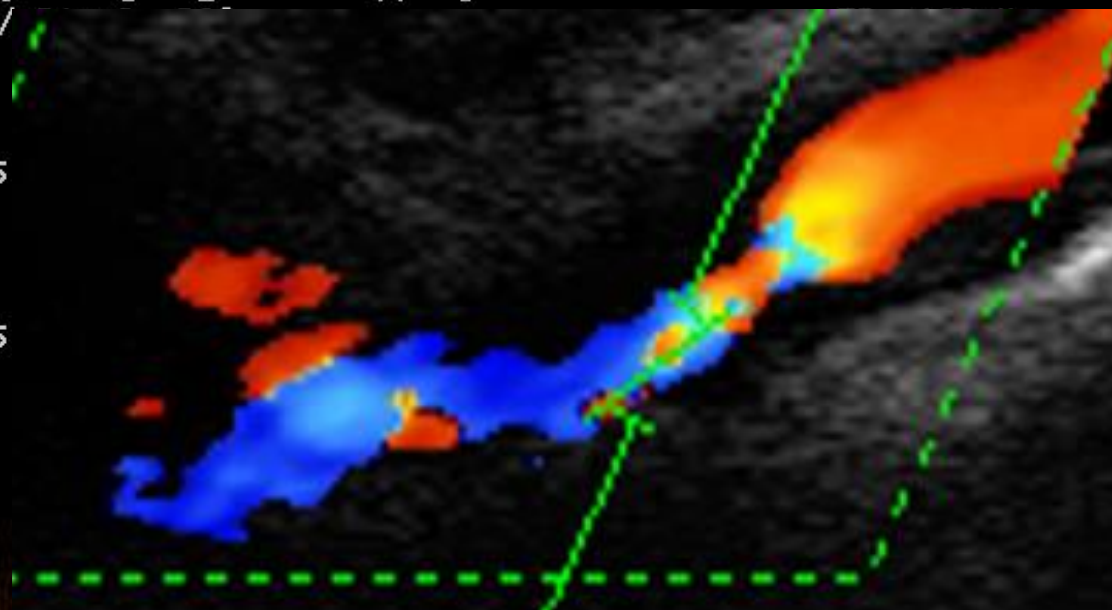
B RIS-M G 50%
TEI P 44mm XV 5
PRC 8/3/2 PRS 3
PST 0 C 1
SV 3/

LA332

+ .25
- .25
m/s

V1 -500.2 cm/s
VS2 -270.2 cm/s
VD3 -270.2 cm/s
Vs/Vd 100 %

CFM F 3.1 MHz G 48% PW F 3.6 MHz G 53%
PRF 2.0 KHZ PRF 26.0KHZ
PRC M/ 1 PRS 3 PRC 2
FP 3



ICA DX

3.5s

INVERTI

+74.89

US appearance and plaque risk

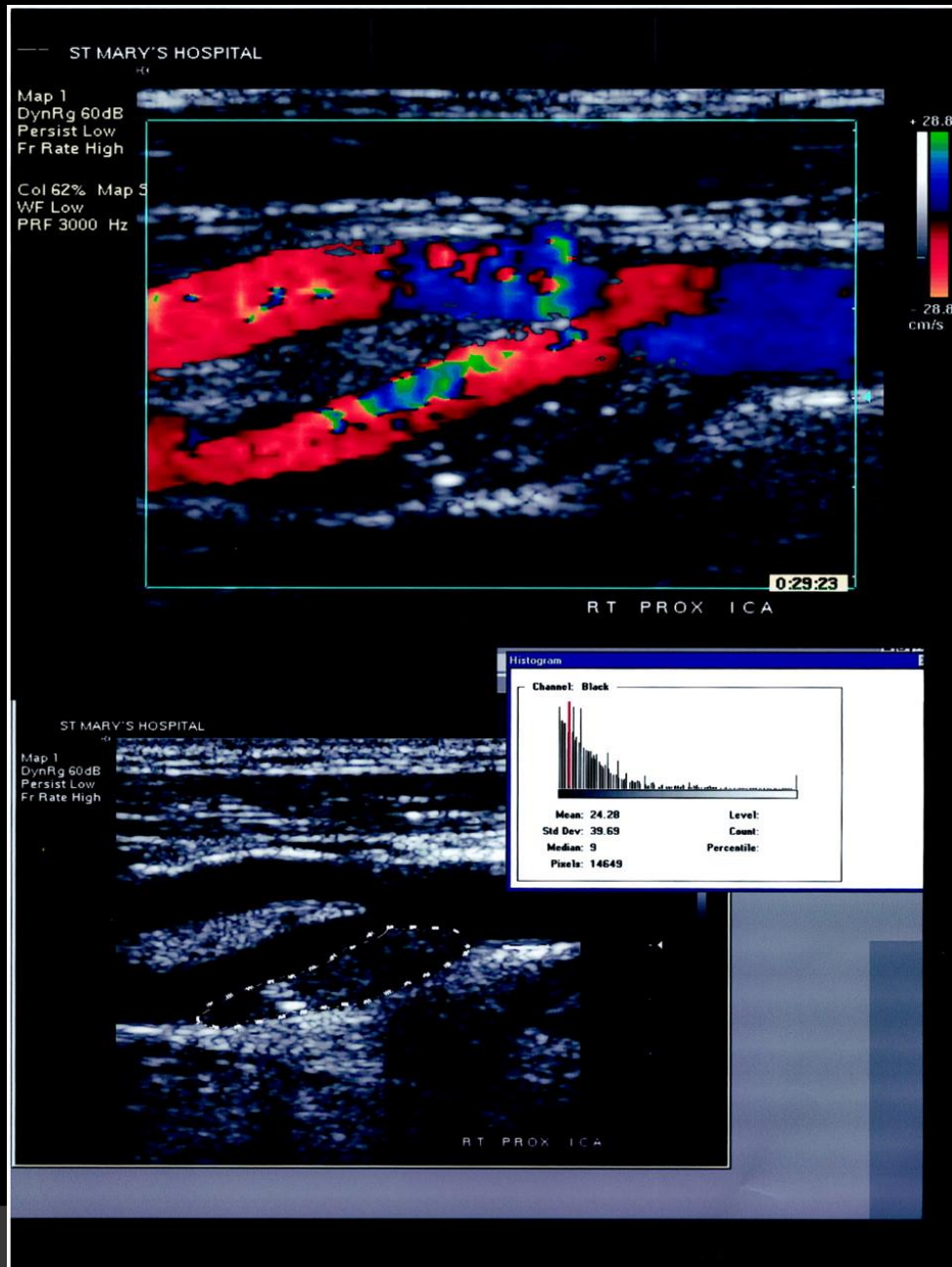
Risk	Low-Risk	High-Risk
Plaque border profile	Smooth	<u>Irregular</u>
Echo-density	Iso-, Hyper-echoic	<u>Hypo-, Anechoic</u>
Plaque luminal border *	Regular	<u>Irregular</u>
Plaque neovascularization *	Absent	<u>Present</u>
Spotty calcification	Rare	<u>Frequent</u>
Massive calcification	Frequent	<u>Rare</u>
Plaque burden	Low (<40% stenosis)	<u>High (>70% stenosis)</u>

*CEUS

The vulnerable plaque: from histology to ultrasound

Histology	Ultrasound
Outward remodeling	<u>Stenosis > 70%</u>
Decreased Fibrous Tissue	<u>Hypoechoic core</u>
Increased Lipid-Hemorrhages	<u>Hypoechoic core</u>
More necrotic core	<u>Dishomogeneous texture</u>
Macrophages—inflammation	<u>Dishomogeneous texture</u>
Micro-calcification	<u>Spotty hyper-dense foci</u>
Endothelial rupture	<u>Irregular border by CEUS</u>
Intimal neovessel formation	<u>Vascularization by CEUS</u>

Gray scale median



GSM = 9

Sabetai MM, et al.
Stroke 2000;31:12189

Plaque Echolucency and Stroke Risk in Asymptomatic Carotid Stenosis

A Systematic Review and Meta-Analysis

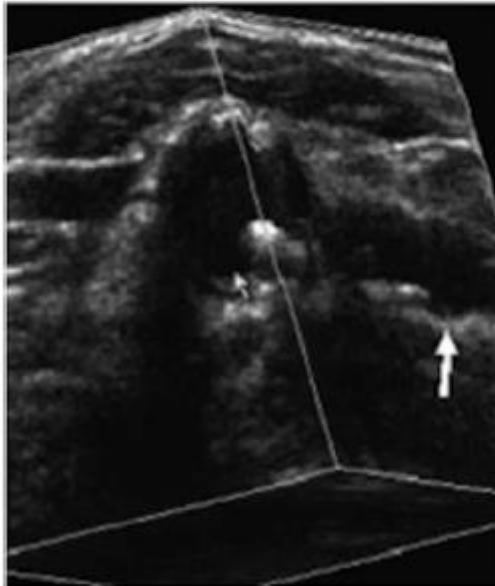
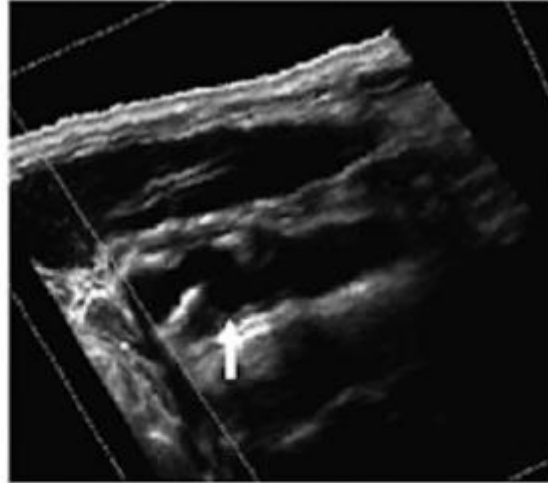
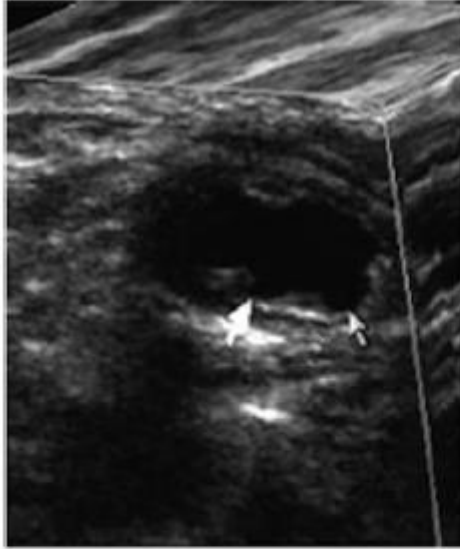
Ajay Gupta, MD; Kartik Kesavabhotla, MD; Hediye Baradaran, MD; Hooman Kamel, MD; Ankur Pandya, PhD; Ashley E. Giambrone, PhD; Drew Wright, MS, MLS; Kevin J. Pain, BA; Edward E. Mtui, MD; Jasjit S. Suri, MS, MBA, PhD; Pina C. Sanelli, MD, MPH; Alvin I. Mushlin, MD, ScM

Metanalisi di 7 studi prospettici osservazionali su 7557 soggetti asintomatici, follow up medio 37.2 mesi

Correlazione tra placca prevalentemente ipoecogena e rischio di stroke ipsilaterale (indipendentemente da percentuale di stenosi **RR 2.31**; per stenosi $\geq 50\%$ **RR 2.61**)

Gupta A, et al. Stroke 2015;46:91-7

Carotid plaque ulceration by 3-dimensional ultrasound

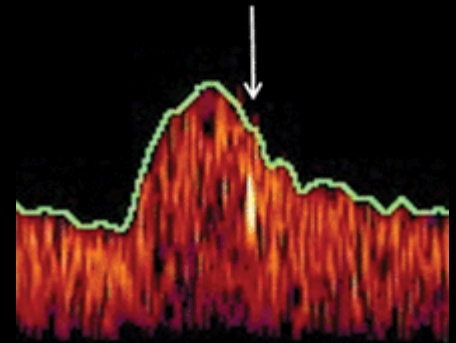
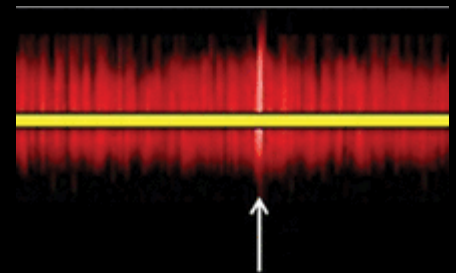


Asymptomatic embolisation for prediction of stroke in the Asymptomatic Carotid Emboli Study (ACES): a prospective observational study



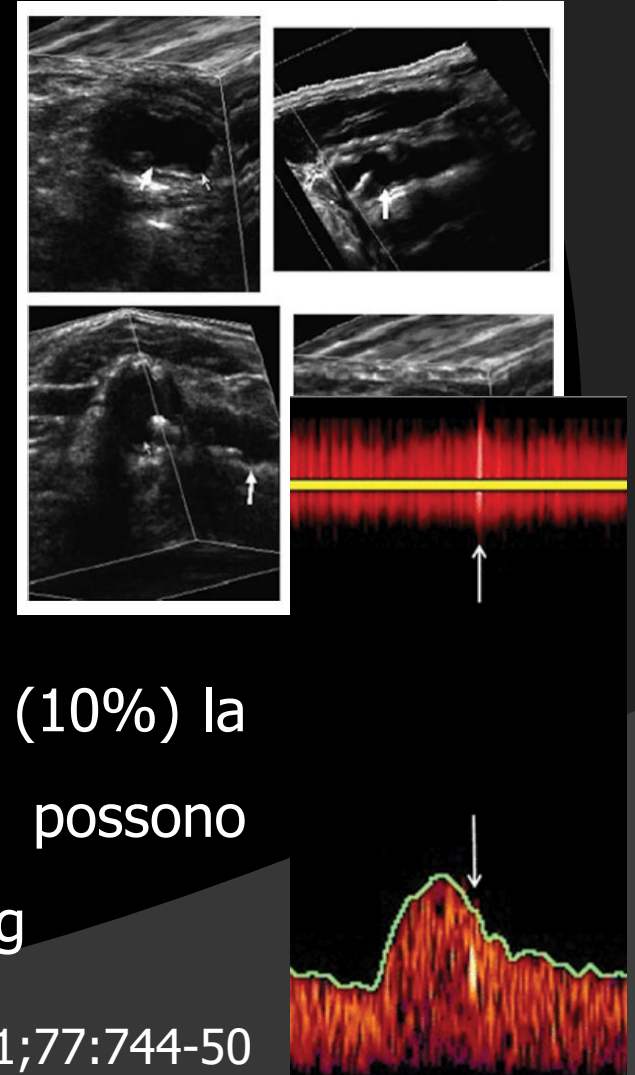
Hugh S Markus, Alice King, Martin Shipley, Raffi Topakian, Marisa Cullinane, Sheila Reihill, Natan M Bornstein, Arjen Schaafsma

Presenza di segnali embolici ipsilaterali a stenosi carotidea conferisce un **rischio di stroke superiore di 6 volte** rispetto ai soggetti senza segnali embolici (HR **6.37**)



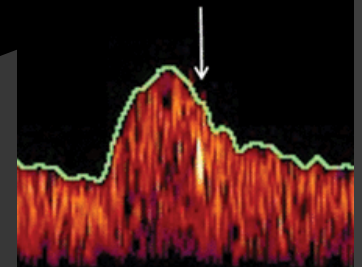
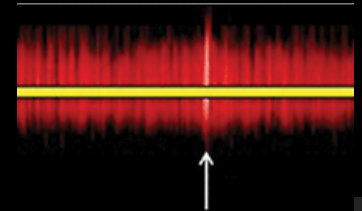
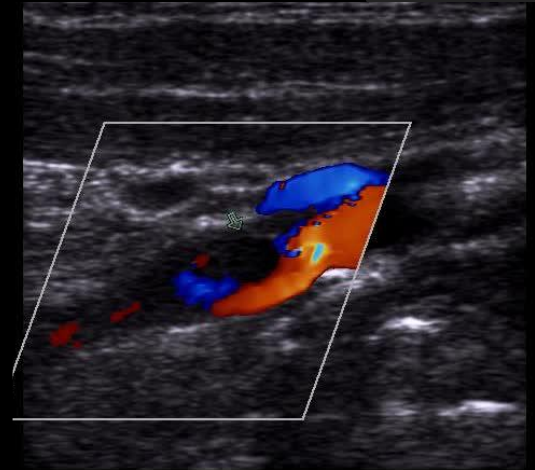
High-risk asymptomatic carotid stenosis: ulceration on 3D ultrasound vs TCD microemboli

- ✓ 253 pazienti con stenosi carotidea asintomatica (ACS) > 60% studiati con le due metodiche (6% microemboli; 4% ≥ 3 ulcere) e seguiti per 3 anni
- ✓ **Rischio di stroke** entro 3 anni: **microemboli 20%** vs 2% (P 0.003), **ulcere 18%** vs 2% (P 0.03)
- ✓ Combinando le due metodiche raddoppia (10%) la percentuale di pazienti con ACS che possono beneficiare di endoarteriectomia o stenting



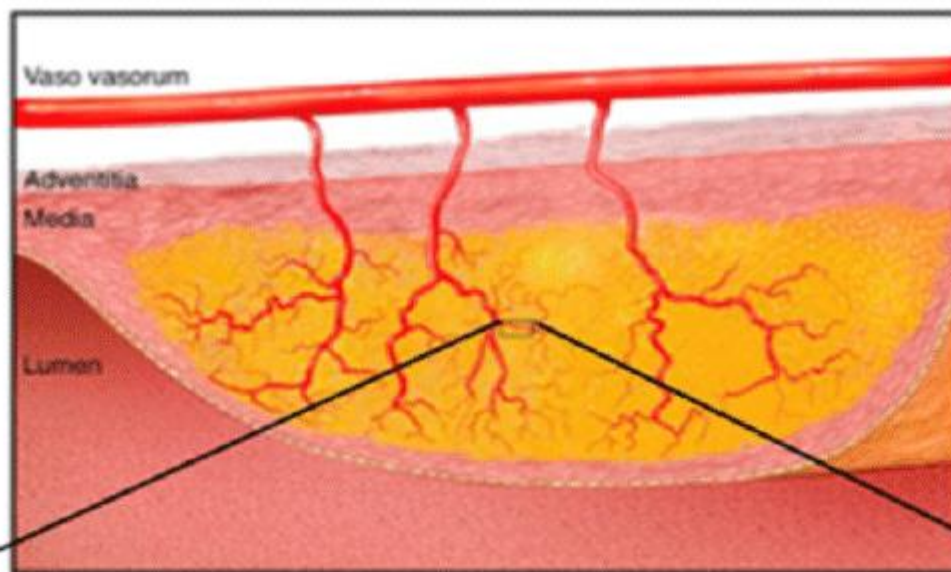
Ultrasonic plaque echolucency and embolic signals predict stroke in asymptomatic carotid stenosis

- ✓ 435 pazienti con stenosi carotidea asintomatica (ACS) $\geq 70\%$ studiati con ecografia carotidea e doppler transcranico (37.7% placche ipoecogene; 6% microemboli) e seguiti per 2 anni
- ✓ Rischio di stroke ipsilaterale: placche ipoecogene HR 6.43 (P 0.019), placche ipoecogene + segnali embolici HR 10.61 (P 0.0003)
- ✓ Combinando le due metodiche vengono identificati pazienti ad alto rischio candidabili a TEA

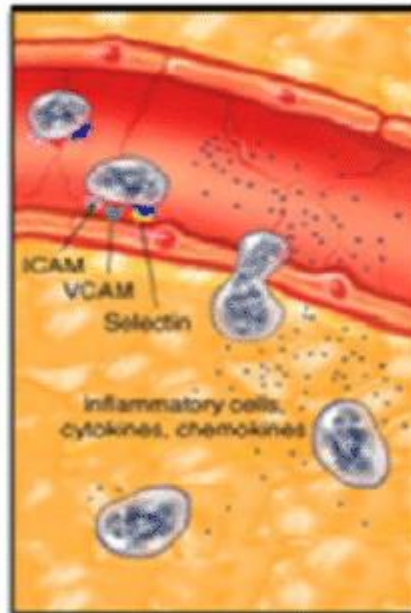


Contrast enhanced ultrasonography (CEUS)

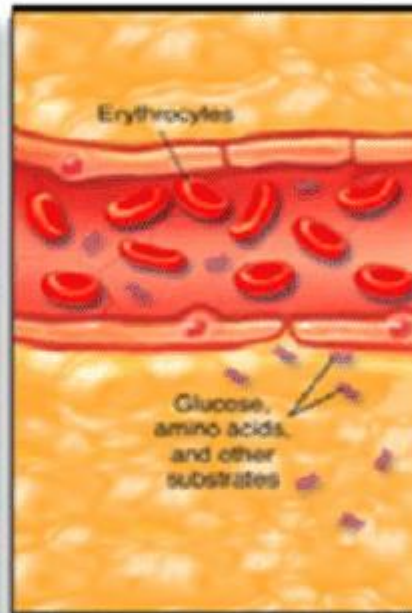
- ✓ Utilizzo di mezzo di contrasto costituito da microbolle
- ✓ Visualizzazione del lume più accurata rispetto a eco-color-Doppler (miglior definizione del **grado di stenosi**)
- ✓ Evidenzia la **neoangiogenesi intraplacca**
- ✓ Identifica le **ulcerazioni** con accuratezza diagnostica superiore a eco-color-Doppler
- ✓ **Limiti:** necessità di apparecchio con preset e software dedicato, placche estesamente calcifiche, tempo, assenza di informazioni sul flusso



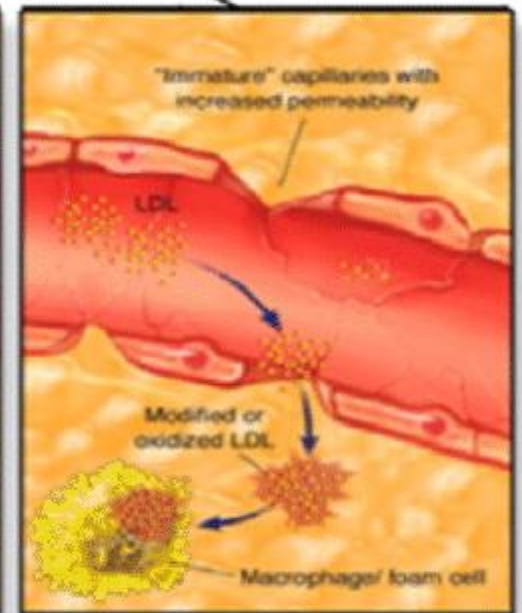
Hemorrhage



Delivery of inflammatory cells and Mediators

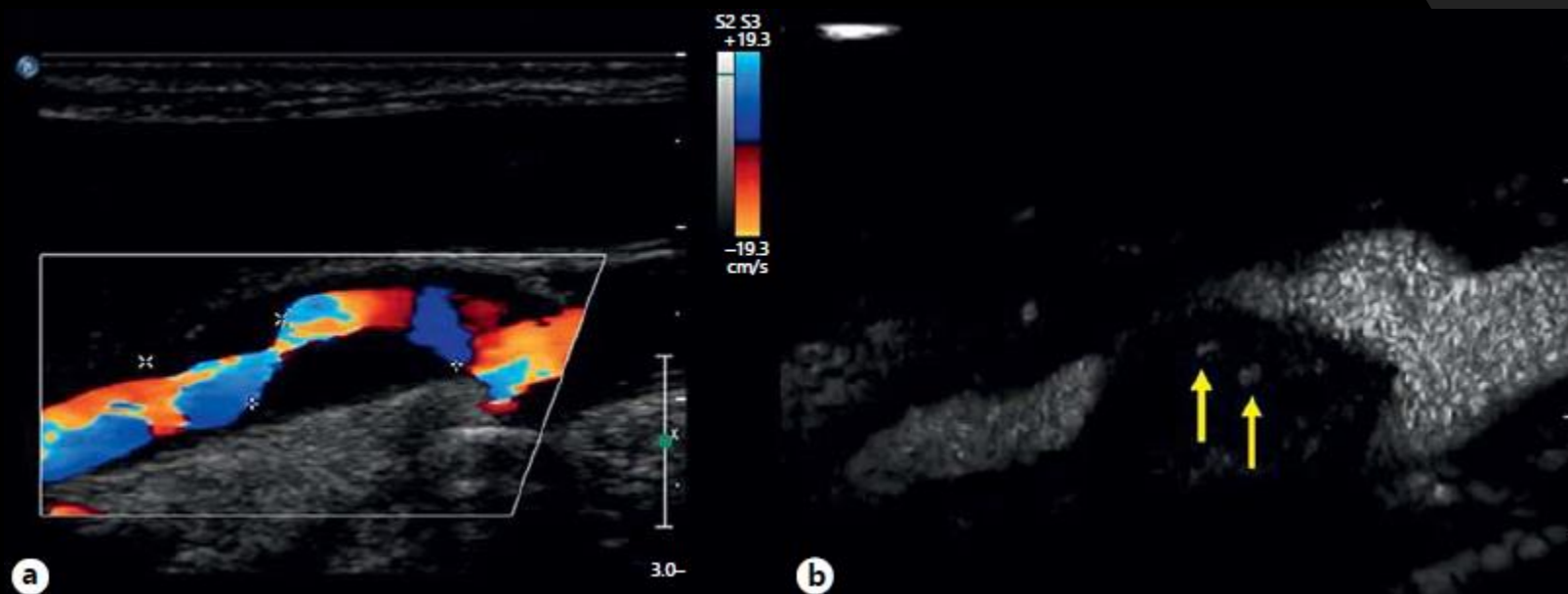


Delivery of Oxygen and Metabolic Substrates

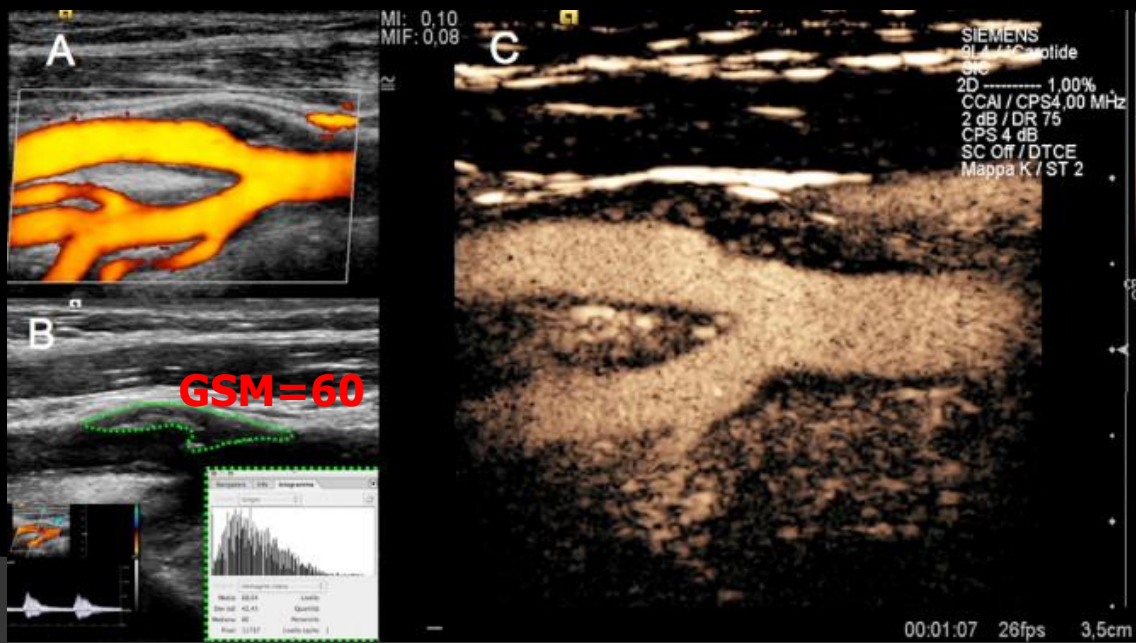


Delivery of Lipid

CEUS: intraplaque neovascularization

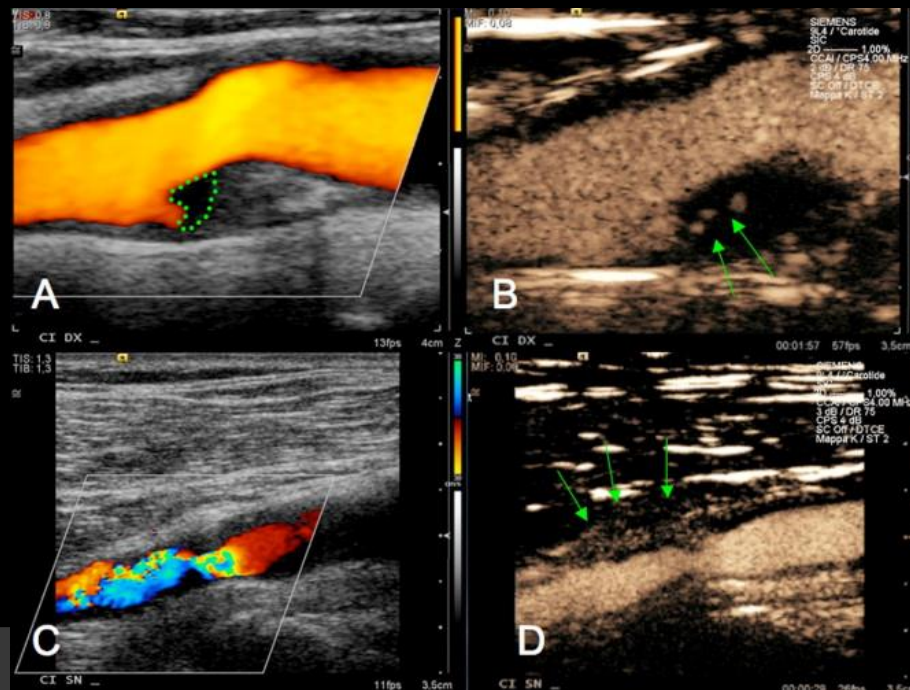
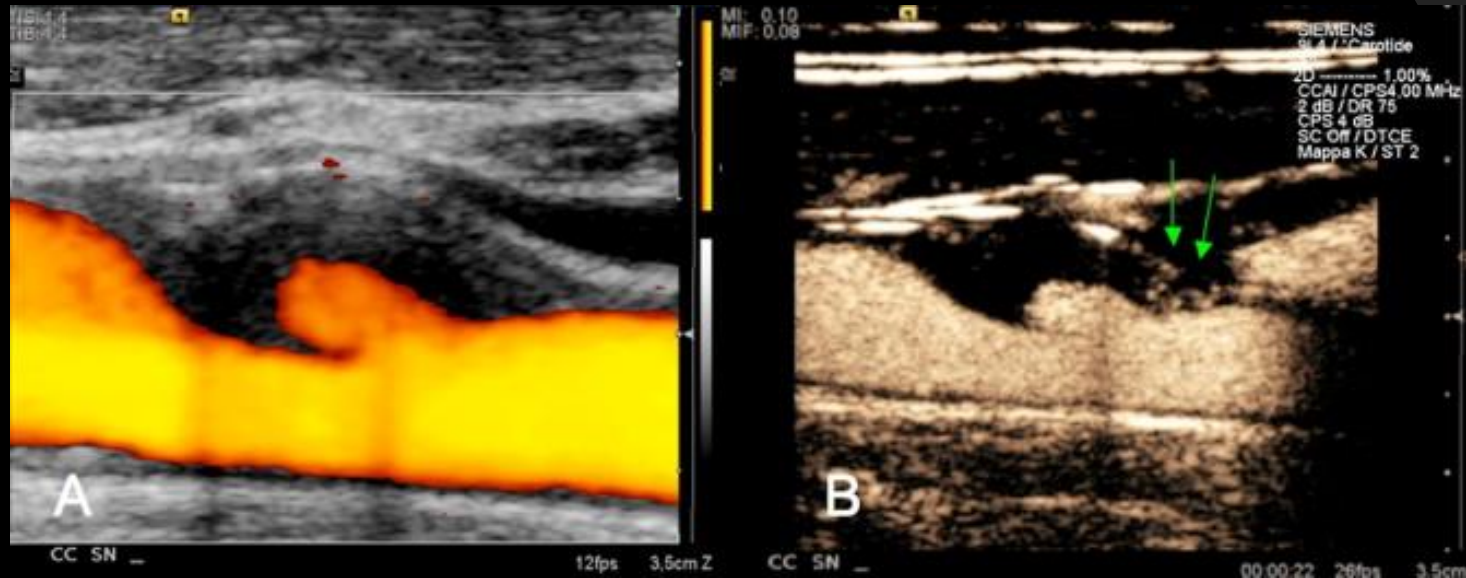


Alonso A, et al.
Cerebrovasc Dis 2015;39:5-12



Vicenzini E, et al.
Perspect Med 2012;144-50

CEUS: plaque ulceration

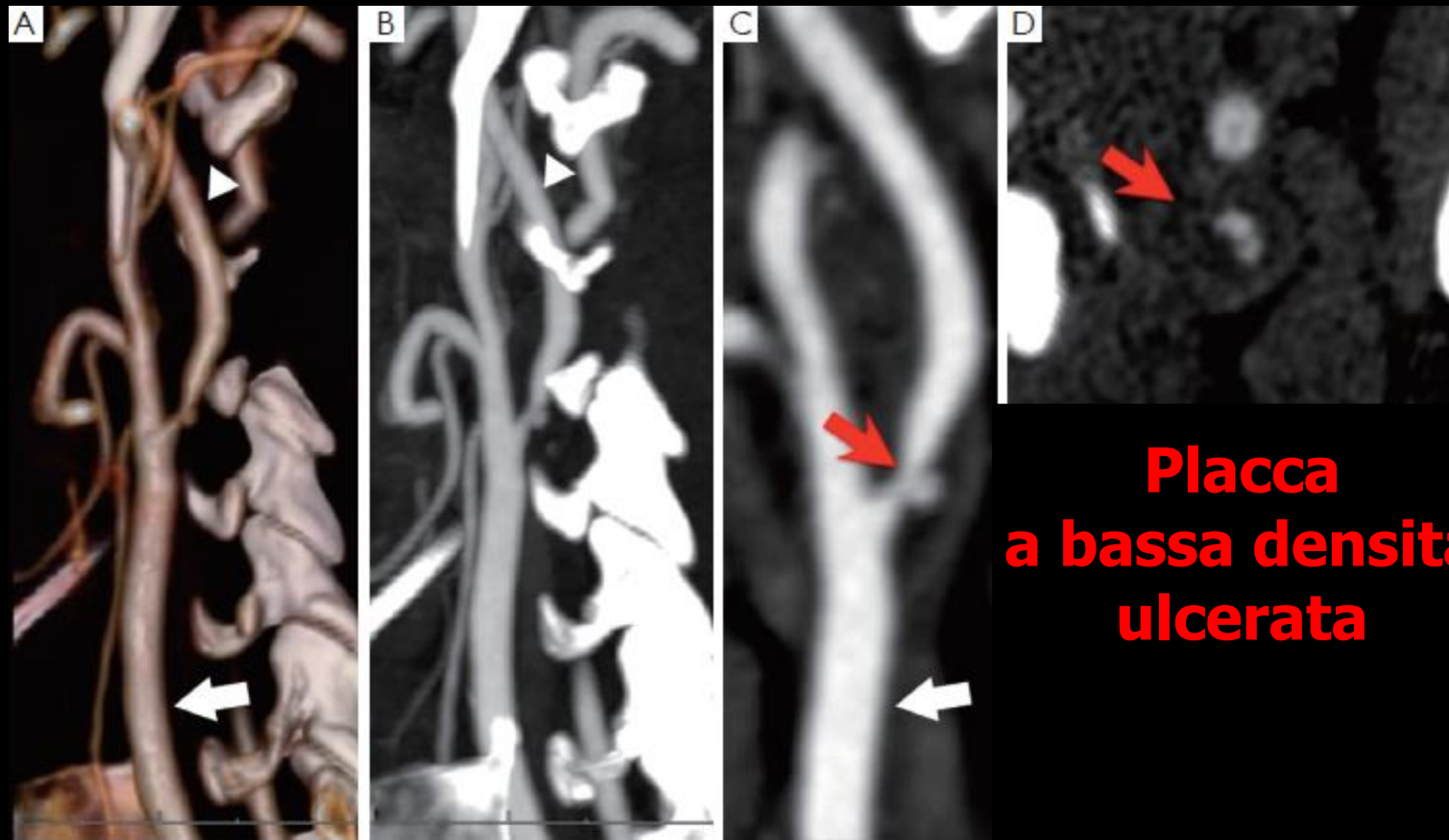


Tomografia computerizzata



- ✓ **Accessibile**
- ✓ **Percentuale di stenosi e morfologia di placca**
- ✓ **Calcificazioni; caratteristiche placca vulnerabile: ulcerazione** (sensibilità 93.8% vs 37.5% eco, specificità 98.6% vs 91.5%), **emorragia** (sensibilità 100% vs 78.2% eco, specificità 70.4% vs 59.2%), **rottura fibrous cap, placca a bassa densità** (< 30 HU)
- ✓ **Limiti:** tossicità mdc, esposizione a radiazioni, scarsa differenziazione tessuti molli

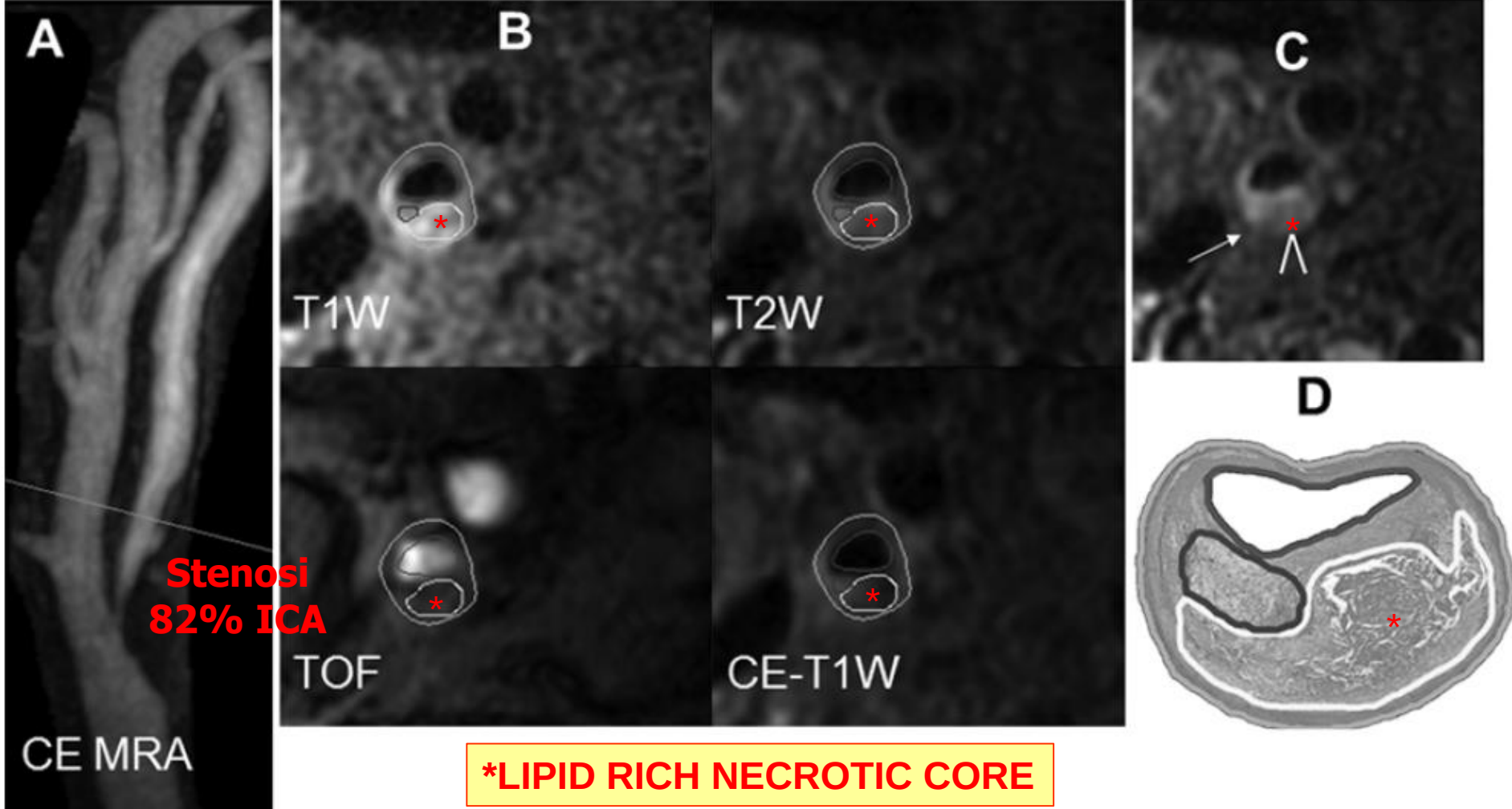
TC



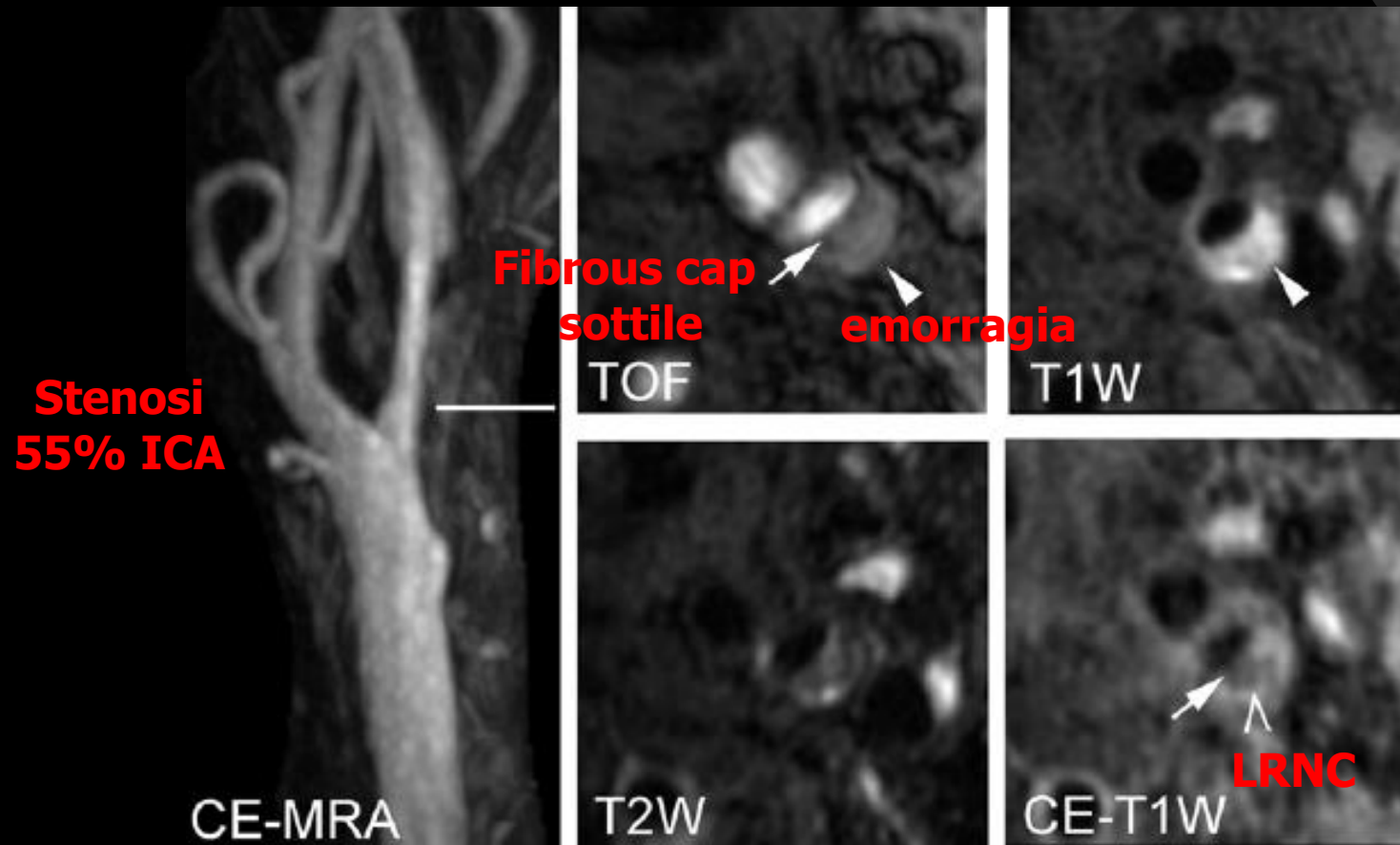
**Placca
a bassa densità
ulcerata**

Risonanza magnetica

- ✓ Elevata **risoluzione spaziale**, capacità di **discriminazione tissutale**
- ✓ Evidenziazione **rottura fibrous cap, emorragia intra-placca, core necrotico ricco di lipidi, calcificazioni, infiammazione, neoangiogenesi**
- ✓ **Limiti:** artefatti da movimento, tossicità mdc, lunghi tempi di esecuzione, difficoltà di accesso, costi, controindicazioni



- ✓ RMN identifica e quantifica le **dimensioni del LRNC**
- ✓ Esse correlano con un **aumentato rischio di eventi ischemici ipsilaterali**
- ✓ Individua pazienti candidati a **terapia ipolipemizzante intensiva** e rappresenta una tecnica riproducibile per monitorare l'efficacia del trattamento



INTRAPLAQUE HEMORRHAGE

- ✓ IPH correla con aumento delle dimensioni della placca e sviluppo di nuovi sintomi ipsilaterali
- ✓ Metanalisi di 8 studi longitudinali su IPH identificata in RMN → **↑ 5.6 volte rischio eventi cerebrovascolari** (Saam T, et al. J Am Coll Cardiol 2013;62:1081)

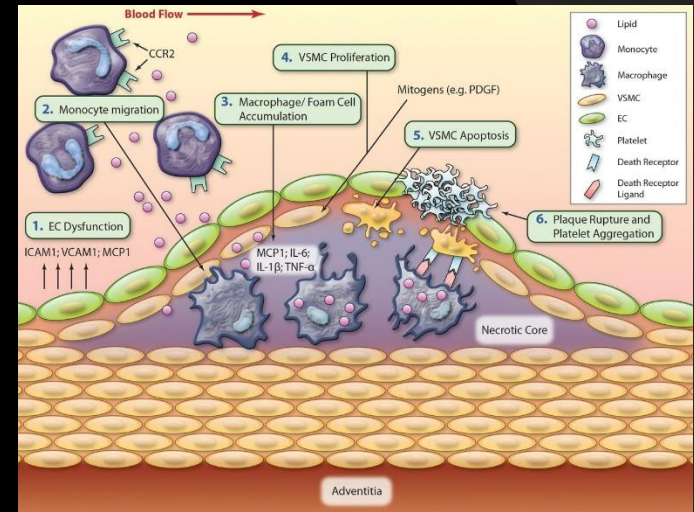
PET

✓ **^{18}F -fluorodeossiglucosio (FDG)**

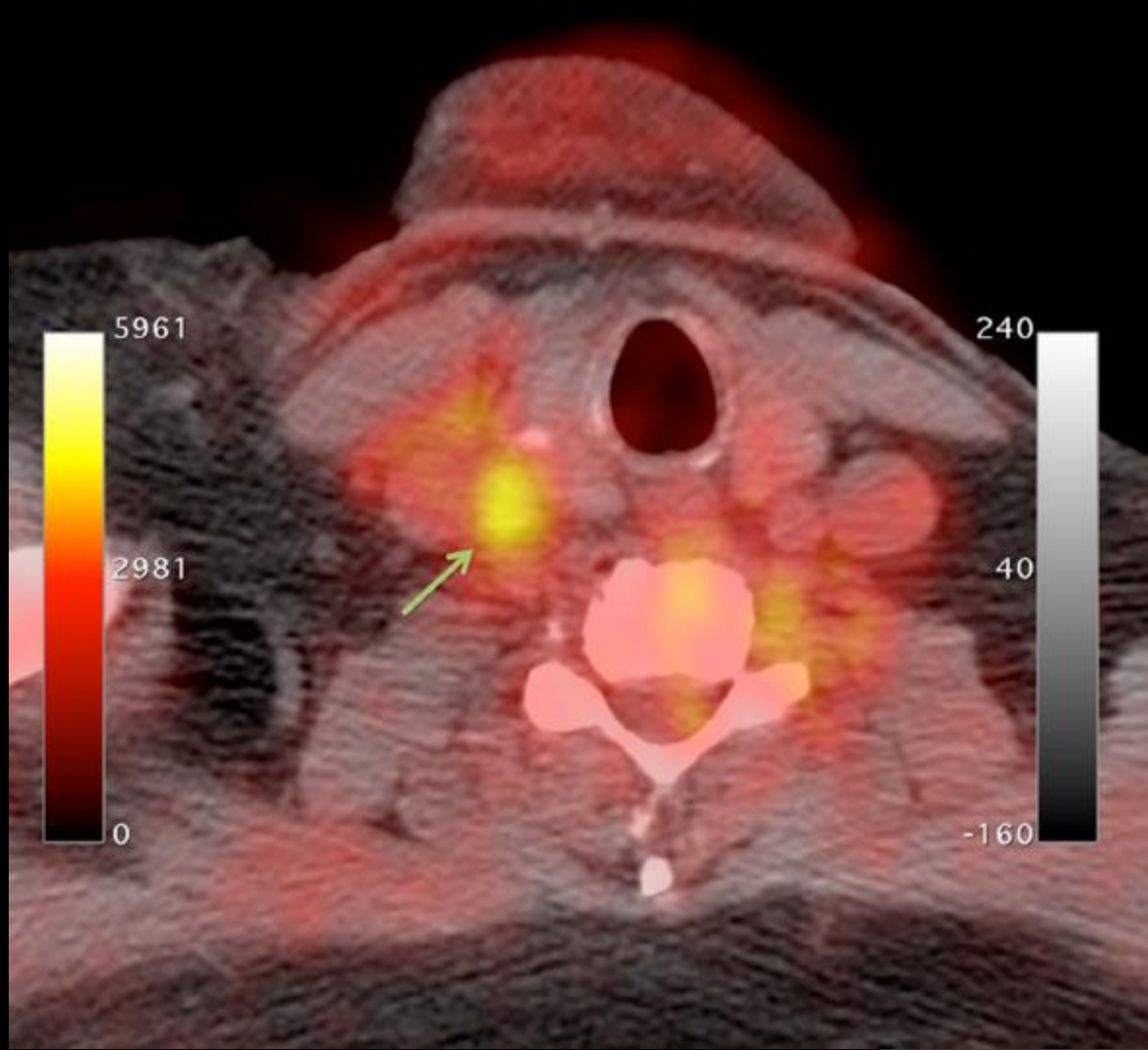
si accumula nella placca vulnerabile per elevata attività metabolica di **macrofagi** proinfiammatori

✓ Evidenzia e quantifica il **processo infiammatorio all'interno della placca**

✓ Associazione tra infiammazione focale dell'arteria e infiammazione sistemica (correlazione $\uparrow$ uptake carotideo e sindrome coronarica acuta, sindrome metabolica, parodontopatie, ...)



PET



PET

Limiti: esposizione a radiazioni; lunghi tempi di esecuzione; costi; interferenza di tessuti con intensa attività metabolica a riposo (neuroni, miocardio); bassa risoluzione spaziale (3 mm), limitata visualizzazione dei dettagli anatomici



- ✓ Integrazione **PET/TC** (attività biologica della placca e dato anatomico) e **PET/MRI** (caratteristiche morfologiche)
- ✓ Sviluppo di nuovi ligandi specifici

Conclusioni

Le moderne tecniche di imaging applicate all'identificazione della placca vulnerabile potranno in futuro:

- ✓ **migliorare la stratificazione del rischio** di eventi cerebrovascolari rispetto alla sola percentuale di stenosi
- ✓ contribuire a guidare la terapia medica e chirurgica, identificando **sottogruppi di pazienti asintomatici candidabili a trattamenti più aggressivi**





Grazie per l'attenzione