

Quantificazione del calcio coronarico (*calcium score*) attraverso l'utilizzo di nuove tecniche di imaging e suo ruolo prognostico in vari sottogruppi di pazienti

Carlo Ratti, Teresa Grimaldi, Guido Ligabue*, Marco Favali*, Francesca Bursi, Rosario Rossi, Maria Grazia Modena, Renato Romagnoli*

*Cattedra di Cardiologia, *Istituto di Radiologia, Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia, Modena*

Key words:
Arteries;
Atherosclerosis;
Calcium;
Computed tomography;
Coronary artery disease.

Coronary artery disease is the first cause of mortality in industrialized countries notwithstanding the diagnostic and therapeutic progresses. Electron beam computed tomography and multislice computed tomography with calcium score software seem to have an important role in the early diagnosis of coronary artery disease. Coronary calcium is associated with a high probability of subclinical atherosclerosis. In particular the area of calcification has a positive correlation with the histologically analyzed area of the atheromatous burden plaque. The pathophysiological mechanism may be that the calcium adherent to the plaque makes unstable the plaque with possible rupture. Several studies have analyzed the predictive value of calcium score in various subgroups of patients (asymptomatic, with chest pain, with diabetes) and they have confirmed the presence of large calcific deposits in subjects with a high cardiovascular risk. The correlation of the other risk factors with calcium score is unclear and whether this is due to genetic predisposition requires further investigation.

(Ital Heart J Suppl 2003; 4 (6): 477-480)

© 2003 CEPI Srl

Premio Giovani Ricercatori, SIC 2002.

Ricevuto il 5 febbraio 2003; nuova stesura il 30 maggio 2003; accettato il 5 giugno 2003.

Per la corrispondenza:

Prof.ssa Maria Grazia Modena

*Cattedra di Cardiologia
Policlinico Universitario
Via del Pozzo, 71
41100 Modena
E-mail:
modena.mariagrazia@unimo.it*

La coronaropatia rimane la prima causa di morte nei paesi industrializzati. L'identificazione dei pazienti a rischio di ischemia miocardica rappresenta una vera e propria sfida che permetterebbe una diagnosi precoce di coronaropatia ed un conseguente intervento preventivo, effettuato cioè prima che il paziente sviluppi infarto del miocardio. Nei pazienti a rischio elevato di ischemia sarebbero giustificate, per esempio, una condotta terapeutica più aggressiva nei confronti dei fattori di rischio modificabili oppure l'esecuzione di indagini invasive quali l'angiografia coronarica. In quest'ottica si sono sviluppate alcune metodiche di imaging, la tomografia computerizzata a fascio di elettroni (EBCT) e la tomografia computerizzata spirale multistrato (MSCT) in grado di quantificare il contenuto di calcio coronarico (il calcio all'interno della parete del vaso presenta una densità maggiore rispetto a quella del sangue e quindi è ben identificabile con le suddette tecniche radiografiche), che numerosi studi hanno confermato essere correlato alla presenza di lesioni aterosclerotiche subcliniche. Nel dettaglio le metodiche che al momento permettono tale quantificazione sono rappresentate dall'EBCT e dal MSCT; la differenza tra

le due metodiche consiste, oltre che nelle dimensioni dell'apparecchiatura, nel fatto che mentre nella MSCT la fonte di raggi X ruota intorno al paziente solidalmente con i detectori che ne rilevano l'assorbimento, nell'EBCT la fonte di raggi X è fissa ed il fascio è manovrato elettronicamente e viene rilevato da una cortina fissa di detectori. L'assenza di parti meccaniche in movimento fa sì che ogni immagine EBCT sia acquisita in un brevissimo lasso di tempo: ciò corrisponde ad un'elevatissima risoluzione spaziale (50-100 ms per l'acquisizione di una sezione corporea). Tuttavia tale apparecchiatura, per la grande complessità costruttiva, presenta un costo elevato che ne ha limitato la diffusione in Europa.

Attualmente nel campo della diagnostica cardiologica si è affacciata l'MSCT: il principale beneficio di questa metodica rispetto alla tomografia convenzionale, è rappresentato dalla possibilità di acquisire multiple scansioni corporee (4-16) per ogni rotazione del sistema tubo-detectori; ciò comporta il vantaggio di poter ottenere sezioni di spessore più piccolo in minore tempo; oppure condurre esami con dettaglio uguale ma in un tempo che si riduce di un fattore proporzionale al numero di detectori (1/4-1/16).

Inoltre le più moderne apparecchiature MSCT dedicate allo studio cardiaco abbinano un tempo di rotazione estremamente ridotto (fino a 0.4 s) a particolari algoritmi di ricostruzione delle immagini (interpolazione a 180° dei dati); tali innovazioni consentono di raggiungere una risoluzione spaziale di poco superiore a 100 ms, cioè molto vicina a quella dell'EBCT.

Lo scopo dell'acquisizione tomografica (MSCT e EBCT) è di ottenere immagini del cuore nella fase del ciclo cardiaco in cui sono meno presenti artefatti da movimento; sapendo che il momento di minima mobilità del cuore corrisponde alla telediastole, si rende necessaria la registrazione elettrocardiografica del paziente per poter rappresentare immagini sempre nella medesima fase cardiaca. Questo procedimento detto "gating" può essere effettuato in due modi:

- prospettico, dove l'apparecchiatura tomografica è sincronizzata con l'ECG e vengono emessi raggi X con un certo ritardo (espresso in ms o in percentuale dell'intervallo R-R) di tempo del picco R prefissato dall'operatore;
- retrospettivo, dove vengono emessi raggi X e acquisiti continuamente dati durante tutto il ciclo cardiaco e successivamente l'operatore sceglie in quale percentuale dell'intervallo R-R ricostruire le immagini: per lo studio del calcium score il nostro gruppo utilizza immagini al 20, 60 e 80% dell'intervallo R-R.

Vari studi hanno evidenziato inoltre come la tomografia computerizzata abbia una sensibilità molto più alta rispetto alla fluoroscopia nel riconoscere le calcificazioni coronariche (90 vs 52%)¹; inoltre l'assenza di calcificazioni alla tomografia ha un valore predittivo negativo del 100% per il riconoscimento di una lesione coronarica angiograficamente di tipo severo². Tale procedura non utilizza nessun mezzo di contrasto e permette la quantificazione dei depositi di calcio a livello delle coronarie in base al volume e alla densità (espressa in unità Hounsfield) delle calcificazioni stesse, che viene graduata in base alla severità utilizzando una scala di punteggio secondo Agatston et al.¹.

Negli ultimi anni le conoscenze riguardo alla fisiopatologia dell'aterosclerosi coronarica sono notevolmente cambiate; i meccanismi di progressione della coronaropatia, l'instabilità della placca e la conseguente rottura del cappuccio fibroso nelle sindromi coronariche acute sono attualmente meglio conosciuti. Una nuova classificazione è stata proposta dall'American Heart Association nel tentativo di caratterizzare la placca aterosclerotica a partire dalle innocue strie lipidiche fino ad arrivare alle lesioni complicate di tipo IV e V che spesso possono presentare una componente calcifica³. La calcificazione di origine aterosclerotica è un processo simile alla formazione del tessuto osseo e avviene solo nel contesto delle varie fasi del processo aterosclerotico. L'esatta sequenza biochimica che porta alla formazione delle calcificazioni aterosclerotiche non è nota; sembrano tuttavia coinvolte diverse proteine quali l'osteopontina (proteina di membrana), l'oste-

nectina (proteina legante il calcio), l'osteocalcina (proteina gamma carbossilata regolante la mineralizzazione), la proteina 2a (potente fattore di differenziazione osteoblastica)^{4,5}. La calcificazione aterosclerotica può iniziare a manifestarsi a partire dalla seconda e terza decade di vita subito dopo la formazione delle strie lipidiche: in genere si tratta di piccoli aggregati cristallini tra le particelle del core lipidico; veri e propri depositi calcifici sono più frequenti in soggetti di età > 50 anni e nelle lesioni aterosclerotiche più avanzate. Benché gli studi istologici abbiano messo in evidenza che non tutte le lesioni ateromatose hanno evidenti calcificazioni al loro interno, l'area della calcificazione coronarica misurata alla tomografia computerizzata presenta una correlazione positiva diretta con l'area della placca coronarica analizzata su base istopatologica⁶. L'assenza di calcificazioni non esclude tuttavia la presenza di placche aterosclerotiche ma risulta correlata con un basso rischio di eventi cardiovascolari nei successivi 5 anni. Cheng et al.⁷ e studi *in vivo* con ultrasonografia intravascolare hanno dimostrato che estese calcificazioni rendono più stabile la placca; infatti se essa presenta un cappuccio fibroso calcifico è 5 volte più resistente di quella che ne è priva. Invece la presenza di depositi di calcio di lieve e moderata entità può costituire un'interfaccia tra due tessuti con caratteristiche fisiche molto diverse e facilitarne la rottura.

Ma in che modo il calcio coronarico si correla con la presenza di lesioni aterosclerotiche subcliniche e quindi con un aumentato rischio di eventi cardiaci infastidi? Il meccanismo fisiopatologico risiederebbe nel fatto che l'apposizione di calcio sulla placca aterosclerotica tenderebbe a destabilizzarla aumentando di conseguenza la sua tendenza alla rottura⁸; in base a suddetto concetto non sono quindi le lesioni aterosclerotiche emodinamicamente più severe determinanti un'ostruzione del lume maggiore le più pericolose, bensì anche quelle di dimensioni più ridotte che possono divenire instabili a causa di uno strato di calcio sopra adeso.

Ma qual è il valore prognostico del calcium score? Detrano et al.⁹ hanno condotto uno studio comprendente 1461 pazienti con calcificazioni coronariche riscontrate all'esame fluoroscopico; ad 1 anno di distanza si registrarono eventi cardiovascolari nel 5.4% dei soggetti con calcificazioni coronariche verso il 2.1% di quelli che ne erano privi; inoltre la calcificazione di un vaso aveva un rischio predittivo di eventi del 5.4% mentre quella di due vasi ne aveva uno del 5.6%. Gli autori concludevano sostenendo che suddette calcificazioni identificavano un aumentato rischio di eventi cardiaci in soggetti asintomatici, indipendente inoltre dagli altri fattori di rischio standard. Agatston et al.¹⁰ studiarono invece per un periodo di 36-72 mesi 367 pazienti asintomatici: in questa popolazione si registrarono un totale di 26 eventi (angina, infarto del miocardio) e il valore di calcium score si confermò elevato (> 399) proprio in chi sviluppò malattia cardiovascolare mentre nei soggetti senza eventi si confermò a valori bassi (< 76).

L'ultima evidenza clinica in letteratura a supporto del legame tra coronaropatia e calcificazioni si ha dallo studio prospettico Rotterdam Coronary Calcification Study che ha arruolato 2013 soggetti con un'età media di 71 anni da dove si evince una forte correlazione tra calcificazioni coronariche ed infarto però solamente ad età avanzate¹¹.

Uno studio della Mayo Clinic condotto da Laudon et al.¹² proponeva invece di utilizzare l'identificazione delle calcificazioni coronariche diagnosticate tramite EBCT, come screening in pazienti che si presentavano al Pronto Soccorso con dolore toracico simil-anginoso, normali concentrazioni degli enzimi cardiospecifici e con ECG non significativo; un risultato negativo dell'EBCT consentiva, secondo gli autori, una dimissione dei suddetti pazienti senza ulteriori accertamenti diagnostici. Un lavoro più recente, apparso su *Journal of the American College of Cardiology*, che utilizzava l'EBCT in 192 pazienti ammessi al Pronto Soccorso per dolore toracico evidenziava inoltre come l'assenza di calcificazioni coronariche in suddetta coorte di pazienti si associasse ad un rischio molto basso di futuri eventi cardiovascolari nei successivi 7 anni¹³.

Pochi studi hanno invece indagato il rapporto tra calcificazioni coronariche ed eventi cardiovascolari ad esse relati nei soggetti diabetici ed in particolare nelle donne; Mielke et al.¹⁴, studiando una popolazione di 3389 pazienti, sia uomini che donne, diabetici e non, hanno evidenziato che i soggetti con diabete presentavano un aspetto della placca con caratteristiche di instabilità più accentuate rispetto ad una popolazione con malattia coronarica senza storia di diabete; tale profilo di placca era più accentuato negli uomini rispetto alle donne. Schurgin et al.¹⁵ hanno invece utilizzato l'EBCT per identificare lesioni aterosclerotiche subcliniche in soggetti diabetici senza sintomi di patologia cardiovascolare, concludendo che esiste un'alta prevalenza (> 25%) di malattia coronarica (calcium score > 400) in una coorte di pazienti diabetici asintomatici, rispetto ad una di controllo costituita da soggetti non diabetici. Un altro studio che si avvaleva invece della tomografia computerizzata ad emissione di singoli fotoni (SPECT) in pazienti che già avevano eseguito la quantificazione del calcio coronarico con l'EBCT, evidenziò che ben il 46% dei soggetti con un calcium score > 400 aveva un esame SPECT anormale¹⁶.

Da queste evidenze e dal fatto che l'ischemia miocardica silente può essere più frequente nei soggetti diabetici^{17,18}, si evince come sia importante l'utilizzo di tecniche di imaging di questo genere in suddetta popolazione al fine di effettuare uno screening epidemiologico ed una più precisa stratificazione del rischio cardiovascolare.

Ma in chi effettuare la quantificazione dei depositi calcifici? Lamont et al.¹⁹ hanno proposto di utilizzare l'alto potere predittivo negativo del calcium score nei pazienti con prova da sforzo positiva per identificare i test falsamente positivi. Un altro impiego potrebbe es-

sero quello di eseguire la ricerca del calcium score in persone con rischio cardiovascolare intermedio (rischio di eventi cardiaci fatali < 2% per anno)²⁰; se in questi il calcium score fosse alto, essi potrebbero essere elevati nella categoria ad alto rischio ed essere sottoposti ad una terapia più aggressiva.

Un ulteriore possibile uso del calcium score infine potrebbe essere quello di definire meglio il profilo di rischio nei pazienti in cui questo è incerto: ad esempio donne in post-menopausa con isolata ipercolesterolemia o iperomocisteinemia²¹.

Sembra che il calcium score sia indipendente dagli altri fattori di rischio e tutt'oggi è stata parzialmente abbandonata l'ipotesi precedentemente avanzata di una relazione con essi^{22,23}. L'utilizzo quindi dell'EBCT e del MSCT potrebbe costituire di conseguenza un vantaggio per il medico nella valutazione del reale rischio cardiovascolare di un individuo e permetterebbe di seguire l'evoluzione della malattia aterosclerotica nei soggetti in cui è già presente: molti studi hanno infatti dimostrato un effetto positivo della terapia farmacologica con statine nella regressione della placca aterosclerotica calcifica^{24,25}. Tuttavia la riproducibilità della quantificazione del calcio coronarico mediante scala di Agatston sembra frenare al momento tale possibilità; uno score alternativo che tenga conto del volume delle calcificazioni sembra avere migliore riproducibilità ed essere più preciso nel determinare la progressione o regressione del calcio coronarico²⁵⁻²⁷; notizie più dettagliate a riguardo si avranno al termine dello studio randomizzato BELLES (Beyond Endorsed Lipid Lowering with EBCT Scanning) attualmente in corso.

Riassunto

La coronaropatia è la prima causa di morte nei paesi industrializzati e questo nonostante i notevoli progressi diagnostici e terapeutici. L'avvento negli ultimi anni di nuove tecniche di imaging come la tomografia computerizzata a fascio di elettroni e la tomografia computerizzata spirale multistrato implementata con relativo software per la quantificazione (*calcium score*) del calcio coronarico, sembra rivestire un ruolo molto importante nella diagnosi della cardiopatia ischemica nei pazienti asintomatici. È ormai noto che il calcio coronarico è legato ad un'alta probabilità di malattia aterosclerotica subclinica; in particolare l'area della calcificazione presenta una correlazione positiva con l'area della placca ateromatosa analizzata su base istopatologica. Sul meccanismo fisiopatologico esistono ancora pareri discordanti tra chi ipotizza un effetto destabilizzante del calcio adeso alla placca e chi, al contrario, un effetto stabilizzante; tuttavia l'estensione delle calcificazioni coronariche è strettamente correlata con quella delle placche aterosclerotiche e di conseguenza con il possibile rischio di eventi. Molti studi hanno analizzato il valore predittivo del calcium score in vari sotto-

gruppi di pazienti (asintomatici, con dolore toracico, diabetici), confermando nei soggetti a maggior rischio di eventi cardiovascolari estesi depositi calcifici. Resta ancora da chiarire tuttavia come si correlano gli altri fattori di rischio con i valori di calcium score e quanto questo dipenda da una predisposizione genica individuale.

Parole chiave: Arterie; Aterosclerosi; Calcio; Malattia delle arterie coronarie; Tomografia computerizzata.

Bibliografia

1. Agatston AS, Janowitz WR, Hildner FJ, Zusmer NR, Viamonte M Jr, Detrano R. Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. *J Am Coll Cardiol* 1990; 15: 827-32.
2. Breen JF, Sheedy PF II, Schwartz RS, et al. Coronary artery calcification detected with ultrafast CT as an indication of coronary artery disease. *Radiology* 1992; 185: 435-9.
3. Stary HC, Chandler AB, Dinsmore RE, et al. A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation* 1995; 92: 1355-74.
4. Fitzpatrick LA, Severson A, Edwards WD, Ingram RT. Diffuse calcification in human coronary arteries. Association of osteopontin with atherosclerosis. *J Clin Invest* 1994; 94: 1597-604.
5. Bostrom K, Watson KE, Horn S, Wortham C, Herman IM, Demer LL. Bone morphogenetic protein expression in human atherosclerotic lesions. *J Clin Invest* 1993; 91: 1800-9.
6. Rumberger JA, Sheedy PF II, Breen JF, Fitzpatrick LA, Schwartz RS. Electron beam computed tomography and coronary artery disease: scanning for coronary artery calcification. *Mayo Clin Proc* 1996; 71: 369-77.
7. Cheng GC, Loree HM, Kamm RD, Fishbein MC, Lee RT. Distribution of circumferential stress in ruptured and stable atherosclerotic lesions. A structural analysis with histopathological correlation. *Circulation* 1993; 87: 1179-87.
8. Veress AI, Cornhill JF, Herderick EE, Thomas JD. Age-related development of atherosclerotic plaque stress: a population-based finite-element analysis. *Coron Artery Dis* 1998; 9: 13-9.
9. Detrano RC, Wong ND, Tang W, et al. Prognostic significance of cardiac cinefluoroscopy for coronary calcific deposits in asymptomatic high risk subjects. *J Am Coll Cardiol* 1994; 24: 354-8.
10. Agatston AS, Janowitz WR, Kaplan GS, et al. Electron beam CT coronary calcium predicts future coronary events. (abstr) *Circulation* 1996; 94 (Suppl 1): I-360.
11. Vliedenthart R, Oudkerk M, Song B, van der Kuip DA, Hofman A, Witteman JC. Coronary calcification detected by electron-beam computed tomography and myocardial infarction. The Rotterdam Coronary Calcification Study. *Eur Heart J* 2002; 23: 1596-603.
12. Laudon DA, Vukov LF, Breen JF, Rumberger JA, Wollan PC, Sheedy PF II. Use of electron-beam computed tomography in the evaluation of chest pain patients in the emergency department. *Ann Emerg Med* 1999; 33: 15-21.
13. Georgiou D, Budoff MJ, Kaufer E, Kennedy JM, Lu B, Brundage BH. Screening patients with chest pain in the emergency department using electron beam computed tomography: a follow-up study. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 105-10.
14. Mielke CH, Shields JP, Broemeling LD. Coronary artery calcium, coronary artery disease, and diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2001; 53: 55-61.
15. Schurgin S, Rich S, Mazzone T. Increased prevalence of significant coronary artery calcification in patients with diabetes. *Diabetes Care* 2001; 24: 335-8.
16. He ZX, Hedrick TD, Pratt CM, et al. Severity of coronary artery calcification by electron beam computed tomography predicts silent myocardial ischemia. *Circulation* 2000; 101: 244-51.
17. Chiariello M, Indolfi C. Silent myocardial ischemia in patients with diabetes mellitus. *Circulation* 1996; 93: 2089-91.
18. Janand-Delenne B, Savin B, Habib G, Bory M, Vague P, Lassmann-Vague V. Silent myocardial ischemia in patients with diabetes: who to screen. *Diabetes Care* 1999; 22: 1396-400.
19. Lamont DH, Budoff MJ, Shavelle DM, Shavelle R, Brundage BH, Hagar JM. Coronary calcium scanning adds incremental value to patients with positive stress tests. *Am Heart J* 2002; 143: 861-7.
20. Greenland P, Abrams J, Aurigemma GP, et al. Prevention Conference V: Beyond secondary prevention: identifying the high-risk patient for primary prevention - noninvasive tests of atherosclerotic burden. Writing Group III. *Circulation* 2000; 101: E16-E22.
21. Grundy SM. Coronary calcium as a risk factor: role in global risk assessment. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 1512-5.
22. Wong ND, Kouwabunpat D, Vo AN, et al. Coronary calcium and atherosclerosis by ultrafast computed tomography in asymptomatic men and women: relation to age and risk factors. *Am Heart J* 1994; 127: 422-30.
23. Hecht HS. "Interventional lipidology": tomographic plaque imaging and aggressive treatment of metabolic disorders. *Am J Cardiol* 2002; 90: 268-70.
24. Raggi P. Tomografia computerizzata a fascio di elettroni come metodica per studiare l'aterosclerosi coronarica. *Ital Heart J Suppl* 2002; 3: 1177-87.
25. Callister TQ, Raggi P, Cooil B, Lippolis NJ, Russo DJ. Effect of HMG-CoA reductase inhibitors on coronary artery disease as assessed by electron-beam computed tomography. *N Engl J Med* 1998; 339: 1972-8.
26. Callister TQ, Cooil B, Raya SP, Lippolis NJ, Russo DJ, Raggi P. Coronary artery disease: improved reproducibility of calcium scoring with an electron-beam CT volumetric method. *Radiology* 1998; 208: 807-14.
27. Daly C, Saravanan P, Fox K. Is calcium the clue? *Eur Heart J* 2002; 23: 1562-5.