

**Alma Mater Studiorum – Università di
Bologna**

DOTTORATO DI RICERCA

**METODOLOGIE DI RICERCA NELLE MALATTIE
VASCOLARI E TORACICHE**

Ciclo **XX°**

Settore/i scientifico disciplinari di afferenza:
Area 06 – Scienze mediche – Med/22 Chirurgia vascolare

TITOLO TESI

**PTA E STENTING CAROTIDEO:
VALUTAZIONE MORFOLOGICA ED
EVOLUTIVA, A BREVE E MEDIO TERMINE**

Presentata dal: **Dott. MASSIMILIANO LUIGI IVO MARINI**

Coordinatore Dottorato

**Chiar.mo Prof.
Andrea Stella**

Relatore

**Chiar.mo Prof.
Andrea Stella**

Esame finale anno 2008

INDICE

Introduzione.....	3
Materiali e metodi	9
Risultati.....	14
Discussione.....	17
Conclusioni.....	20
Bibliografia	23

INTRODUZIONE

La stenosi carotidea rimane la causa più frequente di eventi ischemici acuti cerebrovascolari che sono la terza causa più comune di morte nel mondo occidentale.

La morbilità correlata alla malattia cerebrovascolare è più invalidante di quella provocata da altri eventi ischemici, incluso l'infarto del miocardio.

Le sequele neurologiche correlate a un evento ischemico cerebrale vanno dall'afasia alla paralisi, dalla cecità all'estrema debolezza portando a una perdita dell'autonomia e a un'inabilità nello svolgimento delle normali attività quotidiane con enormi costi per il sistema sanitario nazionale. Da ciò deriva la grande importanza che ricopre la prevenzione nella malattia cerebrovascolare e, in particolar modo, il trattamento delle stenosi carotidee del tratto extracranico nella nostra società.

L'incidenza di stroke è dello 0,2% all'anno nella popolazione generale ma sale significativamente in concomitanza alla presenza di più fattori di rischio.

Circa l'80% di tutti gli stroke hanno eziologia ischemica mentre i rimanenti sono causati da un evento emorragico; la causa principale della sintomatologia emisferica è da imputare a lesioni steno-ostruttive della carotide extracranica che sono responsabili di trombosi della carotide interna e/o di embolizzazione cerebrale.

L'aterosclerosi è la patologia che più frequentemente colpisce la biforcazione carotidea e tale prevalente localizzazione è correlata a numerosi fattori: geometrici, di velocità del flusso e di "shear stress" al quale è sottoposta la biforcazione stessa.

E' stato dimostrato come la formazione della placca a livello della biforcazione carotidea sia aumentata nelle aree a bassa velocità di flusso e a basso "shear stress" (lungo, per esempio, le aree esterne o

lateralali della carotide interna prossimale e del bulbo) mentre si riduce nelle aree ad alta velocità di flusso e ad elevato “shear stress” (lungo, per esempio, le aree interne o mediali della carotide interna prossimale e del bulbo).

Anche le cellule muscolari hanno un importante ruolo nell’iniziale sviluppo della placca migrando dalla tonaca intima alla tonaca media, proliferando e promuovendo l’accumulo di colesterolo ed altre molecole lipidiche; i macrofagi, producendo fattori di crescita, stimolano ulteriormente la proliferazione di cellule muscolari e di matrice extracellulare.

Le cellule muscolari lisce e i macrofagi provocano una risposta infiammatoria secondaria e, inglobando lipidi, sono trasformate in cellule schiumose (foam cells) caratteristiche delle lesioni aterosclerotiche.

Oltre a queste componenti cellulari, la maggior parte delle placche ha un “core” necrotico, composto da prodotti di degradazione cellulare e di cristalli di colesterolo, separato dal lume carotideo da una membrana fibrosa di spessore variabile, composta da cellule e matrice extracellulare. La integrità strutturale di questa membrana è, ovviamente, cruciale in relazione all’evoluzione finale della placca verso la “rottura” e alle sue sequele patologiche. La evoluzione sopra descritta con una esposizione acuta del contenuto lipidico in profondità predispone, inoltre, a tromboembolizzazione.

Infine un’altra caratteristica della placca aterosclerotica, in fase avanzata, è l’emorragia intraplacca che può verificarsi anche in assenza della rottura della membrana fibrosa superficiale. Le placche sintomatiche sono spesso correlate ad un incremento della neovascolarizzazione all’interno della placca e della membrana fibrosa stessa.

Da quando l'intervento di endoarterectomia carotidea (CEA – Carotid EndArterectomy) fu descritto nel 1963 come trattamento per la prevenzione dello stroke, questa procedura è stata sottoposta, per determinarne la efficacia e la durata, a vari trials clinici prospettici randomizzati su vasta scala come l'European Carotid Surgery Trials (ECST), il North American Symtomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET) e l'Asymtomatic Carotid Atherosclerosis Study (ACAS).

Le indicazioni attuali (sia nelle carotidopatie sintomatiche sia in quelle asintomatiche) sono ormai ben definite dalle linee guida nazionali e internazionali.

Con il rapido avanzare delle terapie endovascolari la procedura di stenting carotideo (CAS – Carotid Artery Stenting) si è dimostrato un trattamento efficace nella patologia da stenosi carotidea in pazienti ad alto rischio⁽¹⁻³⁾ e in una consensus statement dell'American Heart Association (AHA) è stato evidenziato come lo stenting carotideo sarebbe una procedura da riservare a tali pazienti, mentre l'intervento tradizionale di endoarterectomia rimarrebbe il trattamento standard in pazienti con stenosi carotidea⁽⁴⁾.

Altri consensus statement sono giunti alle stesse considerazioni, includendo però alcuni parametri come l'alto livello della biforcazione carotidea, l'ostruzione della carotide controlaterale, una pregressa tracheotomia, una storia clinica di pregressa radioterapia o svuotamento laterocervicale omolaterale, conformazione anatomica del collo "ostile" o, infine, un pregresso intervento di endoarterectomia.

L'inclusione nel gruppo dei pazienti ad alto rischio chirurgico prevede, inoltre, la presenza di alcune comorbilità come l'infarto miocardico acuto o lo stroke negli ultimi tre mesi, una Bronco Pneumopatia Cronica Ostruttiva severa, cardiopatie severe con una frazione di eiezione ventricolare sinistra inferiore al 30%, la presenza di malattia coronarica multivasale, lo scompenso cardiaco, la presenza

di angina instabile, un'insufficienza renale cronica e l'età maggiore di 80 anni.

I vantaggi della procedura di stenting carotideo sono legati, sicuramente, alla percezione di una minor invasività rispetto alla tradizionale tecnica chirurgica e alla conseguente minor ansietà sviluppata dal paziente, tuttavia il largo utilizzo routinario di questa tecnica è stato legato a una sua potenziale importante complicanza: la microembolizzazione cerebrale nei distretti cerebrali a valle.

Questa evenienza è legata alla manipolazione dei cateteri (per il posizionamento del sistema di protezione cerebrale, del pallone per l'angioplastica e della guida per il posizionamento dello stent) a livello della placca stenotica il lume carotideo, a livello della biforcazione carotidea e del primo tratto della carotide interna, oltre che a livello dei segmenti vascolari a monte (arco aortico, emergenza della carotide comune, ecc.) ⁽⁵⁾. Diversi studi hanno correlato questi fenomeni di embolizzazione con gli episodi di stroke perioperatorio successivi alla procedura di stenting ⁽⁶⁻⁸⁾.

Altri studi hanno dimostrato un outcome clinico sovrapponibile tra il CAS e CEA.

Il CAVATAS (Carotid and Vertebral Artery Transluminal Angioplasty Study) ha valutato pazienti, con stenosi di grado elevato, sottoposti a stenting carotideo senza sistema di protezione cerebrale o a endoarterectomia riscontrando una incidenza stroke e mortalità, a 30 giorni e a lungo termine, pressoché sovrapponibili. La CAS, rispetto alla CEA ha però una minor incidenza di lesioni dei nervi cranici (nulla Vs 8,7%). L'outcome clinico a tre anni è sovrapponibile ma con una maggior incidenza di restenosi marcata al follow-up ad un anno per la CAS rispetto alla CEA (14% Vs 4%) ⁽⁹⁾.

Il trial SAPPHERE (Stenting and Angioplasty with Protection in Patients at High Risk for Endarterectomy) ha valutato pazienti ad alto rischio chirurgico, con stenosi asintomatiche di grado elevato (superiori all'80%) o sintomatiche (superiori al 50%) , sottoposti a stenting

carotideo con sistema di protezione cerebrale o a endoarterectomia ⁽¹⁰⁻¹¹⁾.

In questo studio la procedura di stenting carotideo, con utilizzo di sistemi di protezione cerebrale, ha dimostrato una superiorità rispetto alla tecnica di endoarterectomia tradizionale in pazienti ad alto rischio chirurgico ⁽¹²⁾. Risultati sostanzialmente sovrapponibili sono stati ottenuti dopo un'analisi dei soli dati riguardanti la mortalità e lo stroke (3,1% Vs 3,3%) ma lo stenting carotideo è risultato superiore dopo la valutazione dei risultati relativi all'infarto del miocardio (incidenza complessiva di stroke, IMA e morte del 4,4% in pazienti sottoposti a stenting carotideo contro una incidenza del 9,9% in pazienti sottoposti a endoarterectomia, con percentuali relative al solo IMA post-operatorio dell'1,9% Vs 6,6% rispettivamente) ⁽¹⁰⁻¹¹⁾.

Il CREST, ancora in corso, (Carotid Revascularization Endarterectomy versus Stent Trial), è un trial multicentrico prospettico randomizzato che mette a confronto CEA e CAS in pazienti sintomatici e asintomatici ad alto rischio (ICA \geq 50% per i sintomatici e \geq 70% per gli asintomatici) ed ha evidenziato, dopo analisi dei dati attualmente disponibili, come non vi sia una superiorità della CAS rispetto alla CEA in termini di complicanze globali (stroke, morte).

L'ARCHEr (ACCULINK for Revascularization of Carotids in High-Risk Patients) è un trial condotto in America e Europa per valutare l'efficacia profilattica della CAS, in pazienti ad alto rischio per stroke, con intervento di rivascolarizzazione non indicato. Suddiviso in tre rami ARCHEr 1 (utilizzo del solo stent), ARCHEr 2 (utilizzo di stent e protezione cerebrale) e ARCHEr 3 (utilizzo di un nuovo catetere per la rapido scambio nella introduzione e nel rilascio dello stent) con complicanze a 30 giorni legate a stroke, mortalità e eventi cardiaci rispettivamente del 7,6%, 8,6% e 8,3% e di complicanze legate a major stroke e mortalità rispettivamente del 3,8%, 2,5% e 2,8%.

In un recente articolo, Soma e coll. ⁽¹³⁾, hanno condotto una metanalisi di studi clinici (Eva-3S, Space, Caress, Sapphire, Brooks,

Madyoon, Cavatas, Wallstent, Naylor) per confrontare CAS e CEA valutandone sicurezza ed efficacia. Tale studio ha mostrato che lo stenting carotideo è associato ad un rischio di stroke/morte più elevato rispetto al trattamento chirurgico (dati a 30 giorni) e non è comprovata la sua indicazione in pazienti ad elevato rischio chirurgico, soprattutto se sintomatici. Inoltre nei pazienti ad alto rischio chirurgico, con presenza di varie comorbidità, è incerta la indicazione a qualsiasi trattamento.

Conclude sottolineando la necessita di ulteriori studi a supporto della eventuale scelta al trattamento della stenosi carotidea.

Scopo di questo studio è stato di valutare la correlazione tra il trattamento endovascolare di stenting carotideo e diversi fattori di rischio al fine di determinare il peso di questi ultimi sulla riuscita del trattamento e sulla eventuale insorgenza di complicanze intra e post-procedurali.

MATERIALI E METODI

Nel periodo compreso tra Luglio 2004 e Marzo 2007 sono stati valutati tutti i pazienti portatori di stenosi carotidea trattati mediante stenting.

I criteri di selezione, per ogni paziente arruolato nello studio, sono stati: creatininemia $\leq 2,0$ mg/dl, assenza di controindicazioni alla terapia antiaggregante, assenza di stroke, di aritmie cardiache e di IMA negli ultimi 30 giorni, pervietà di almeno un'arteria iliaca, soddisfacente capacità cognitiva e collaborativa in assenza di demenza severa.

Non sono stati posti criteri di esclusione sulla base della tortuosità dei vasi afferenti, del tipo di arco aortico o della morfologia della placca e della percentuale di stenosi. (tabella 1)

Sono state valutate, per ogni paziente, le seguenti variabili: sesso, età, presenza di sintomi neurologici preoperatori, la morfologia e la percentuale di stenosi della placca (omo e controlaterale), le caratteristiche dell'arco aortico, il tipo di stent ed il tipo di protezione cerebrale utilizzate.

I risultati sono stati valutati mediante analisi statistica di regressione logistica multipla per evidenziare le variabili correlate con l'insuccesso.

Tutti i pazienti, previo consenso informato, sono stati sottoposti ad Angio-TC o Angio-RM per la valutazione di entrambi gli assi carotidei, del circolo cerebrale e dell'encefalo e a studio EcoColorDoppler dei tronchi sovra-aortici.

Per quanto riguarda la caratterizzazione della placca, questa è stata effettuata mediante studio ecocolordoppler, mentre le caratteristiche emodinamiche della placca sono state valutate secondo i criteri di Strandness modificati.

E' stato utilizzato un ecocolordoppler GE con sonda lineare da 12 MHz e le immagini sono state raccolte con software dedicato (Adobe Photoshop 7.0) per il calcolo GSM score e classificate in tre stadi secondo la classificazione Beletsky and Gray-Weale ⁽¹⁴⁻¹⁵⁾: 1-placca "soft", trombo organizzato, 2-placca emorragica, composizione adiposa, 3-fibrosi, placca calcifica.

Queste composizioni della placca corrispondono a: 1-ecolucente, 2-ecolucente con piccole aree di ecogenità, 3-ecogeniche o non visualizzabili per importanti calcificazioni.

Il grado di stenosi è stato considerato del 99% con PSV > di 400 cm/sec e la superficie stata considerata ulcerata con diametro dell'ulcera > di 2 mm.

Sulla base della morfologia sono stati creati due gruppi di pazienti.

Nel primo gruppo definito "ComP" sono stati inclusi i pazienti con GSM < 25 e stenosi subocclusiva (99%).

Nel secondo gruppo, definito "UncomP" tutti i pazienti con GSM > di 25 e range di stenosi tra il 70 e il 98%.

Tutte le procedure sono state eseguite in anestesia locale, in elezione, dal Chirurgo Vascolare e dal Radiologo Interventista con assistenza anestesiologicala.

E' stata eseguita premedicazione con terapia antiaggregante (Clopidogrel 75 mg per 3 gg) ed eparinizzazione sistemica (70 U/Kg).

In tutte le procedure di stenting è stato utilizzato un accesso percutaneo femorale da 8F seguito dal posizionamento di un catetere guida in carotide comune, prossimamente alla stenosi (40 degree or multipurpose 8 F Boston ScientificTM; hockey stick I or II MedtronicTM), ed è stata effettuata una protezione del circolo cerebrale attraverso il posizionamento di un filtro (*AccuNetTM* Embolic Protection Device-Guidant, Indianapolis, IN o *E.I.FilterWireTM*-Boston Scientific, Natick, MA), sono stati posizionati stent (in Nitinol-RX *Acculink-Guidant*, Indianapolis, INTM o in Acciaio-*Carotid Wallstent*-Boston

Scientific, Natick, MATM) ed è stata effettuata una post-dilatazione a 10 atm per 30 secondi con palloni da 4,5 a 6,5 x 20 mm.

Il successo tecnico è definito come il raggiungimento di un accesso stabile alla carotide comune con adeguato stent della carotide interna e stenosi residua inferiore al 30%.

Le complicanze sono suddivise in tre gruppi:

- 1) *insuccesso tecnico*, inteso come impossibilità di portare a termine la procedura.
- 2) *complicanze neurologiche* periprocedurali.
- 3) *risultato insoddisfacente*, inteso come l'unione dei due gruppi precedenti.

Il follow up è stato di tipo clinico e strumentale, mediante studio EcoColorDoppler eseguito a 1, 6 e 12 mesi.

<i>parametri</i>	criteri di inclusione	criteri di esclusione
CLINICI	<ul style="list-style-type: none"> . Consenso da parte del paziente a sottoporsi regolarmente ai controlli imposti dal follow-up . Soddisfacente capacità cognitiva e collaborativa in assenza di demenza severa . Rischio chirurgico medio-alto . Malattie cardiache clinicamente significative (congestione cardiopolmonare, ecostress anormale, necessita di trattamento cardiocirurgico) . BPCO severa . Paralisi nervo laringeo controlaterale . Chirurgia radicale del collo e terapia attinica . Creatininemia > 2mg/dl 	<ul style="list-style-type: none"> . IRC (creatininemia > 2mg/dl) . Allergia a farmaci antiaggreganti o sanguinamento gastrointestinale che controindica la terapia antiaggregante . Stroke in evoluzione . Incapacità o non volontà del paziente a collaborare . Demenza severa . Anamnesi positiva per emorragia intracranica negli ultimi 12 mesi . Hb < 10 g/dl; piastrine < 125000; INR > 1,5; trombocitopenia associata alla terapia eparinica . IMA negli ultimi 30 giorni . Patologia cardiaca a carattere embolico (aneurisma del ventricolo cardiaco sinistro, Fibrillazione Atriale, valvola meccanica, cardioversione di fibrillazione atriale nell'ultimo mese, endocarditi, stenosi valvolari cardiache) . Stroke recente con ampia lesione cerebrale (>1cm) . Storia di disordini coagulativi o sanguinamento significativi . Spettanza di vita < 1 anno . Pneumopatie severe con impossibilità di mantenere la posizione supina

<i>parametri</i>	criteri di inclusione	criteri di esclusione
MORFOLOGICI	<ul style="list-style-type: none"> . Stenosi carotidea > 60% (criteri velocimetrici ECD-NASCET) associata a sintomi (TIA, amaurosi, minor stroke) nei 6 mesi precedenti al trattamento . Stenosi carotide > 80% (criteri velocimetrici ECD-NASCET) asintomatica . Pervietà di un asse iliaco-femorale 	<ul style="list-style-type: none"> . Stenosi carotidea < 60% (criteri velocimetrici ECD-NASCET) associata a sintomi (TIA, amaurosi, minor stroke) nei 6 mesi precedenti al trattamento . Stenosi carotidea < 80% asintomatica (criteri velocimetrici ECD-NASCET) . Ostruzione iliaca bilaterale o pregressi interventi chirurgici femorali bilaterali . Presenza di trombo flottante . Ostruzione carotide interna

Tabella 1: criteri di inclusione/esclusione clinici e morfologici (Unità Operativa-Chirurgia Vascolare Bologna)

RISULTATI

Nel periodo di tempo indicato, sono stati valutati 298 casi consecutivi di pazienti sottoposti a stenting carotideo, 77 ComP (25,8%) e 221 UncomP (74,2%).

Di questi, il 63,1% sono uomini (188 pazienti) mentre il 36,9% sono donne (110 pazienti).

L'età media è di 75,5 anni.

Le caratteristiche della popolazione, riguardo i fattori rischio, sono riassunte in tabella (tabella2).

	Numero pazienti	%
TOTALE PAZIENTI	289	
• Uomini	188	63,1%
• Donne	110	36,9%
ETA' (media)	75,5 anni	-
TOTALE ARTERIE CAROTIDI TRATTATE	289	
ASINTOMATICHE	225	77,9%
SINTOMATICHE	64	22,1%
FATTORI DI RISCHIO		
• Stenosi Emodinamica carotide controlaterale	29	10,1%
• Occlusione carotide controlaterale	18	6,4%

Tabella 2: caratteristiche della popolazione di pazienti inserita nel nostro studio

Il 77,9% dei pazienti (225 casi) era asintomatico; il restante 22,1% (64 casi) presentavano invece una sintomatologia specifica preoperatoria.

Era presente una stenosi emodinamica e una ostruzione controlaterale rispettivamente nel 10,1% (29 casi) e nel 6,4% (18 casi) dei pazienti trattati.

L'arco aortico era invece di tipo I e II in 230 casi (79,5%), di tipo III o arco bovino in 59 casi (20,5%). (tabella3)

	arco di I tipo	arco di II tipo	arco di III tipo
DEFINIZIONE	I tronchi sovra-aortici originano sopra la linea orizzontale che può essere tracciata dall'origine dell'arteria succlavia sinistra o dall'apice dell'arco aortico (<i>linea dell'arco</i>).	I tronchi sovra-aortici originano al di sotto della "linea dell'arco", ad una distanza non superiore al triplo del diametro dell'arteria carotide comune.	I tronchi sovra-aortici originano al di sotto della "linea dell'arco", ad una distanza superiore al triplo del diametro dell'arteria carotide comune.
DIFFICOLTA'	Semplice	Media	Elevata
RISCHIO DI EMBOLIZZAZIONE	Molto basso	Occasionale	Frequente

Tabella 3: tipologie di arco aortico.

Il successo tecnico della procedura, senza complicanze cliniche o tecniche intraoperatorie, è stato ottenuto in 272 casi (91,2%) e sintomi neurologici post-operatori sono comparsi in 23 casi (7,7%).

In tutti i casi la sintomatologia neurologica è stata temporanea – 19 TIA e 4 minor stroke – con completa regressione entro un mese dalla procedura.

Non si sono avuti casi di mortalità perioperatoria.

Nel gruppo denominato ComP si è ottenuto un successo tecnico in 70 casi su 77 (90%).

Le cause di fallimento tecnico sono state: un'eccessiva angolazione dell'arco aortico per arco bovino ed arco di tipo III in 6 casi (7,8%) e l'impossibilità di superare la stenosi in un caso (1,3%).

Si sono verificate complicanze neurologiche in 6 casi (7,8%), comparse durante la procedura in 2 casi e in un periodo tra una e sei ore dalla procedura in 4 casi.

I sintomi neurologici sono completamente regrediti entro poche ore dalla procedura in 5 casi ed entro due settimane in un caso.

Nel gruppo denominato UncomP si è ottenuto un successo tecnico in 202 casi su 221 (91,4%).

La causa di fallimento tecnico è stata in tutti i 19 casi (8,6%) un'eccessiva angolazione dell'arco aortico o una eccessiva tortuosità della carotide comune.

Si sono verificate complicanze neurologiche in 17 casi (7,7% - 11 TIA e 6 minor stroke), comparse durante la procedura in 6 casi, in un periodo compreso tra una e sei ore dalla procedura in 9 casi e dopo sette ore in 2 casi.

I sintomi neurologici sono completamente regrediti entro poche ore dalla procedura in 11 casi ed entro quattro settimane in 6 casi.

DISCUSSIONE

Non sono state rilevate differenze statisticamente significative tra i due gruppi sia in termini di eventi neurologici (ComP 7.8% vs. UncomP 7.7%, $P=0.98$) sia in termini di fallimento tecnico (ComP 9.1% vs. UncomP 8.6%, $P=0.97$).

L'analisi di regressione logistica multivariata ha dimostrato come sia le complicanze neurologiche sia i fallimenti tecnici non possano essere imputabili al tipo di placca (OR 0.99 and 0.98 rispettivamente in ComP)

Si sono verificate due casi di ostruzione, asintomatica, della carotide interna a tre mesi e a un anno dalla procedura.

La mortalità a distanza è stata caratterizzata da due decessi per IMA, uno a 6 e uno a 8 mesi dal trattamento.

Le anomalie dell'arco (comprese l'arco bovino e le emergenze anomale degli assi carotidei) sono significativamente associate sia a complicanze neurologiche sia ad insuccesso tecnico; l'età, invece si associa ad un significativo incremento di insuccesso tecnico ($P=0.002$, OR 1.13).

Il sesso, la presenza di sintomi neurologici preoperatori, la morfologia della placca, il grado di stenosi, la stenosi o l'ostruzione controlaterale, il tipo di protezione e il tipo di stent non hanno mostrato correlazioni con l'efficacia o l'inefficacia della procedura.

Questi risultati dimostrano come non vi sia correlazione tra le caratteristiche della placca e il decorso post-operatorio dello stenting carotideo.

Sebbene il rischio di frammentazione della placca è teoricamente elevato nel gruppo delle placche complicate, quest'ultimo non ha mostrato un grande incremento di complicanze neurologiche e di fallimenti tecnici.

Diversi studi hanno mostrato come placche eculucenti siano correlabili ad una struttura istologica e, in particolare, come le placche

a bassa ecolucenza siano associate a struttura lipidica o a contenuto emorragico ⁽¹⁶⁾ oltre che ad una elevata incidenza di infarti cerebrali riscontrati con controlli TAC ⁽¹⁷⁾.

Altri studi hanno dimostrato come la placca ecolucente sia associata non solo ad infarti cerebrali silenti ma anche ad un elevato rischio di stroke ⁽¹⁸⁻¹⁹⁻²⁰⁻²¹⁻²²⁾.

Alcuni autori suggeriscono l'uso di stent ricoperti per prevenire la frammentazione della placca e l'embolizzazione, tuttavia sembrano non esserci correlazioni tra il tipo di device e la comparsa di complicanze neurologiche.

Nello studio di Reiter et al., con caratterizzazione morfologica della placca attraverso un GSM score, le placche ecolucenti non sono risultate predittive del rischio di complicanze neurologiche perioperatorie così come rilevato nel corso di questo studio ⁽²³⁾.

Al contrario Biasi et al. in uno studio multicentrico non randomizzato evidenziano la correlazione tra il grado della stenosi e la morfologia della placca con l'incidenza di stroke ⁽²⁴⁾.

La conclusione che le caratteristiche della placca carotidea non sono l'unico fattore determinante per il risultato finale, è supportata da altri lavori che dimostrano lesioni ischemiche cerebrali su base embolica bilateralmente o controlateralmente alla stenosi dopo trattamento endovascolare ⁽²⁵⁾.

Anche se la maggioranza di questi eventi embolici non induce deficit neurologici ⁽²⁵⁻²⁶⁾, è chiaro che il meccanismo di embolizzazione cerebrale non dipende unicamente dalla frammentazione della placca e il timing della comparsa dei disturbi neurologici non aiuta ad ottenere una visione chiara dei meccanismi con i quali si genera la lesione.

L'unico fattore che sembra essere associato ad un incremento di fallimenti tecnici è l'anatomia dell'arco aortico ⁽²⁷⁾.

Così la conclusione alla quale si può giungere è che le manovre di cateterizzazione e di dilatazione dello stent possono frammentare le

placche sia a livello dell'arco aortico, sia a livello della biforcazione con conseguente embolizzazione immediata o a distanza.

CONCLUSIONI

- La presenza di anomalie dell'arco ha un alto valore predittivo per l'insuccesso della tecnica. Per questo motivo l'anatomia dell'arco deve essere attentamente valutata nel pre-operatorio e i pazienti che presentano tali anomalie dovrebbero essere indirizzati verso la EA.

- L'età avanzata si associa ad un significativo incremento di insuccesso tecnico.

- Le caratteristiche della placca non sono associate ad un incremento del rischio di complicanze neurologiche e di fallimenti tecnici nei trattamenti di Angioplastica Transluminale Percutanea carotidea.

- L'indicazione allo stent carotideo può essere data indipendentemente dalla morfologia della placca.

- La procedura di stenting carotideo ha una percentuale di complicanze accettabile e può essere considerata come una valida tecnica alternativa nelle mani del chirurgo vascolare

Tabella 4: Caratteristiche generali e prevalenza delle complicanze neurologiche e di insuccesso tecnico associate alle variabili selezionate (analisi univariata).

Variabili	Campione	Complicanze	Insuccesso	
	totale %	Neurologiche %	p ^a	Tecnico %
Totale	298	23 (7,7%)		26 (8,7%)
Sesso			.8	.9
Uomini	63.1	7.4		9.0
Donne	36.9	8.2		8.2
Gruppi per età (anni)			.4	.2
≤ 65	5.0	6.7		0.0
66-75	36.2	5.6		5.6
76-85	52.4	8.3		10.9
>85	6.4	15.8		15.8
Arco aortico			.3	< .001
I e II	79.5	6.7		5.5
III e bovino	20.5	11.5		21.1
Tortuosity index			.018	.023
Proximale				
≥ 150°	29.5	13.6		14.8
< 150°	70.5	5.2		6.2
Distale			.9	.038
≥ 150°	42.9	7.8		4.7
< 150°	57.1	7.6		11.8
Tipo di placca			.9	.9
Complicata	25.8	7.8		9.1
Non complicata	74.2	7.7		8.6
Stenosi controlaterale > 80%			.3	.3
Si	10.	13.3		13.3
No	89.9	7.1		8.2

Variabili	Campione	Complicanze	p ^a	Insuccesso	p ^a
	totale %	Neurologiche %		Tecnico %	
Ostruzione controlaterale			.4		.9
Si	6.4	0.0		5.3	
No	93.6	8.2		9.0	
Sintomi preoperatori			.3		.6
Si	22.1	10.6		10.6	
No	77.9	6.9		8.2	
Grado di stenosi			.5		.6
≤ 70%	30.9	8.7		8.7	
75%	18.1	3.7		11.1	
80%	29.2	10.3		5.8	
> 80%	21.8	6.2		10.8	
TAC o RM preoperatoria			.9		.9
Positiva	24.8	8.1		8.1	
Negativa	74.2	7.6		8.9	
Tipo di protezione			.9		...
Concentrica	43.6	6.1		0.0	
Eccentrica	47.6	7.0		0.0	
Tipo di stent			.9		...
Chromo-Cobalt	52.7	7.0		0.0	
Nitinol	38.6	6.1		0.0	
Variabili continue, media (DS)					
Età (anni)	75.5 (6.2)	77.5 (6.7)	.09	79.2 (5.8)	.002
Percentuale di stenosi	78.0 (9.6)	80.0 (10.7)	.9	79.5 (10.5)	.8

BIBLIOGRAFIA

1. Domenig C., Hamand AD., Belfield AK., et al. *Recurrent stenosis and controlateral occlusion: high-risk situations in carotid endarterectomy?* Ann Vasc Surg 2003; 17:622-28.
2. Hobson RW., 2nd, Lal BK., Chakhtoura E., et al. *Carotid artery stenting : analysis of data for 105 patients at high risk.* J Vasc Surg 2003; 37:1234-39.
3. Lin PH., Bush RL., Lubbe DF., et al. *Carotid artery stenting with routine cerebral protection in high risk patients.* Am J Surg 2004;188:644-52.
4. Bettman MA., Katzen BT., Whisnant J., et al. *Carotid stenting and angioplasty: a statement for healthcare professionals from the Councils on Cardiovascular Radiology, Stroke, Cardio-Thoracic and Vascular Surgery, Epidemiology and Prevention, and Clinical Cardiology, American Heart Association.* Stroke 1998; 29:336-38.
5. OhkiT., Marin ML., Lyon RT., et al. *Ex vivo human carotid artery bifurcation stenting: correlation of lesion characteristics with embolic potential.* J Vasc Sug 1998; 27:463-71.
6. Gil-Peralta A., Gonzalez A., Gonzalez-Marcos JR., et al. *Internal carotid artery stenting in patients with symptomatic atheromatous pseudoocclusion.* Cerebrovasc Dis 2004; 17:105-12.
7. Mas JL., Chatellier G., Beyssen B. *Carotid angioplasty and stenting with and without cerebral protection: clinical alert from the Endarterectomy Versus Angioplasty in Patients With Symtomatic Severe Carotid Stenosis (EVA-3S) trials.* Stroke 2004; 35:e18-20.

8. Jordan WD. Jr, Voellinger DC., Doblar DD., Plyushcheva NP., Fisher WS., McDowell HA. *Microemboli detected by transcranial Doppler monitoring in patients during carotid angioplasty versus carotid Endarterectomy.* Cardiovasc Surg 1999; 7:33-38.
9. *Endovascular versus surgical treatment in patients with carotid stenosis in the Carotid and Vertebral Transluminal Angioplasty Study (CAVATAS): a randomized trial.* Lancet 2001; 357:1729-37.
10. Yadav JS. *Carotid stenting in high-risk patients: design and rationale of SAPPHIRE trial.* Cleve Clin J Med 2004; 71:S45-46.
11. Yadav JS., Wholey MH., Kuntz RE., et al. *Protected carotid-artery stenting versus Endarterectomy in high-risk patients.* N Engl J Med 2004; 351:1493-501.
12. Yadav JS. *SAPPHIRE: a prospective, randomized trial of carotid stenting Vs Endarterectomy in high risk patients. Presented at the Transcatheter Cardiovascular Therapeutics 15th Annual Symposium.* 2003; Sep 15-19; Washington, DC.
13. Soma Brahmanandam MD., Eric L. Ding, Michael S. Conte, Michael Belkin. *Clinical results of carotid artery stenting compared with carotid Endarterectomy.* J Vasc Surg 2008 Feb; 47(2):343-9.
14. Beletsky VY., Kelley RE., Fowler M., Phifer T. *Ultrasound densitometric analysis of carotid plaque composition. Pathoanatomic correlation.* Stroke 1996; 27:2173-77.
15. Gray-Weale AC., Graham JC., Burnett JR., Byrne K., Lusby RJ. *Carotid artery atheroma: comparison of preoperative B-mode ultrasound appearance with carotid endarterectomy specimen pathology.* J Cardiovasc Surg. 1988; 29:676-81.

16. Gronholdt M-LM., Nordestgaard BG., Wiebe BM., Wilhjelm JE., Sillesen H. *Echo-lucency of computerized ultrasound images of carotid atherosclerotic plaques are associated with increase levels of triglyceride-rich lipoproteins as well as increased plaque lipidi content.* Circulation 1998; 97:34-40.
17. El-Barghouty NM., Geroulakos G., Nicolaides A., Androulakis A., Bahal V. *Computer assisted carotid plaque characterisation.* Eur J Vasc Endovasc Surg 1995; 9:389-393.
18. Mathiesen EB., Bonna KH., Joakimsen O. *Echolucent plaques are associated with high risk of ischemic cerebrovascular events in carotid stenosis: the Tromso study.* Circulation 2001; 103:2171-75.
19. Gronholdt M-LM., Nordestgaard BG., Schroeder TV., Vorstrup S., Sillesen H. *Ultrasonic echolucent carotid plaques predicit future strokes.* Circulation 2001; 104:68-73.
20. Liapis CD., Kakisis JD., Kostakis AG. *Carotid stenosis: factors affecting symptomatology.* Stroke 2001; 32:2782-86.
21. Tegos TJ., Sabetai MM., Nicolaides AN., Robless P., Kalodiki E., Elatrozy TS. et al. *Correlates of embolic events detected by means of transcranial Doppler in patients with carotid atheroma.* J Vasc Surg 2001; 33:131-8.
22. Ohki T., Marin ML., Lyon RT., Berdejo GL., Soundararajan K., Ohki M. et al. *Ex vivo human carotid artery bifurcation stenting: Correlation of lesion characteristics with embolic potential* J Vasc Surg 1998; 27:463-71.
23. Reiter M., Bucek RA., Effenberger I., Boltuch J., Lang W., Armadi R. et al. *Plaque echolucency is not associated with the risk of stroke in carotid stenting.* Stroke 2006; 37:2378-80.

24. Biasi GM., Froio A., Diethrich EB., Deleo G., Galimberti S., Mingazzini P. et al. *Carotid plaque echolucency increases the risk of stroke in carotid stenting: the imaging in carotid angioplasty and risk of stroke (ICAROS) study*. *Circulation* 2004; 110:756-62.
25. Hammer FD., Lacroix V., Duprez T., Grandin C., Verhelst R., Peeters A. et al. *Cerebral microembolization after protected carotid artery stenting in surgical high-risk patients : results of a 2-year prospective study*. *J Vasc Surg* 2005; 42:847-53.
26. McDonnell CO., Fearn SJ., Baker SR., Goodman MA., Price D., Lawrwn-cw-Brown MMD. *Value of diffusion-weighted MRI during carotid angioplasty and stenting*. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2006; 32:46-50.
27. Faggioli GL., Ferri M., Freyrie A., Gargiulo M., Fratesi F., Rossi C., et al. *Aortic arch anomalies are associated with increased risk of neurological events in carotid stent procedures*. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2007; 33:436-41.