

Dottorato di Ricerca

In Medicina Molecolare

Ciclo XXII

Relazione 2° anno

TITOLO:

**ISPESSIMENTO INTIMO-MEDIALE (IMT) CAROTIDEO E STENOSI
INTRACRANICHE NEL PAZIENTE CORONAROPATICO:
VALUTAZIONE NEUROSONOLOGICA**

Candidato: Dott. Lorenzo Coppo

SEZIONE 1

RISULTATI SCIENTIFICI

INTRODUZIONE

Lo spessore intimo-mediale carotideo (IMT) è un marker di malattia aterosclerotica sempre più utilizzato, anche per definire il rischio futuro di complicanze cerebro e cardiovascolari. Le stenosi intracraniche hanno la stessa patogenesi dell'aterosclerosi coronarica, ma la loro coesistenza è stata raramente riportata.

SCOPO DEL LAVORO

Lo scopo del nostro studio è quello di indagare l'associazione tra la malattia aterosclerotica coronarica, carotidea e intracranica.

MATERIALI E METODI

Sono stati inclusi 162 pazienti consecutivamente sottoposti ad angiografia coronarica e successivamente a studio ecocolordoppler dei tronchi sovraortici (TSA) e transcranico

(TCCD). Non è stato applicato alcun criterio di esclusione per l'arruolamento dei pazienti da sottoporre a valutazione neurosonologica (TSA + TCCD). La malattia delle arterie coronariche è stata definita dalla presenza di stenosi superiori al 50 %.

La misurazione dell'IMT è stata ottenuta a livello dei 10 mm distali delle due carotidi comuni. Il TCCD è stato utilizzato per lo studio del macrocircolo intracranico, attraverso la finestra d'insonazione temporale, e del circolo posteriore tramite quella occipitale. Ai fini di tale studio è stata presa in considerazione solamente la velocità di picco sistolico (PSV) nel tratto M1 dell'arteria cerebrale media, espressa in cm/s.

Sono stati definiti come stenosi inferiori al 50% i quadri ecografici caratterizzati da un PSV compreso tra 155 cm/s e 220 cm/s e come stenosi critiche superiori al 50% quelli in cui il PSV era ≥ 220 cm/s.

RISULTATI

A) IMT e malattia coronarica

I 162 pazienti sono stati divisi in tre gruppi a IMT crescente (<1 mm, Gruppo 1; 1-1,2 mm, Gruppo 2; $\geq 1,2$ mm, Gruppo 3). Si è rilevato che 56 pazienti (34,6%) presentavano IMT bilaterale inferiore a 1 mm, 33 (20,4%) IMT destro e/o sinistro compreso tra 1 e 1,2 mm e 73 (45%) IMT destro e/o sinistro superiore a 1,2 mm. L'IMT è risultato associato all'età ($p < 0,0001$), al sesso maschile ($p = 0,01$), al diabete mellito ($p = 0,019$), all'insufficienza renale ($p = 0,029$), alla terapia con ASA ($p = 0,005$) e con diuretici ($p = 0,047$), ad elevazione dei valori di creatinemia ($p = 0,005$) e alla malattia coronarica trivasale ($p = 0,037$). Si è rilevato, inoltre, che l'età (OR [95% CI] 1,06 [1,02 - 1,11], $p = 0,08$), il diabete mellito (OR [95% CI] 2,33 [1,12-4,85], $p = 0,024$) e la terapia con ASA (OR [95% CI] 2,23 [1,04-4,8], $p = 0,039$) sono predittori indipendenti di IMT $\geq 1,2$ mm.

B) Stenosi intracraniche e malattia coronarica

I pazienti sono stati divisi in due gruppi a seconda della presenza o assenza di stenosi intracraniche. L'esame ecografico ha rilevato 9 stenosi intracraniche (4 $\geq 50\%$ e 5 $< 50\%$) in 9 diversi pazienti, nessuno dei quali presentava in anamnesi precedenti TIA e/o ictus cerebri. In 19 pazienti (11,7%) un'insufficiente finestra d'insonazione temporale non ha permesso il rilevamento del PSV a livello di M1. 134 pazienti (88,3%) non presentavano stenosi intracraniche. I pazienti con stenosi intracraniche $< 50\%$ rappresentavano il 6,3% della popolazione in studio. Tale valore poco si

discosta dai dati presenti in letteratura, secondo cui la prevalenza di stenosi intracraniche in soggetti con ictus acuto e sottoposti ad angiografia cerebrale è stimata tra l'8 e il 10%. Dei 9 pazienti con stenosi intracraniche, 8 (88,9%) presentavano interessamento di 1 o più rami coronarici principali e in particolare 3 (33,3%) mostravano malattia trivasale. Se consideriamo i 99 pazienti (61,1%) che presentavano aterosclerosi significativa all'esame angiografico, di questi, quelli con stenosi intracraniche rappresentano l'8%. Nessuna relazione è stata osservata tra stenosi intracraniche e le caratteristiche demografiche e cliniche già considerate nella valutazione dell'associazione tra IMT e malattia coronarica. Anche i valori di laboratorio e le terapie in atto al momento del ricovero hanno dato lo stesso risultato, fatta eccezione per l'utilizzo dei diuretici ($p=0,028$). Sono stati presi in considerazione anche l'IMT massimo e medio ($p=0,16$ per entrambi), ma anche in questo caso non è stata rilevata una correlazione statisticamente significativa.

DISCUSSIONE

Questo studio ha messo in evidenza che in una popolazione con malattia coronarica i pazienti con IMT patologico rappresentavano la maggioranza (65,4%) e che l'età, il diabete mellito e la terapia con ASA risultavano essere predittori indipendenti di IMT $\geq 1,2$ mm. Lo studio non ha dimostrato un'effettiva significatività nell'associazione tra stenosi intracraniche e malattia coronarica. Ciò suggerisce che la correlazione tra

aterosclerosi coronarica e aterosclerosi carotidea extracranica è più stretta che con quella intracranica. Una limitazione è rappresentata dall'utilizzo del TCCD, metodica importante data la sua non invasività, ma caratterizzata da una sensibilità inferiore all'angiografia soprattutto nella determinazioni delle stenosi <50%. Nonostante l'esiguo numero di pazienti rilevati si è comunque identificata una popolazione a rischio per futura malattia

cerebrovascolare, perciò una valutazione neurosonologica sensibile, non invasiva e poco costosa come l'ecocolordoppler TSA e TCCD in pazienti con malattia coronarica risulta utile e necessaria.

Parte dei risultati preliminari di questo protocollo sono stati utilizzati per via stesura di un lavoro accettato sulla rivista *Atherosclerosis* (vedi paragrafo articoli pubblicati).

La valutazione neurosonologica seriata (TSA e TCCD) per la ricerca sistematica in pazienti coronaropatici di un eventuale interessamento carotideo extracranico ed al macrocircolo intracranico prosegue, con programma di rielaborazione dei dati al raggiungimento dei primi 300 pazienti.

BIBLIOGRAFIA

1. Libby P. Inflammation in atherosclerosis (review). *Nature*. 2002;420:868-874.
2. Steinberg D. Atherogenesis in perspective: Hypercholesterolemia and inflammation as partners in crime. *Nat Med* 2002;8:1211-1217.

3. European Carotid Surgery Trialists Collaborative Group. Risk of stroke in the distribution of an asymptomatic carotid artery. *Lancet* 1995;345:209-212.
4. SPREAD 2007 – Stroke Prevention and Educational Awareness Diffusion. Sintesi e Raccomandazioni Ictus cerebrale: Linee guida italiane.
5. Pignoli P, Tremoli E, Poli A, Oreste P, Paoletti R. Intima plus media thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging. *Circulation* 1986;74:1399-406.
6. O’leary DH, Polak JF, Krommal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson SK. The Cardiovascular Health Study Collaborative research Group: Carotid intima and media thicknees as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. *N. Engl. J. Med.* 1999;340:14-22.

ATTIVITA’ FORMATIVA

- 1) Attività clinica e strumentale presso Clinica Neurologica dell'ASO "Maggiore della Carità". Qualifica: Dirigente Medico di II Livello. Componente dell'equipe dell'unità semintensiva per il trattamento dello stroke ischemico acuto, (Stroke – Unit).

- 2) Divisione Neurologia dell'ASL Biella, ospedale "Degli Infermi di Biella": consulente per attività di neurosonologia (Eco-Color-Doppler TSA e Transcranico).

ALTRE ATTIVITA'

- 1) Progetto di ricerca "Effetto del trattamento con antidepressivo serotoninergico sull'outcome funzionale di pazienti con pregresso stroke". Il progetto è stato impostato nel corso del primo anno di corso di dottorato, al termine del quale erano stati illustrati i risultati dello studio pilota ed il disegno dello studio da realizzare negli anni successivi. Tale sperimentazione si propone in primo luogo di valutare gli effetti del trattamento prolungato con un antidepressivo serotoninergico (escitalopram) sugli esiti funzionali (deficit neurologico conseguente allo stroke). L'obiettivo secondario è indagare la possibile relazione tra i livelli plasmatici di BDNF e i risultati funzionali sui pazienti,

così validando l'utilizzo del dosaggio plasmatico di BDNF quale marker biologico dei processi rigenerativi noti come "plasticità neuronale". Il protocollo è stato presentato al Comitato Etico dell'ospedale ASO "Maggiore della Carità" di Novara, ottenendo approvazione in data 25 gennaio 2008. Nei mesi successivi è stato effettuato dosaggio plasmatico BDNF in soggetti sani e in pazienti con stroke (Laboratorio Immunologia, Università Piemonte Orientale "A. Avogadro"; Dir. Prof. U. Dianzani). A fine settembre 2008 è stato siglato accordo tra Università del Piemonte Orientale e Lundbeck, che rende disponibili i kit di farmaco necessari ad iniziare la sperimentazione. Al momento sono stati inclusi i primi 10 pazienti, per i quali non è stata completata la valutazione (essa, infatti, prevede un secondo dosaggio di bdnf al termine del programma di riabilitazione fisica). Le stime del ritmo di inclusione, elaborate sulla base dell'attuale ritmo di arruolamento, suggeriscono che la conclusione della fase preliminare dello studio potrà avvenire entro la fine del 2010, con l'arruolamento del cinquantesimo paziente.

- 2) Valutazione ecografica transcranica: è stata avviata collaborazione con il Biolab del Dipartimento di Elettronica del Politecnico di Torino (Prof. Knaflitz M., Ing. F. Molinari) che prevede lo studio ecografico e neuroradiologico (Istituto di Radiologia, Università del Piemonte Orientale; Prof. A. Carriero e Dr. A. Stecco) delle strutture mesencefaliche e della regione encefalica dei nuclei della base in pazienti affetti da malattia extrapiramidale (malattia di

Parkinson e parkinsonismi) ed in controlli sani. Il razionale di questa sperimentazione è rappresentato dalla necessità di validare uno strumento di indagine diagnostica nelle fasi preliminari della malattie extrapiramidali, poiché, attualmente, la diagnosi di tali patologie è principalmente clinica ed è attendibile soltanto in fase avanzata. Non è altresì disponibile un “marker” diagnostico strumentale che permetta l’individuazione di soggetti a rischio. Alcuni lavori in letteratura avrebbero invece dimostrato che con l’ecografia parenchimale sarebbe invece possibile evidenziare in fase molto precoce aree ad iniziale degenerazione. Il parenchima encefalico sede di degenerazione presenta infatti un’aspetto ecografico differente, testimoniando una cosiddetta “vulnerabilità”, già in fase clinicamente asintomatica.

SEZIONE 2:

CORSI FREQUENTATI (per ciascun anno del corso)

I anno

- Corso di Inglese (Prof . C. Irving-Bell)
- Corso di Statistica (Prof. Magnani)

II anno

- Seminario “Immunologia della psoriasi” - Prof. Giampiero Girolomoni (Clinica Dermatologica, Università di Verona).
- Seminario “Sistema degli endocannabinoidi: nuovo target terapeutico per l’obesità e le sue complicanze cardio-metaboliche”- Prof. U. Pagotto, (Endocrinologia, Università di Bologna).
- Seminario “The mechanisms of cell infection with hepatitis C virus - novel potential targets for therapeutic interventions” - Prof.ssa Agata Budkowska (Institut Pasteur, Unité Hépacivirus, Paris).

III anno

Seminario “Ruolo dei polimorfismi dei geni della pigmentazione nell’induzione di mutazioni somatiche nei melanomi”. Prof. ssa G. Bianchi Scarrà, Università di Genova.

Seminario “The use of cytomegalovirus as a novel vaccine vector for Simian Immunodeficiency Virus”. Prof. J. A. Nelson. Oregon Health and Science University

Seminario “Role of Raf in tumorigenesis”. Prof. M. Baccharini’ Department of Microbiology and Immunology University of Vienna.

Seminario “Il lupus eritematoso cutaneo: quadro clinico ed immunopatologico”. Prof. E. Berti, Università degli Studi di Milano – Bicocca.

CONGRESSI FREQUENTATI

- 1) 13 Meeting of the European Society of Neurosonology and Cerebral Hemodynamics, 10 -13 maggio 2008, Genova.
- 2) First International Sonothrombolysis Conference, Mannheim/Heidelberg, July 4-5, 2008.
- 3) 14 Meeting of the European Society of Neurosonology and Cerebral Hemodynamics, 10 -23 - 25 maggio 2009, Riga.

COMUNICAZIONI A CONGRESSI

A) Comunicazioni presentate personalmente (orali o poster)

1) Correlatore Tesi di Specializzazione: Valutazione del Ruolo del TCCS nello Studio del Circolo

Arterioso Intracranico dei Pazienti con Sospetto Ictus Ischemico. Correlazione con Reperti MRA.

Scuola di Specializzazione in Radiodiagnostica di Novara (Direttore, Prof. A. Carriero).

Candidato: Dr. S. Pollice. Novembre 2007.

*2) Sessione Malattie Cerebrovascolari. **Comunicazione orale** “Righth-to-left shunt and transient*

global amnesia: a transcranial echo-color-doppler study and clinical aspect”. XLVII Congresso

Nazionale SNO, 14-17 novembre 2007.

3) Corso Nazionale SINV “Ictus cerebrale acuto: stenosi intracraniche, Dissecazioni carotidee,

*Trombosi Venose Cerebrali”, Reggio Emilia, 5-6 novembre 2007. **Relatore e tutor** esercitazioni*

pratiche.

4) Laboratoire Ondes et Acoustique Ecole Supérieure de Physique et de Chimie Industrielles de

la Ville de Paris Université Denis DIDEROT (PARIS 7) Unité Mixte de Recherche CNRS - UMR

***Relazione ad invito** : “Doppler Transcranien et sonothrombolyse”. Nel calendario dei*

Sèminaires du Laboratoire Ondes et Acoustique. December 6, 2007, Paris France.

5) Corso Nazionale SINV , Reggio Emilia, “Eco-color-doppler TSA,

Ecocolor doppler transcranico,

Ecocardiogramma Transtoracico e Transesofageo". Reggio Emilia, 28-29 gennaio 2008. **Relatore**

e tutor esercitazioni pratiche.

6) III Corso di aggiornamento nazionale ECO-COLOR-DOPPLER TRANSCRANICO

"The

Neurosonology of the intracerebral vessels and parenchima", 7-8 aprile 2008, San

Benedetto del

Tronto: **relatore e tutor**.

7) Corso Teorico – Pratico di gestione dei pazienti in Chirurgia Vascolare. III

Edizione (9 maggio

2008), Novara. **Relazione** su: "La patologia carotidea: fisiopatologia e clinica";

"Indicazioni

terapeutiche mediche".

8) IV Corso di aggiornamento nazionale ECO-COLOR-DOPPLER TRANSCRANICO

"The

Neurosonology of the intracerebral vessels and parenchima", 9-10 giugno 2008, San

Benedetto del

Tronto: **relatore e tutor**.

9) V Corso di aggiornamento nazionale ECO-COLOR-DOPPLER TRANSCRANICO

"The

Neurosonology of the intracerebral vessels and parenchima", 22-23 settembre 2008,

San Benedetto

*del Tronto: **relatore e tutor.***

*10) Corso Residenziale di Neuroradiologia Diagnostica e Interventistica. Sede di riferimento Societa' SIRM di Novara. Novara, 16 – 17 – 18 – 19 – 20 febbraio 2009: **relatore e tutor.***

*11) Stage formativo “Ecocolordoppler – Ecografia con mdc”, Novara 4-6 maggio 2009: **relatore e tutor.***

*12) Stage formativo “Ecocolordoppler – Ecografia con mdc”, Novara 6 – 7 giugno 2009: **relatore e tutor.***

*13) Congresso “Forame Ovale (PFO) Pervio. Quando sospettarlo, come indagarlo, perché chiuderlo”. Ordine dei Medici della provincia di Trapani, 8 giugno 2009, Trapani: **relazione ad invito.***

*14) VI Corso di aggiornamento nazionale ECO-COLOR-DOPPLER TRANSCRANICO “The Neurosonology of the intracerebral vessels and parenchima”, 15 – 16 giugno 2009 , San Benedetto del Tronto: **relatore e tutor.***

*15) VII Corso di aggiornamento nazionale ECO-COLOR-DOPPLER TRANSCRANICO “The Neurosonology of the intracerebral vessels and parenchima”, 22-23 settembre 2009, San Benedetto del Tronto: **relatore e tutor.***

B) Altre comunicazioni

1) **Coppo L**, Pollice S, Savio K, Bolamperti L, Ravagnani M, Reggiani M, Carriero A, Monaco F.

Intracranial Stenoses: Comparison between Transcranial Color-Coded Sonography and MR

Angiography. Cerebrovascular diseases. 2008. 25 (suppl 1): 1-68.

2) N. Volpe, D. Volpe, S. Pollice, **L. Coppo**, A. Carriero. Eco-Color-Doppler

Transcranico:

Anatomia, Indicazioni Tecniche E Semeiotica. Congresso Nazionale di Radiologia – S.I.R.M.,

2008.

3) K. Savio, **L. Coppo**, L. Bolamperti, M. Ravagnani, M. Reggiani, R. Pettinaroli, F.

Monaco.

Prevalence of patent foramen ovale in stroke patients with less than 60 years of age.

Atti

Congresso Europeo di Neurologia-ENF, Nizza luglio 2008.

4) K. Savio, **L. Coppo**, L. Bolamperti, M. Ravagnani, F. Monaco. Evaluation of

intracranial stenosis

Transcranial Color-Coded Sonography and MR Angiography. Neurological Sciences,

2008

Supplement. Atti del XXXIX Congresso Nazionale SIN. Napoli, 18 – 22 ottobre 2008.

ARTICOLI SCIENTIFICI PUBBLICATI NEL CORSO DEL DOTTORATO (elenco completo):

• Malferrari G, Bertolino C, Casoni F, Zini A, Sarra VM, Sanguigni S, Pratesi M, Lochner P,

Coppo L, Brusa G, Guidetti D, Cavuto S, Marcello N for the Eligible Group and SINV

Group. The Eligible Study: Ultrasound Assessment in Acute Ischemic Stroke within 3 Hours. **Cerebrovasc Dis** 2007;24(5):469-76.

- De Luca G, Santagostino M, Secco GG, Cassetti E, Giulini L, Franchi E, **Coppo L**, Iorio S, Venegoni L, Rondano E, Dell’Era G, Rizzo C, Pergolini P, Rondano E, F. Monaco, Marino P. Mean platelet volume and the extent of coronary artery disease: Results from a large prospective study. **Atherosclerosis**, 2009 Sep; 206(1):292-7.

• Malferrari G, Sanguigni S, Accorsi F, Bertolino C, Casoni F, **Coppo L**, de Campora P,

Lochner P. Manuale “ECO COLOR DOPPLER TRANSCRANICO – Testo/Atlante per la

formazione del in Neurosonologia. Mattioli 1885 Editore, Parma, dicembre 2006.

- Coautore Capitolo 9, “Patologie Cardioemboliche”.

Autore Capitolo 10, “Sonotrombolisi: prospettive terapeutiche dell’utilizzo degli ultrasuoni

nello stroke ischemico”.