

---

# **FISIOPATOLOGIA E CLINICA DELL'ATEROSCLEROSI:la placca**

---

# ATEROSCLEROSI

---

E' una **malattia focale** dello strato interno (tonaca intima) delle arterie di medio e grande calibro

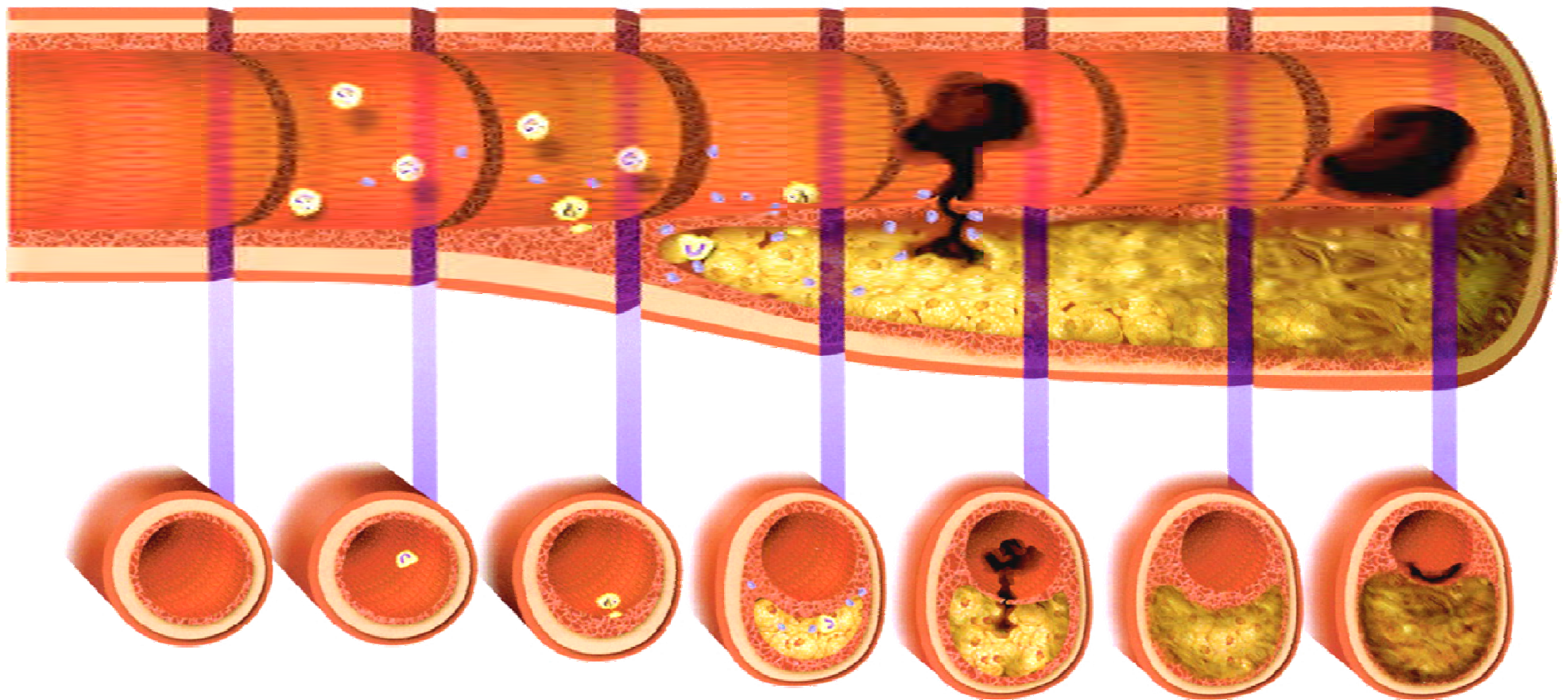
Può essere intesa come una malattia infiammatorio/fibrotica della parete interna arteriosa

La lesione elementare dell'aterosclerosi (capace di corrispettivo clinico) è **l'ateroma o placca**, cioè una deposizione rilevata, focale, fibro-adiposa della parete arteriosa

L'ateroma è costituito da un centro **core**) lipidico (prevalentemente colesterolo) circondato da un **cappuccio fibroso** (cellule muscolari lisce, collagene, matrice extracellulare)

Lo sviluppo dell'aterosclerosi è aggravato dai fattori di rischio (fumo, ipertensione, dislipidemia, diabete, ecc)

# Processo infiammatorio



arteria normale

attivazione endoteliale

progressione

complicanze

strie lipidiche

ateroma intramurale maturo

rottura cappa fibrosa

placca fibrosa/ calcifica

erosione endoteliale

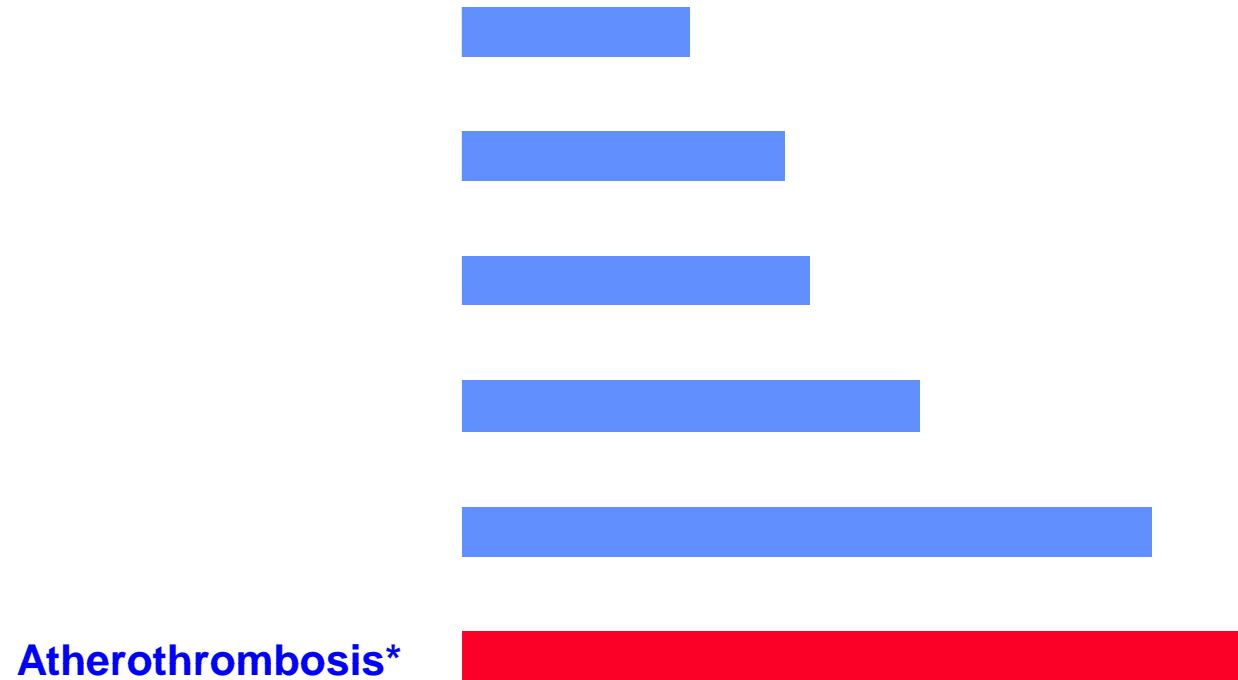
**RIMODELLAMENTO**

**TROMBOSI**

**STENOSI**

**TROMBOSI**

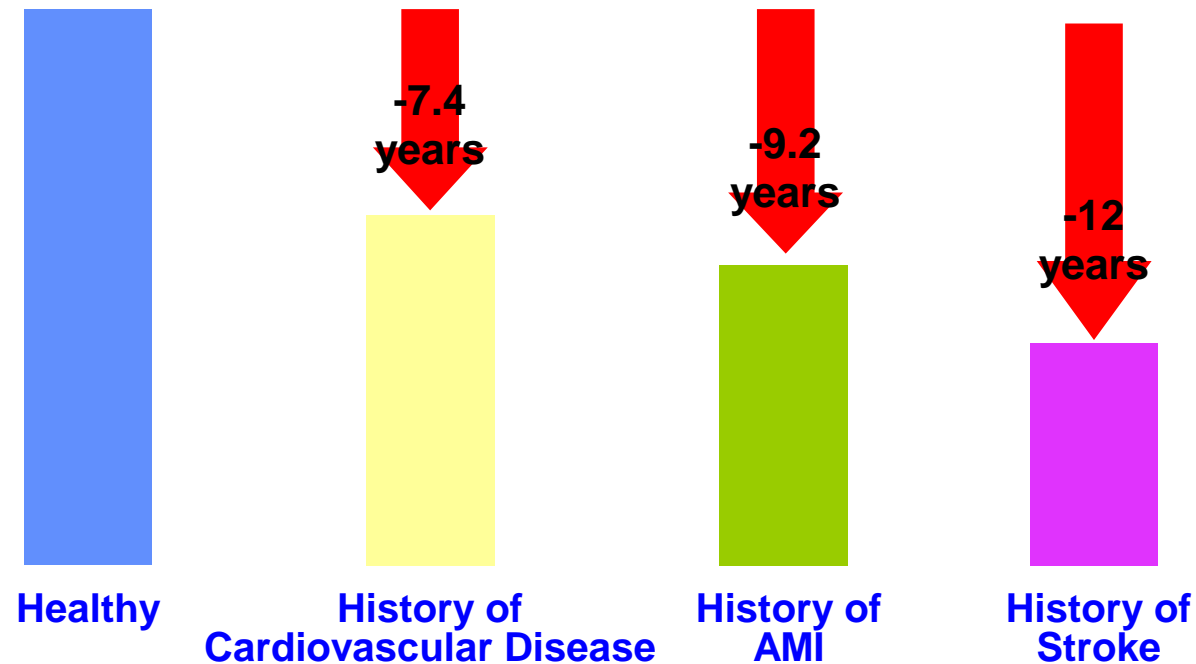
# Atherothrombosis\* is the Leading Cause of Death Worldwide<sup>1</sup>



# Atherothrombosis Significantly Shortens Life

***Atherothrombosis reduces life expectancy by around 8-12 years in patients aged over 60 years<sup>1</sup>***

Average Remaining Life Expectancy at Age 60 (Men)



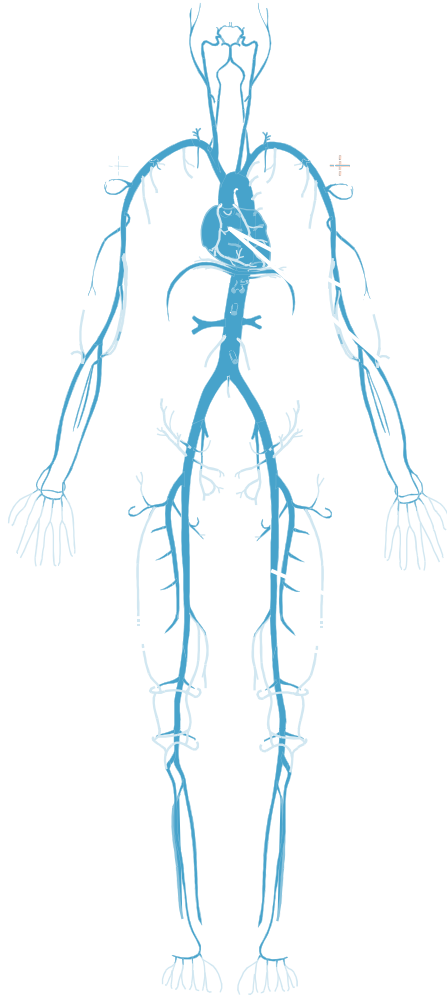
# EPIDEMIOLOGIA DELL'ATEROSCLEROSI

(Fonte: Relazione sullo Stato Sanitario del Paese 2000)

---

- ✓ Il numero di decessi per malattie cardiovascolari è in discesa negli ultimi anni
  - ✓ Il numero di eventi cardiovascolari non fatali è in aumento
  - ✓ Ciò è spiegabile con una insoddisfacente campagna sanitaria di prevenzione primaria
-

# Clinical Manifestations of Atherothrombosis



## **Cerebral**

**Ischemic stroke**

**Transient ischemic attack**

## **Cardiac**

**Myocardial infarction**

**Angina pectoris (stable, unstable)**

## **Peripheral Arterial Disease**

**Critical limb ischemia, claudication**

---

# **FISIOPATOLOGIA E CLINICA DELL'ATEROSCLEROSI**

---



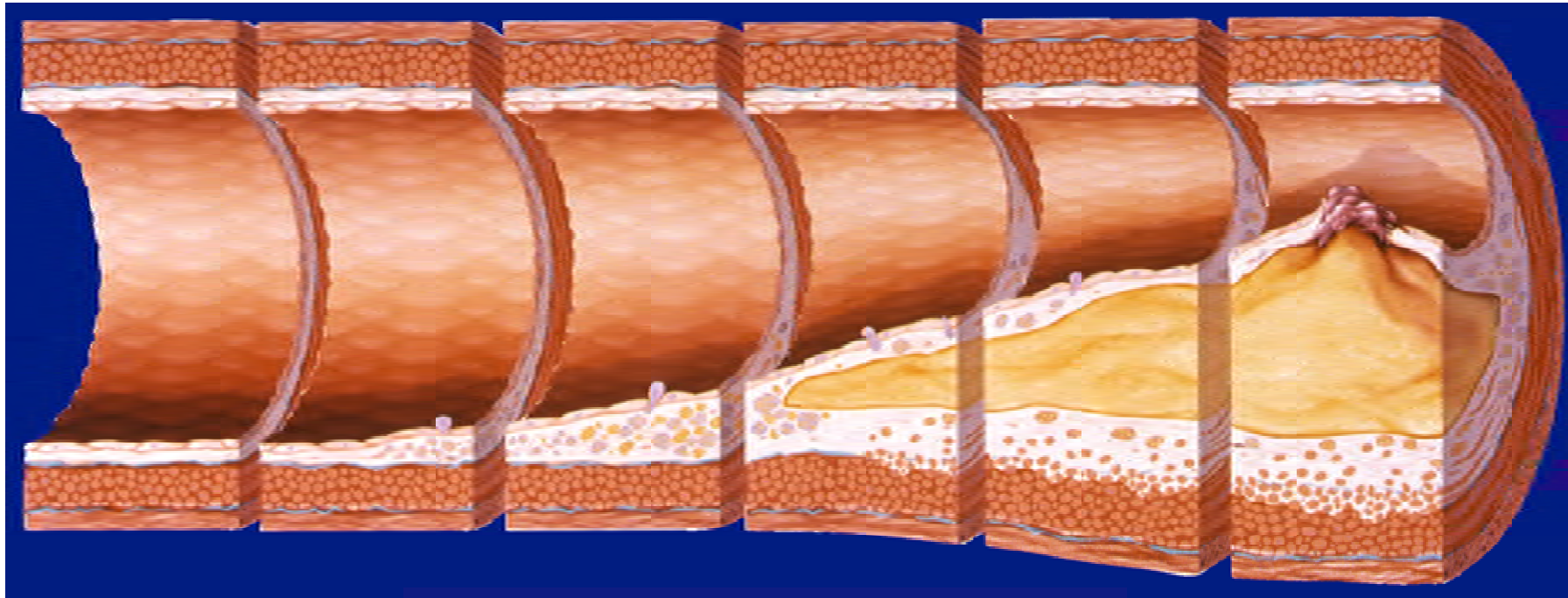
# Sviluppo dell'aterosclerosi

Cellule  
Schiumose

Strie  
Lipidiche

Lesione  
Intermedia

Lesione/rottura  
complicata



**Disfunzione  
endoteliale**

**Prima decade**

**Dalla terza decade**

**Dalla quarta decade**

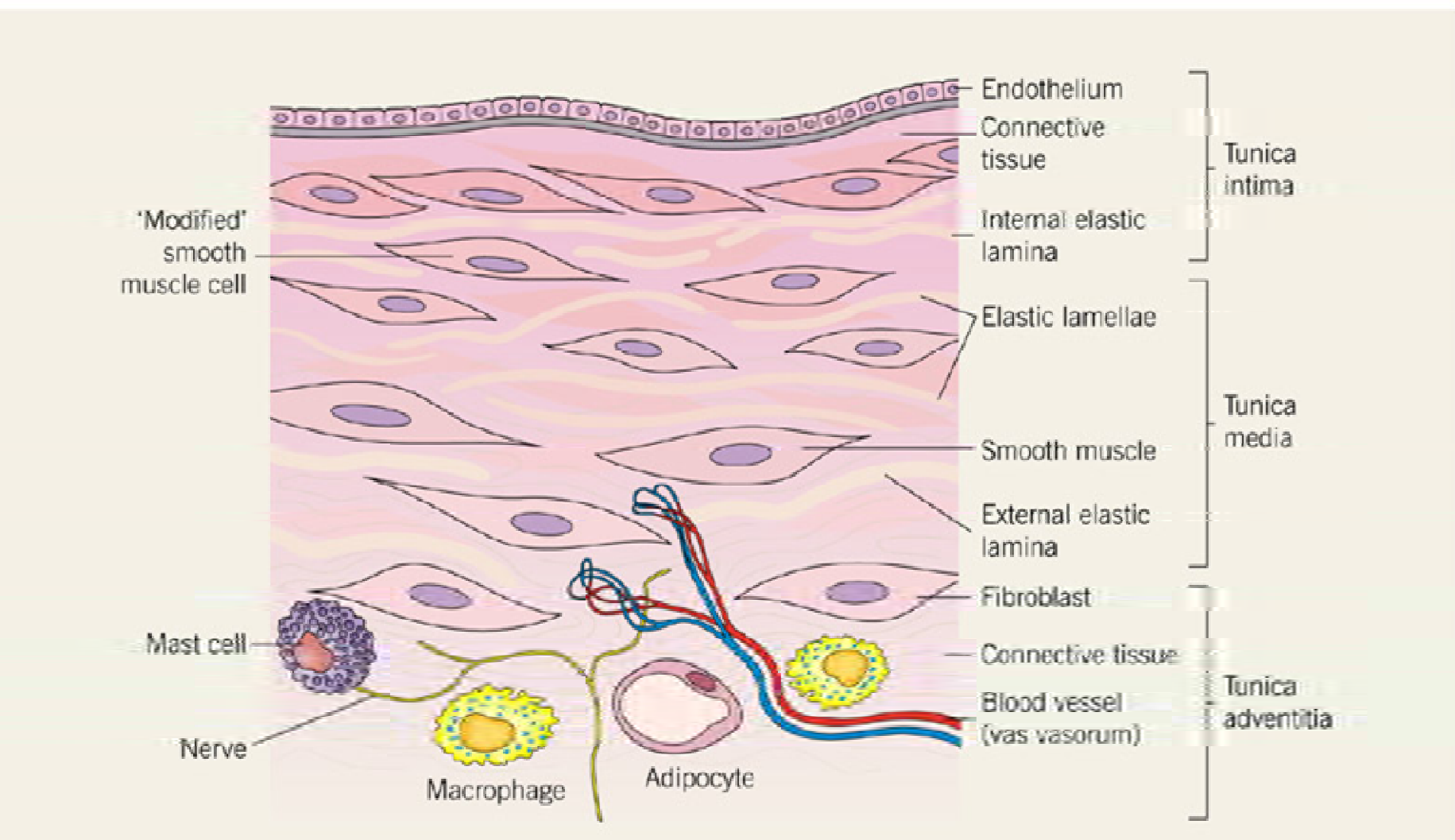
Crescita dovuta principalmente all'accumulo di lipidi

Muscolo liscio  
e collagene

Trombosi,  
ematoma

# STRUTTURA DI UNA NORMALE PARETE VASALE

HISTOLOGIC ORGANIZATION OF THE NORMAL ARTERY WALL



## **PATOGENESI DELL'ATEROSCLEROSI: La formazione della stria lipidica**

---

Rappresenta la prima alterazione della parete vasale nello sviluppo dell'aterosclerosi, ed è presente fin dalle prime decadi di vita. Si forma attraverso le seguenti tappe:

**Penetrazione di LDL nella tonaca intima della parete vasale**

**Ossidazione e condensazione delle LDL (ox-LDL e AGEs)**

**Stimolazione delle cellule endoteliali e muscolari a produrre citochine pro-infiammatorie che richiamano leucociti e monociti attraverso molecole d'adesione (VCAM-1)**

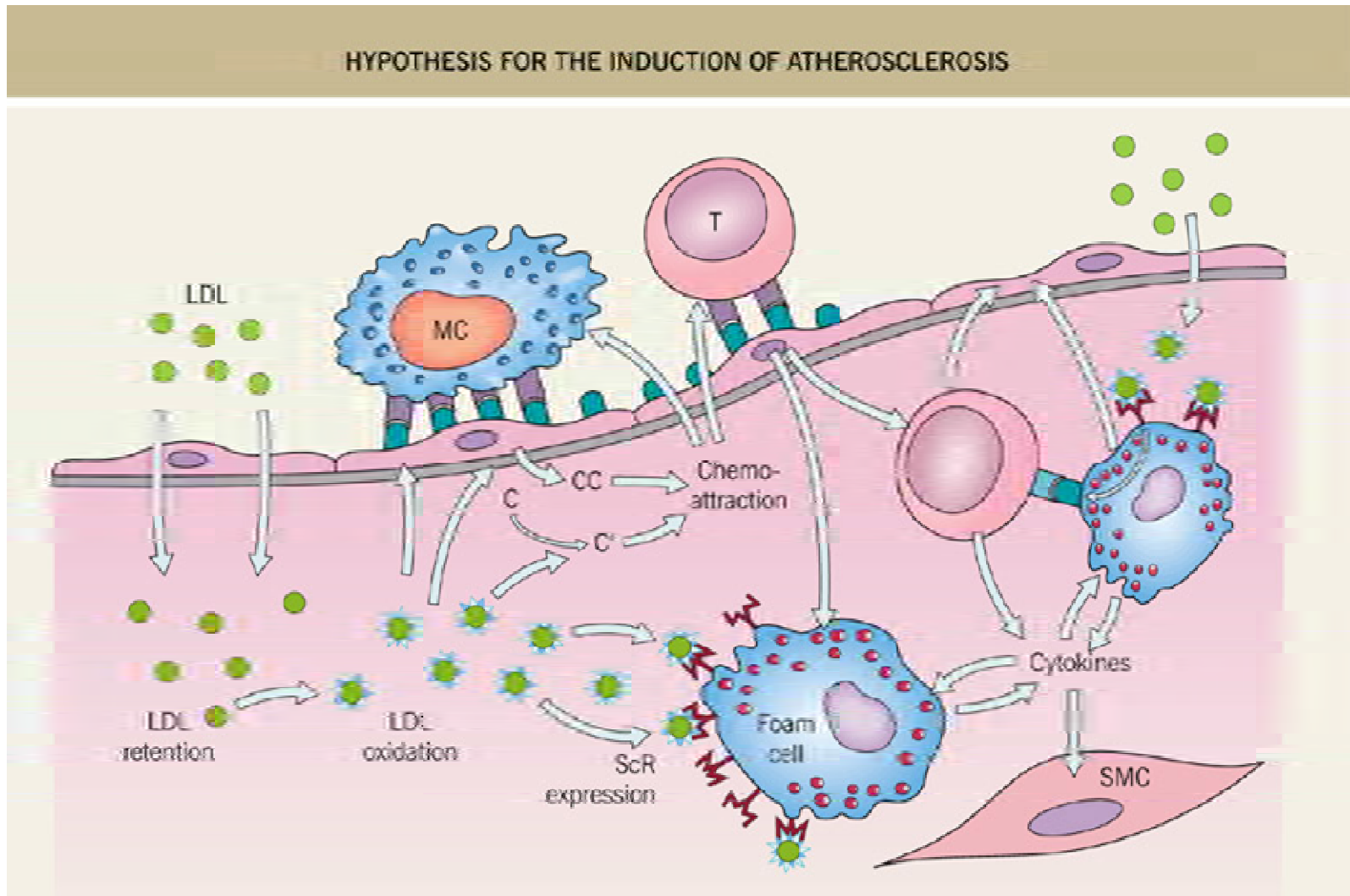
**Penetrazione delle cellule mononucleate nell'intima richiamate da fattori chemiotattici (MCP-1)**

**Trasformazione dei macrofagi in cellule schiumose per azione dell'MCS-F (perdita dell'autoregolazione)**

**Formazione della stria lipidica**

---

# PATOGENESI DELL'ATEROSCLEROSI



# PATOGENESI DELL'ATEROSCLEROSI: dalla stria lipidica alla placca stabile

---

Se lo stimolo persiste la stria lipidica progredisce verso forme aterosclerotiche più complicate, *la **placca fibro-lipidica***

La trasformazione in placca è dovuta alla migrazione di cellule muscolari lisce che secernono matrice extracellulare e formano un cappuccio fibroso che separa il cuore lipidico dal lume vasale (PDGF, bFGF)

IL-1 e TNF-

Probabilmente stimoli meccanici (stress di parete) determinano la secrezione da parte dei macrofagi e delle piastrine di sostanza che stimolano la crescita delle cellule muscolari lisce

La placca, a differenza della stria, protude nel lume vasale determinando un ostacolo al flusso ematico

---

## **PATOGENESI DELL'ATEROSCLEROSI: dalla placca stabile alla placca instabile**

---

**La instabilizzazione della placca è dovuta alla formazione di un trombo intraluminale**

**Tale trombosi si sviluppa in presenza di una lesione o fissurazione della placca con conseguente esposizione intravasale di materiale protrombotico ed attivazione piastrinica**

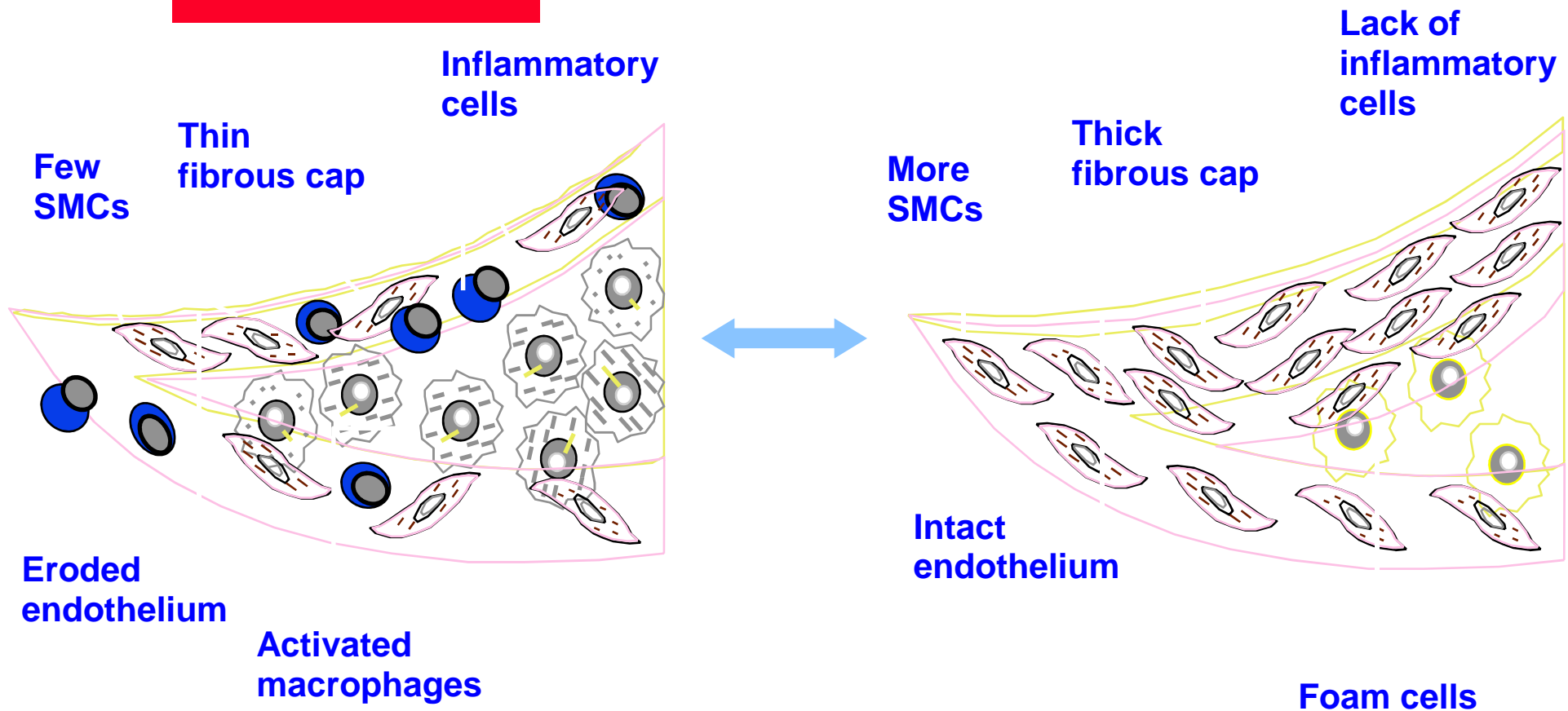
**La lesione della placca è probabilmente dovuta ad una degradazione del cappuccio fibroso per rilascio di enzimi proteolitici (metalloproteinasasi) da parte dei macrofagi attivati**

---

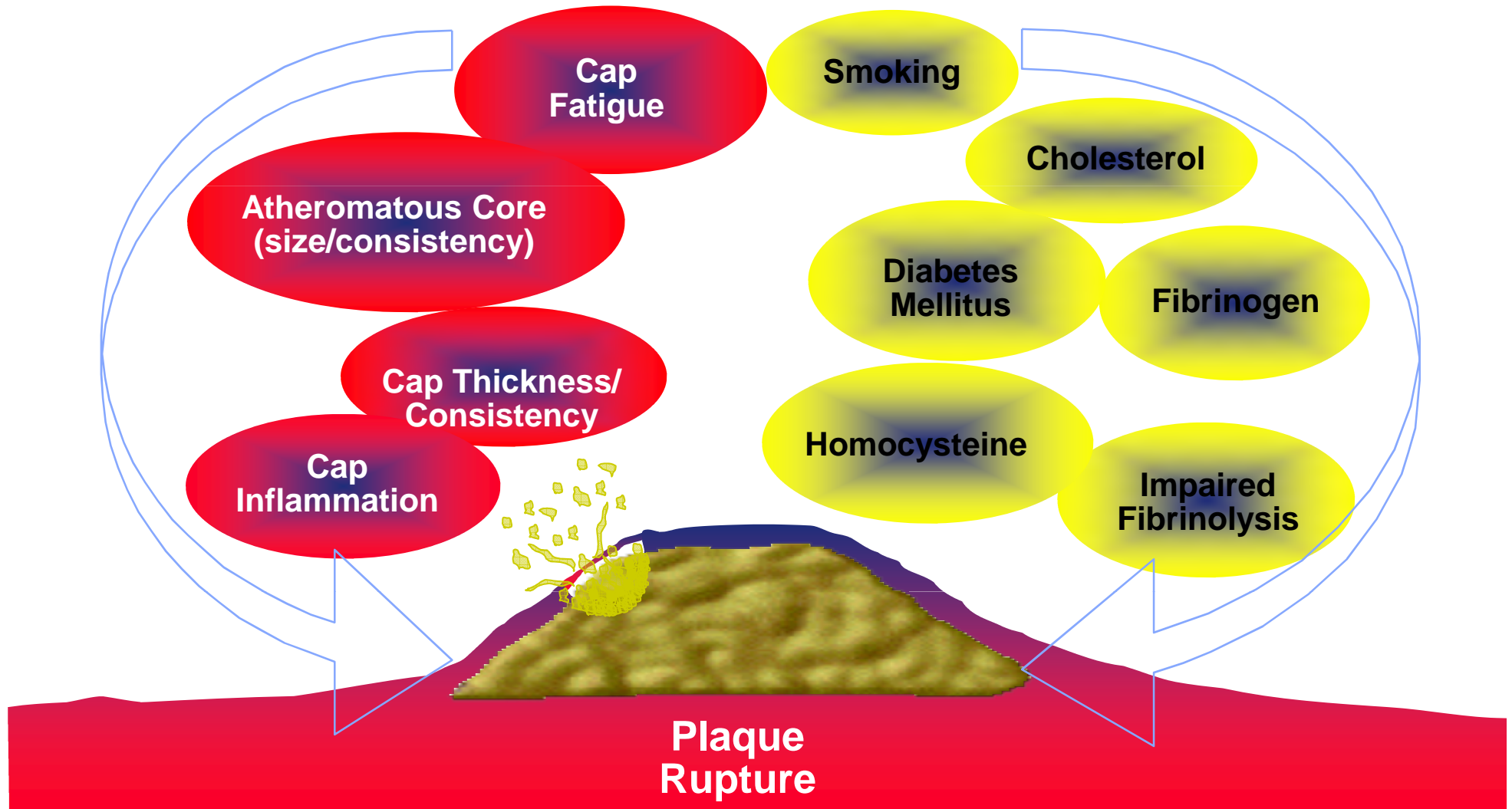
# CARATTERISTICHE DELLA PLACCA STABILE ED INSTABILE

**.Unstable**

**Stable**

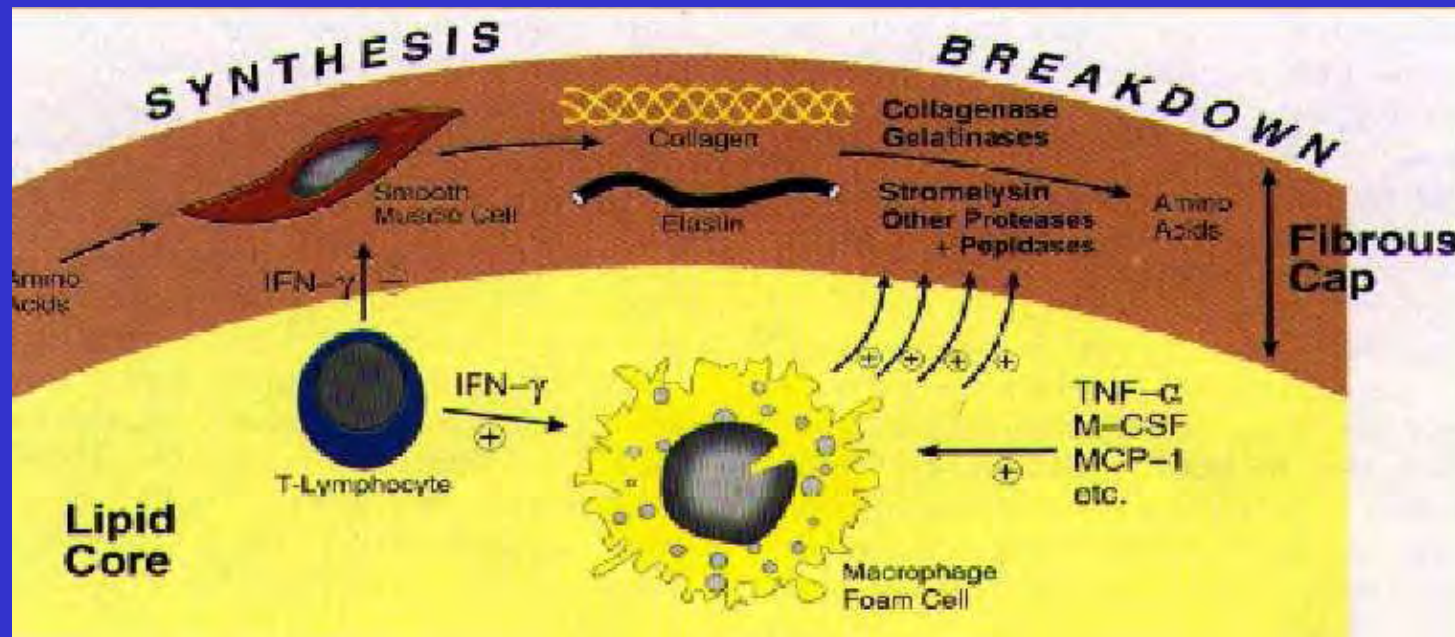


# Risk Factors for Plaque Rupture



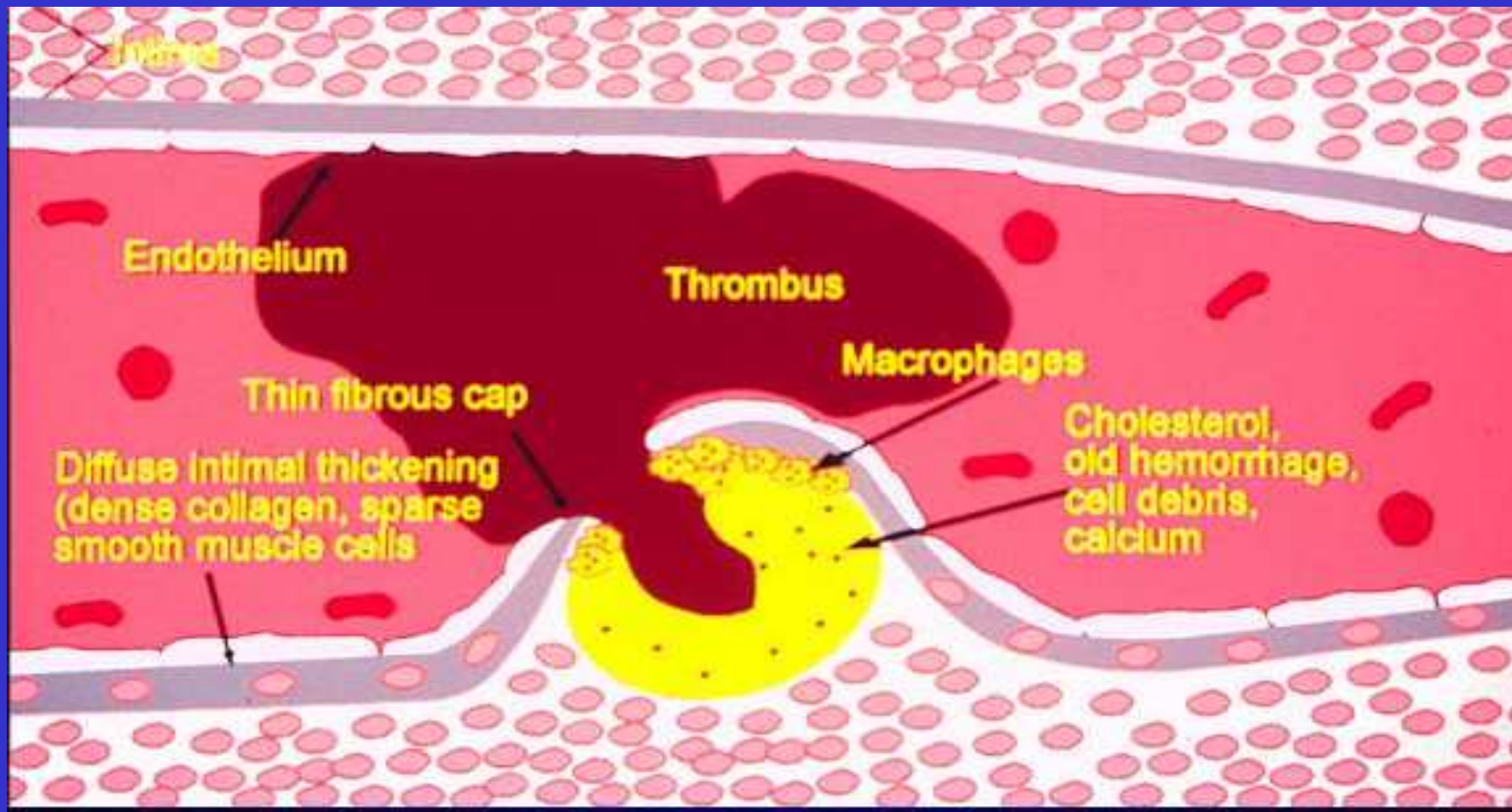


# Ruolo delle Metalloproteasi

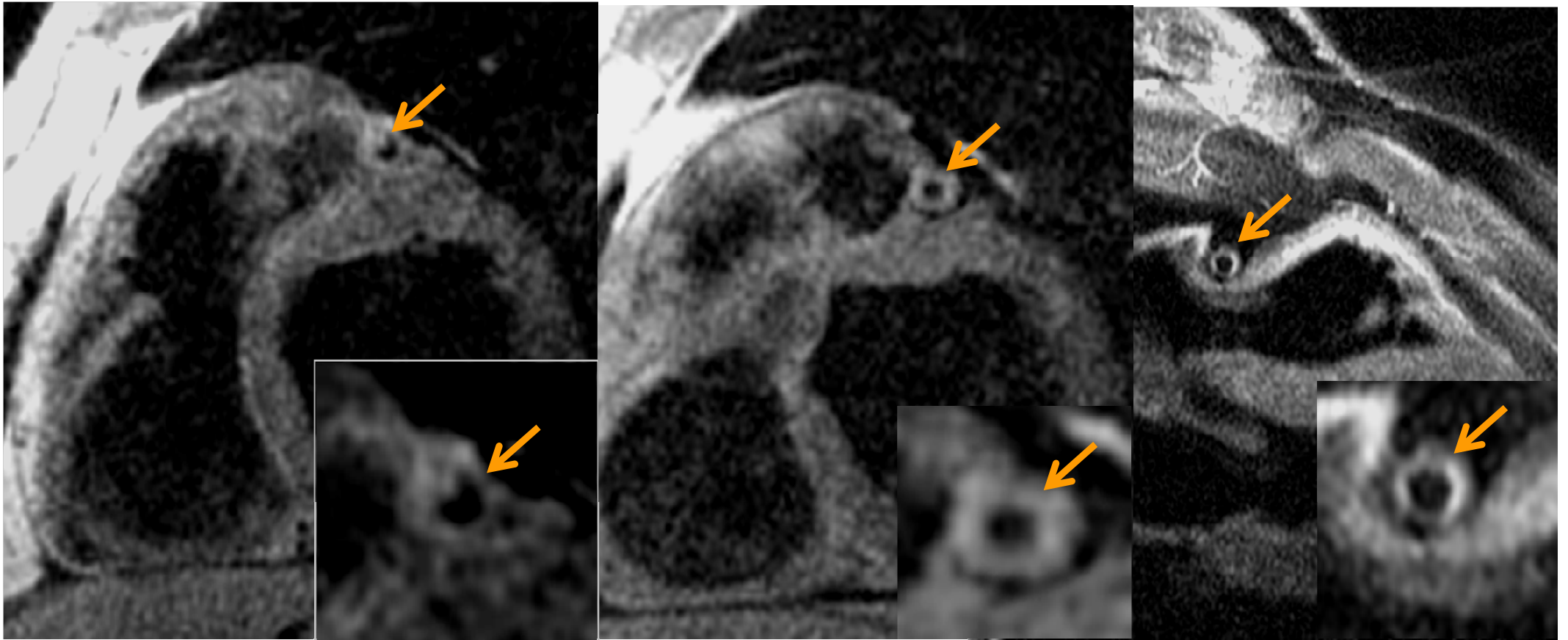


**Galis ZS, Sukhova GK, Lark MW, Libby P.**  
**Increased expression of matrix metalloproteinases and matrix degrading activity in vulnerable regions of human atherosclerotic plaques.**  
**J Clin Invest. 1994**

# La Placca Complicata: Placca Erosa e/o Fissurata



# Black-Blood Coronary Plaque MR



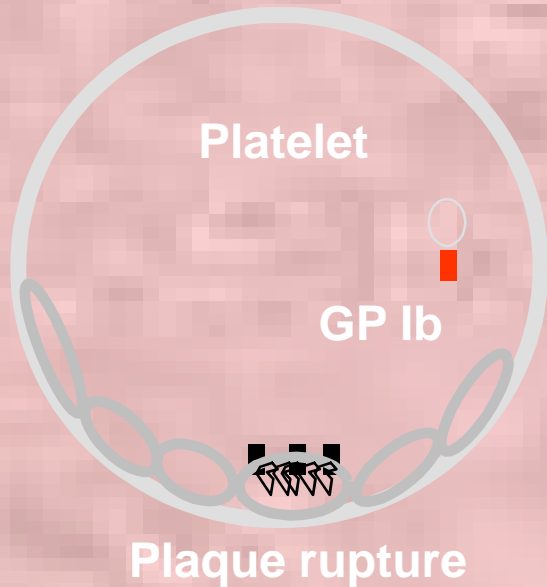
**Eccentric (“lipid-rich”)**

**Concentric (“fibrotic”)**

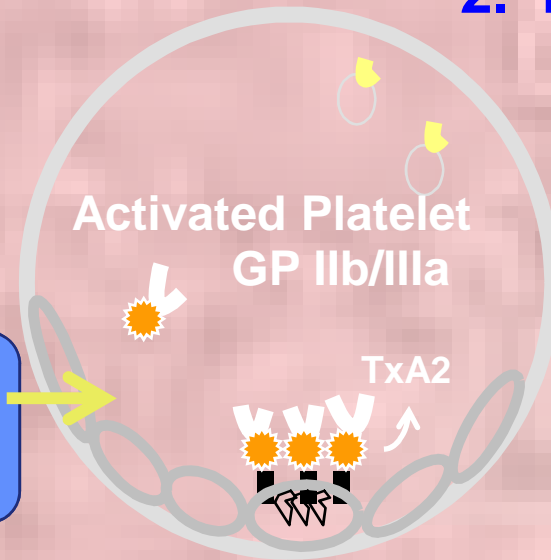
**Ectatic (“remodeled”)**

# Platelets Role in Thrombosis

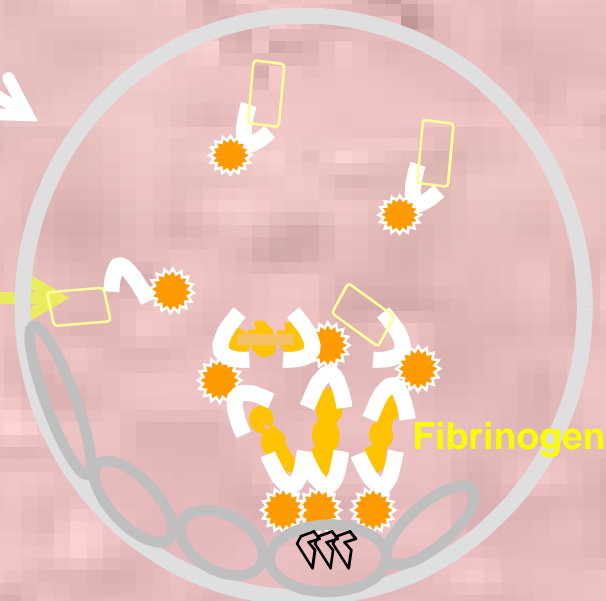
## 1. Platelet Adhesion



## 2. Platelet Activation



## 3. Platelet Aggregation



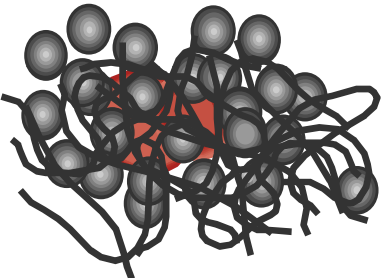
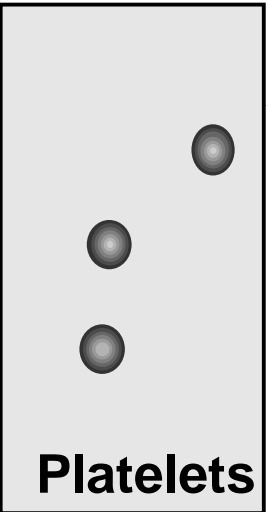
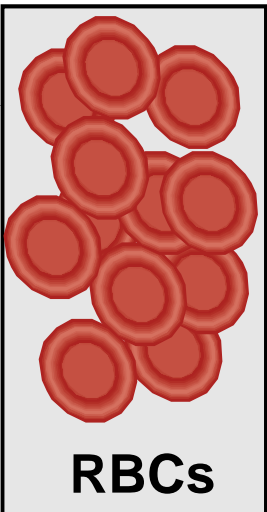
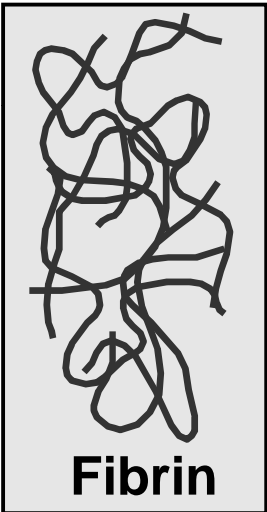
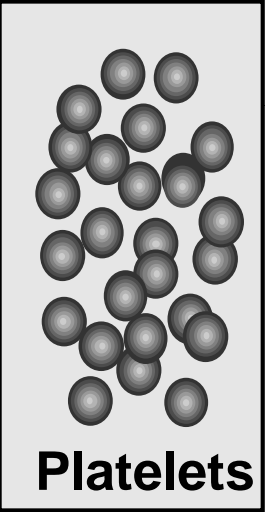
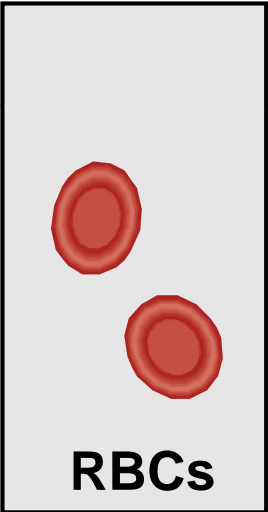
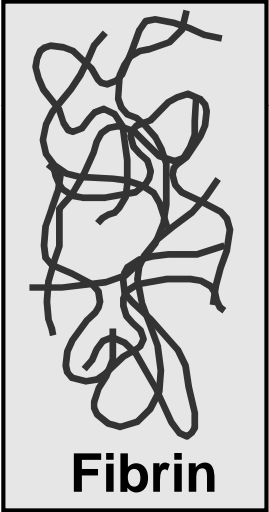
**ASA,  
Clopidogrel/Ticlopidine**

**GP IIb/IIIa Inhibitors**

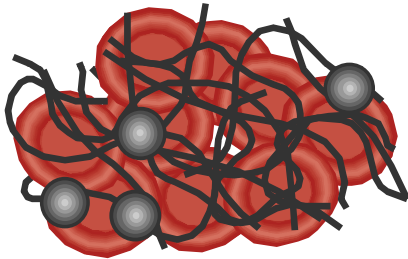
ASA, acetylsalicylic acid.  
Cannon and Braunwald, *Heart Disease*. 2001.

# Platelets: Role in Thrombosis

## High Flow Slow Flow



**Thrombus**

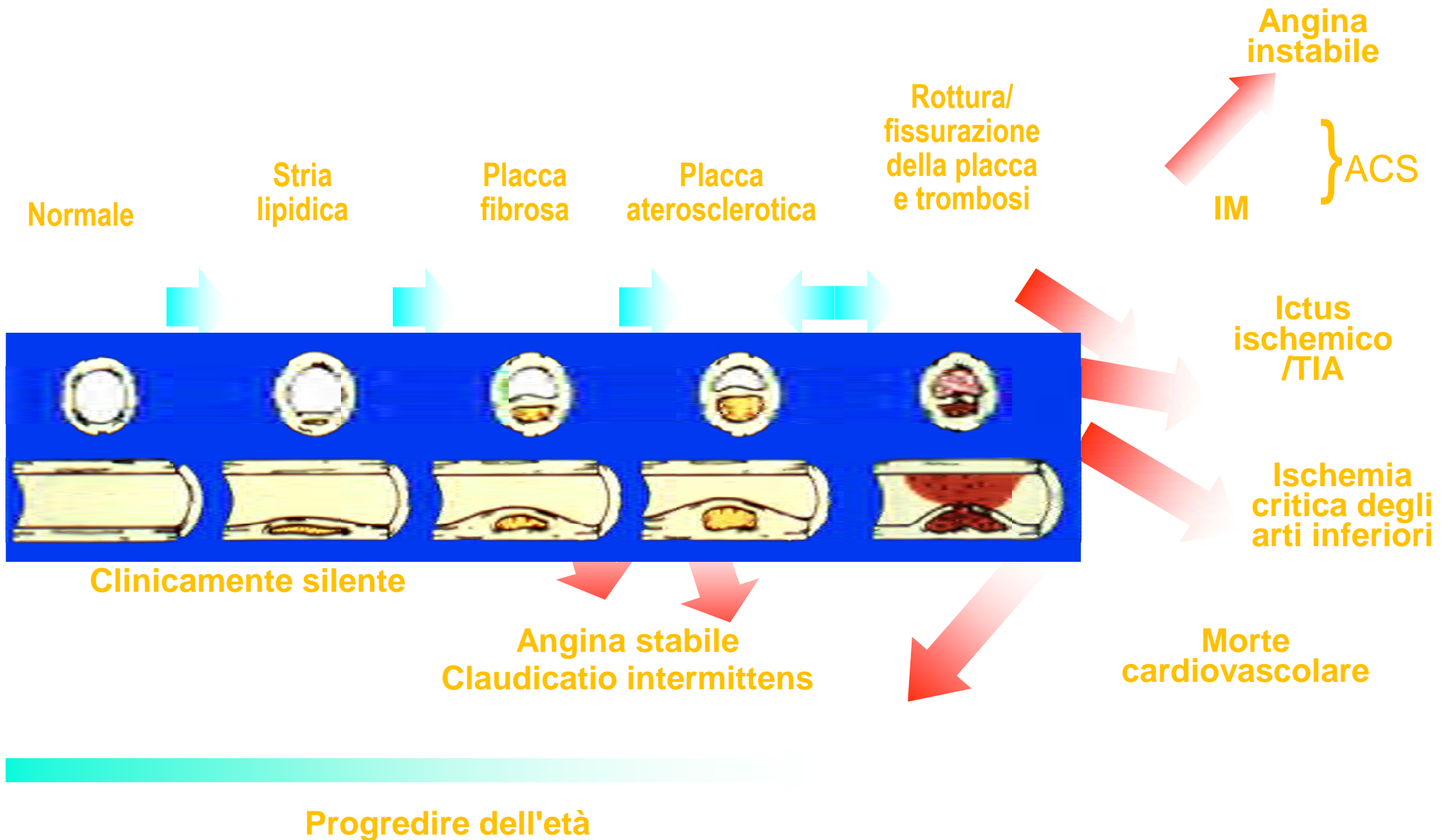


**Thrombus**

# FISIOPATOLOGIA DELL'ATEROSCLEROSI

LESIONE	EQUIVALENTE CLINICO	MECCANISMO
1. STRIA LIPIDICA	nessuno	
2. PLACCA stabile	angina da sforzo, ischemia silente	stenosi vasale, riduzione del flusso miocardico
3. PLACCA instabile	angina instabile, infarto, ictus, morte improvvisa	trombosi, occlusione completa del vaso

# ATEROSCLEROSI: UN PROCESSO GENERALIZZATO E PROGRESSIVO



# DISFUNZIONE ENDOTELIALE E ATEROSCLEROSI

Nell'aterosclerosi il funzionamento dell'endotelio è anormale, a causa di uno sbilanciamento tra sostanze vasocostrittrici (**endotelina**) e vasodilatanti (**ossido nitrico**) a favore delle prime

Le coronarie aterosclerotiche rispondono in maniera paradossa, cioè contraendosi, agli stimoli vasodilatatori (come l'acetilcolina)

La disfunzione endoteliale gioca un ruolo rilevante nella patogenesi dell'aterosclerosi e costituisce un fattore di rischio per lo sviluppo di eventi ischemici

La disfunzione endoteliale si osserva in una serie di patologie e condizioni associate ad un aumento del rischio cardiovascolare



# Caratteristiche dell'endotelio in un soggetto adulto

- **Superficie:** 400 m<sup>2</sup> (letto capillare)
- **Peso:** 1,5 Kg
- **Numero di cellule:** 1 200 000 000
- **Sostanze prodotte:** EDCFs: Endotelina, TxA<sub>2</sub>  
EDRFs: NO, PGI<sub>2</sub>

## **The endothelium - The body's largest endocrine gland**

**“Think of the endothelium not only  
as an inert blood container but  
as a vast endocrine gland”**

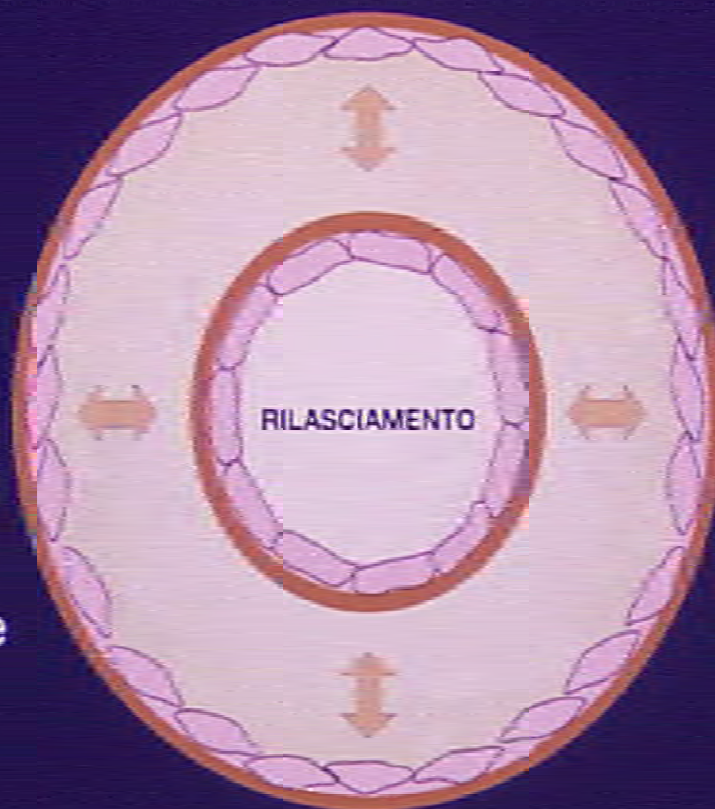
# Disfunzione endoteliale

## Causa di alterata vasodilatazione o qualcosa di più complesso?

EFFETTI VASCOLARI DI:

NO

- Vasodilatazione
- ↓ Aggregazione piastrinica
- ↓ Proliferazione cellule muscolari lisce vasali
- ↓ Adesione monociti
- ↓ Espressione molecole di adesione
- ↓ Sintesi di ET-1



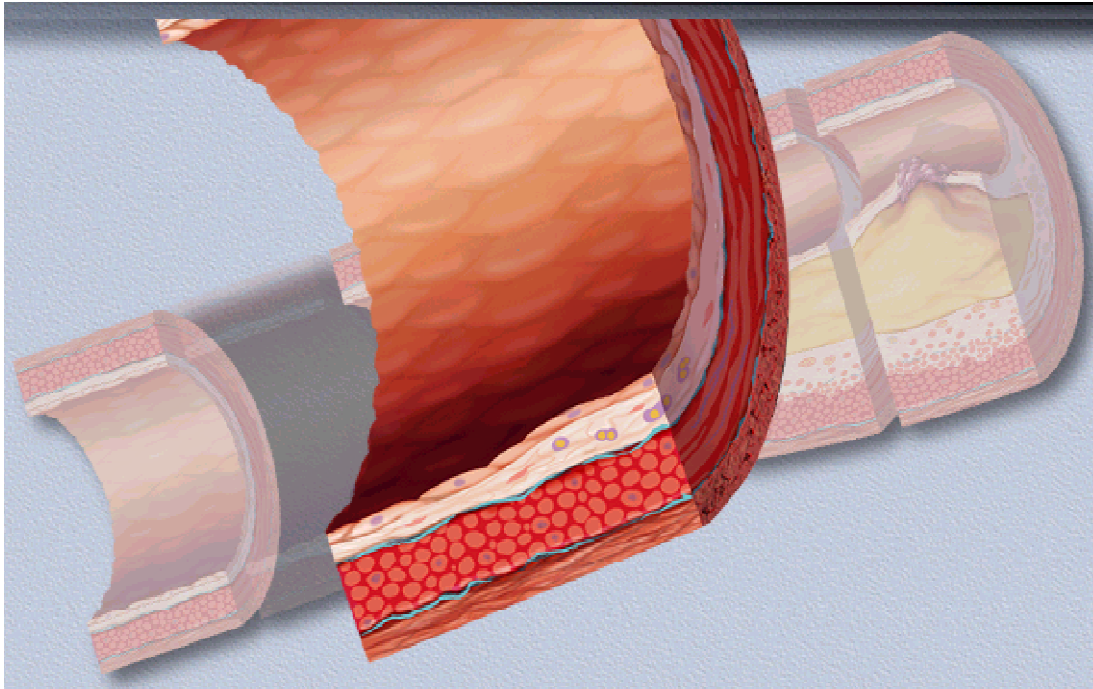
EDCF<sub>s</sub>

- Vasocostrizione
- NO break-down
- ↑ Aggregazione piastrinica
- ↑ Proliferazione cellule muscolari lisce vasali
- ↑ Adesione monociti
- ↑ Sintesi di ET-1

VASO SANGUIGNO

# Formazione della Placca Aterosclerotica

## Attivazione endoteliale



Shear stress  
intermittente

F.di R.  
LDL

Infiammazione

Molecole di Adesione

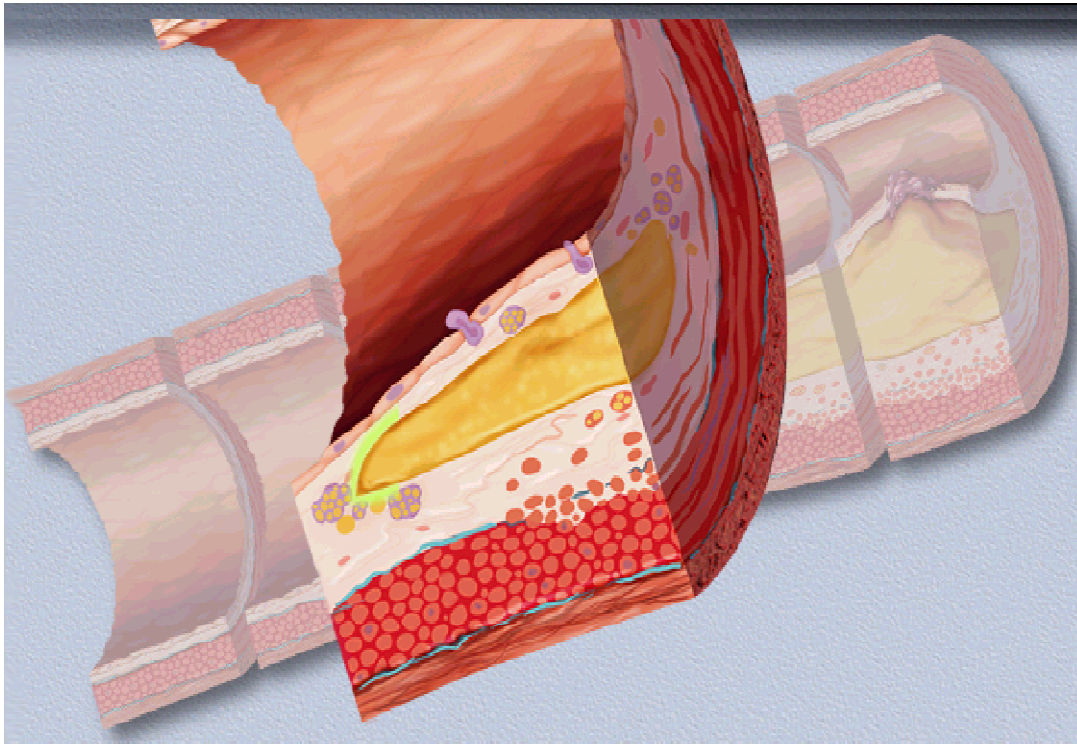
Selectine

Chemoattrattanti  
Chemochine

Immunoglobuline  
endoteliali

# Formazione della Placca Aterosclerotica

“ lesione intermedia ”

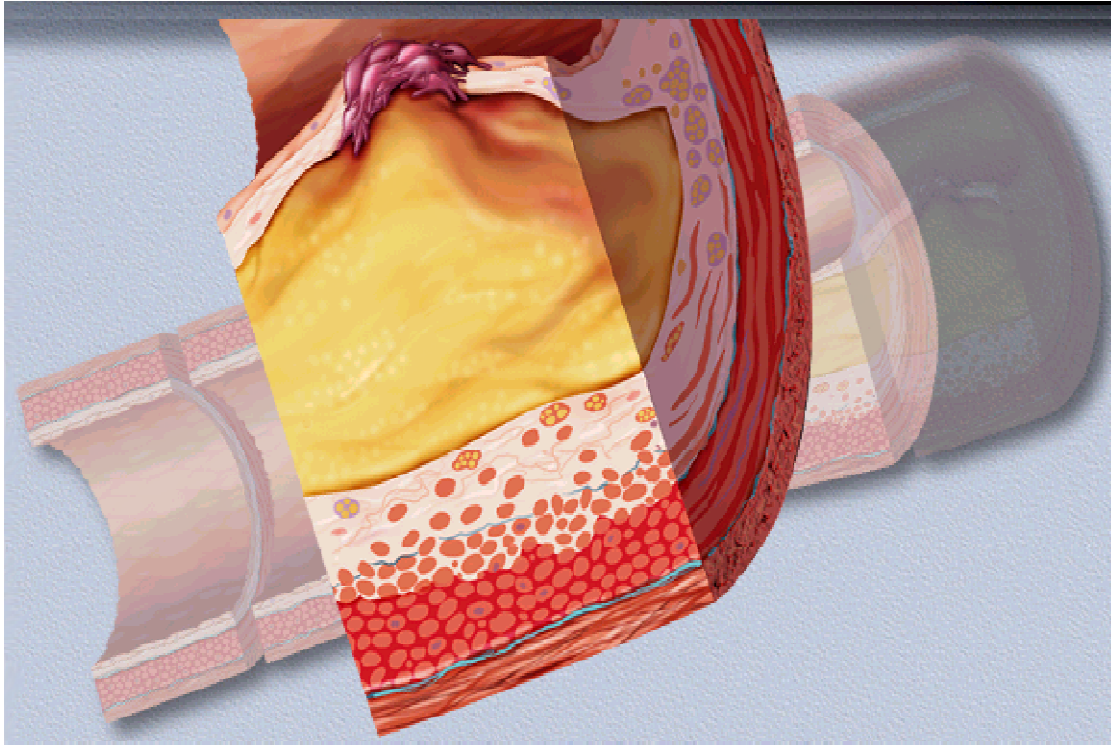


Fattori di Crescita

Grow Factors

# Formazione della Placca Aterosclerotica

“ lesione avanzata ”



F.di R.  
LDL

Infiammazione

**Enzimi litici – Fattori della Coagulazione**

**Metalloproteinasi**

**Fattore Tissutale**

# **CALCOLO DEL GRADO DI STENOSI**

**LA PLACCA NEL TEMPO DETERMINA UN GRADO DI STENOSI**

**LA VALUTAZIONE DEL GRADO DI STENOSI E' UTILE PER IL FOLLOW UP DEL PAZIENTE E PER LA DECISIONE CHIRURGICA**

**IL CALCOLO DEL GRADO DI STENOSI SI FA CON IL METODO NASCET O ECST**

# CALCOLO DELLA STENOSI VASALE

## Luminal Diameters

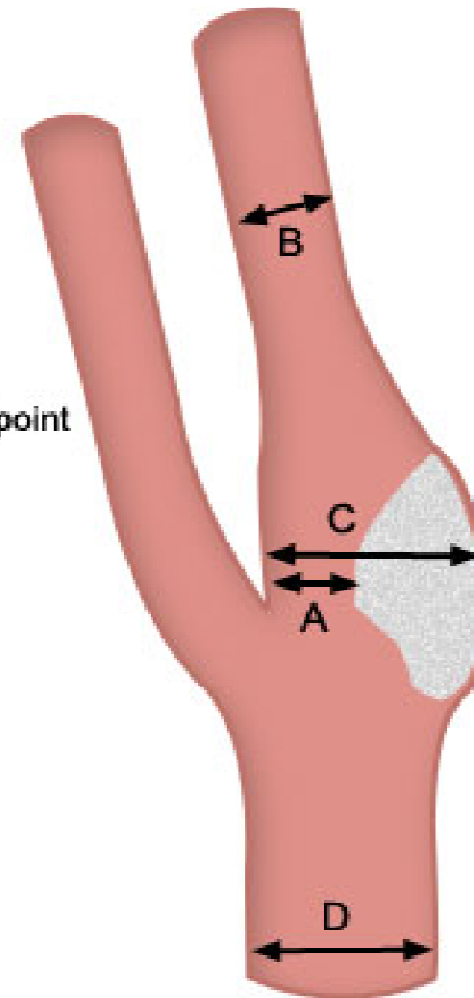
- A - narrowest point of ICA
- B - normal distal ICA
- C - estimated original width at narrowest point
- D - normal CCA proximal to the bulb

## Calculation of Stenosis

$$\text{ACAS and NASCET} = (B-A)/B \times 100\%$$

$$\text{ECST} = (C-A)/C \times 100\%$$

$$\text{CC} = (D-A)/D \times 100\%$$





# CALCOLO DELLA STENOSI VASALE

