

---

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

DOTT. ROBERTO STURARO

GENOVA 9-10 NOVEMBRE 2012

---

# ATEROSCLEROSI

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

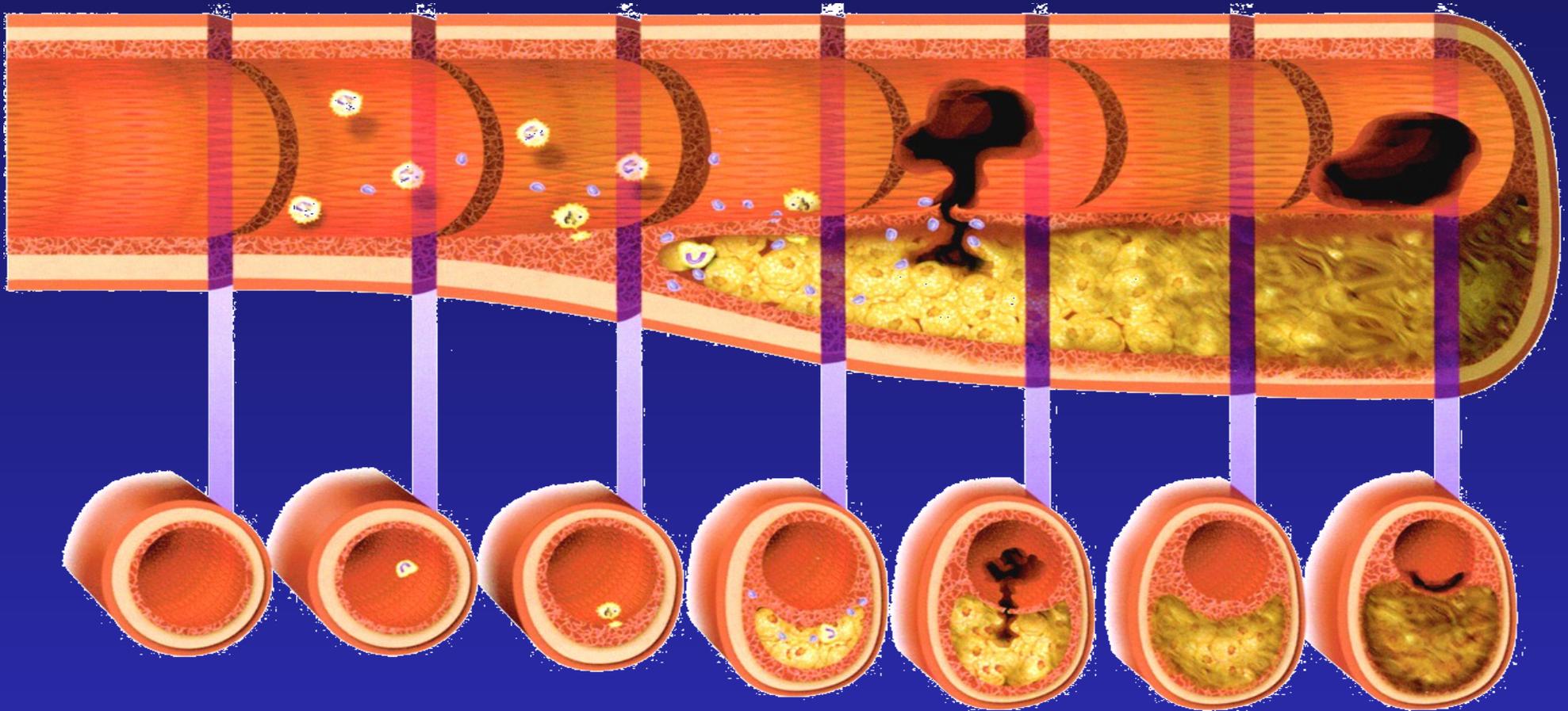
Può essere intesa come una malattia infiammatorio/fibrotica della parete interna arteriosa

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)

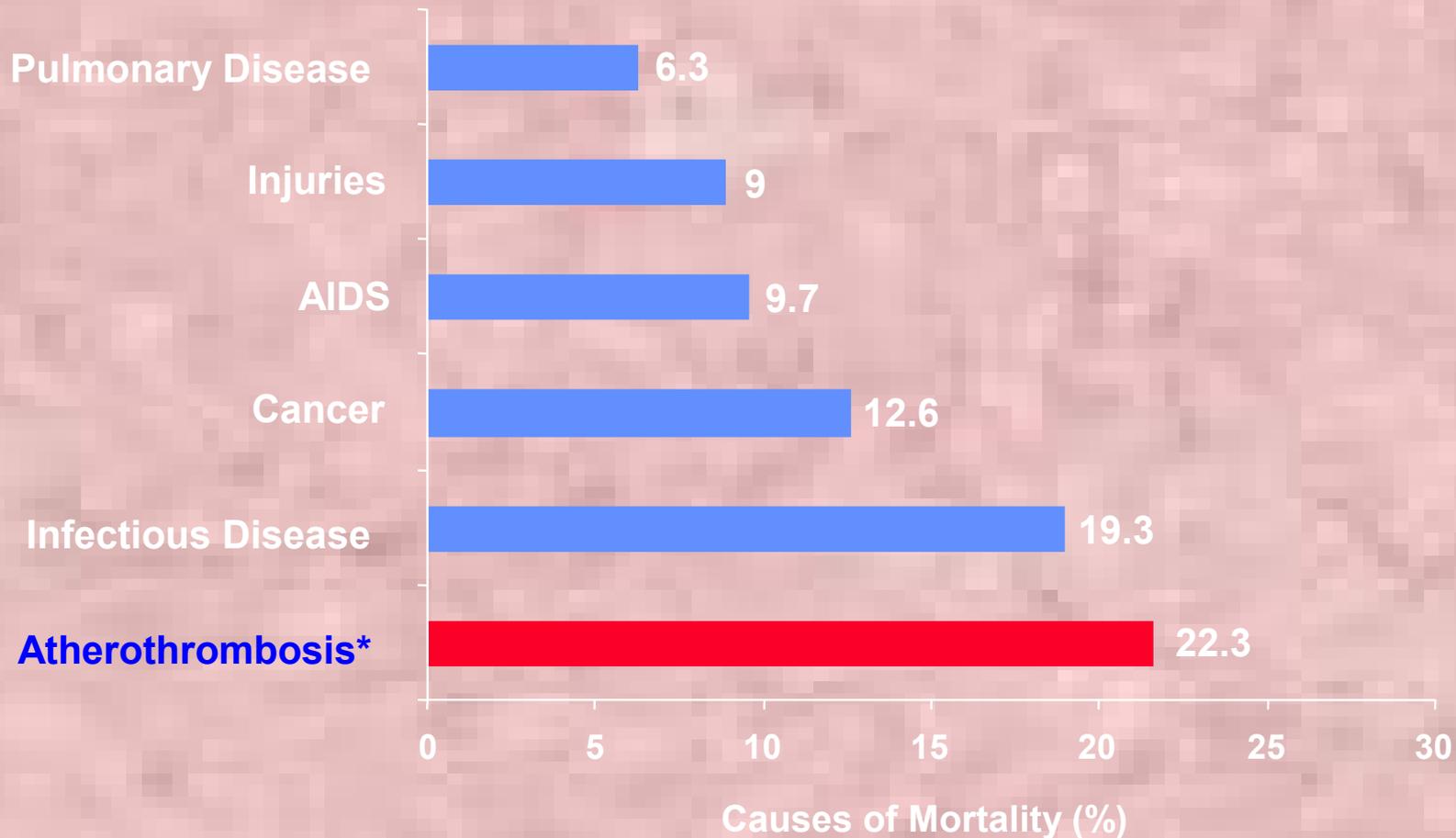
# Processo infiammatorio



arteria normale      attivazione endoteliale

progressione		complicanze		
strie lipidiche	ateroma intramurale maturo	rottura cappa fibrosa	placca fibrosa/calcifica	erosione endoteliale
<b>RIMODELLAMENTO</b>		<b>TROMBOSI</b>	<b>STENOSI</b>	<b>TROMBOSI</b>

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



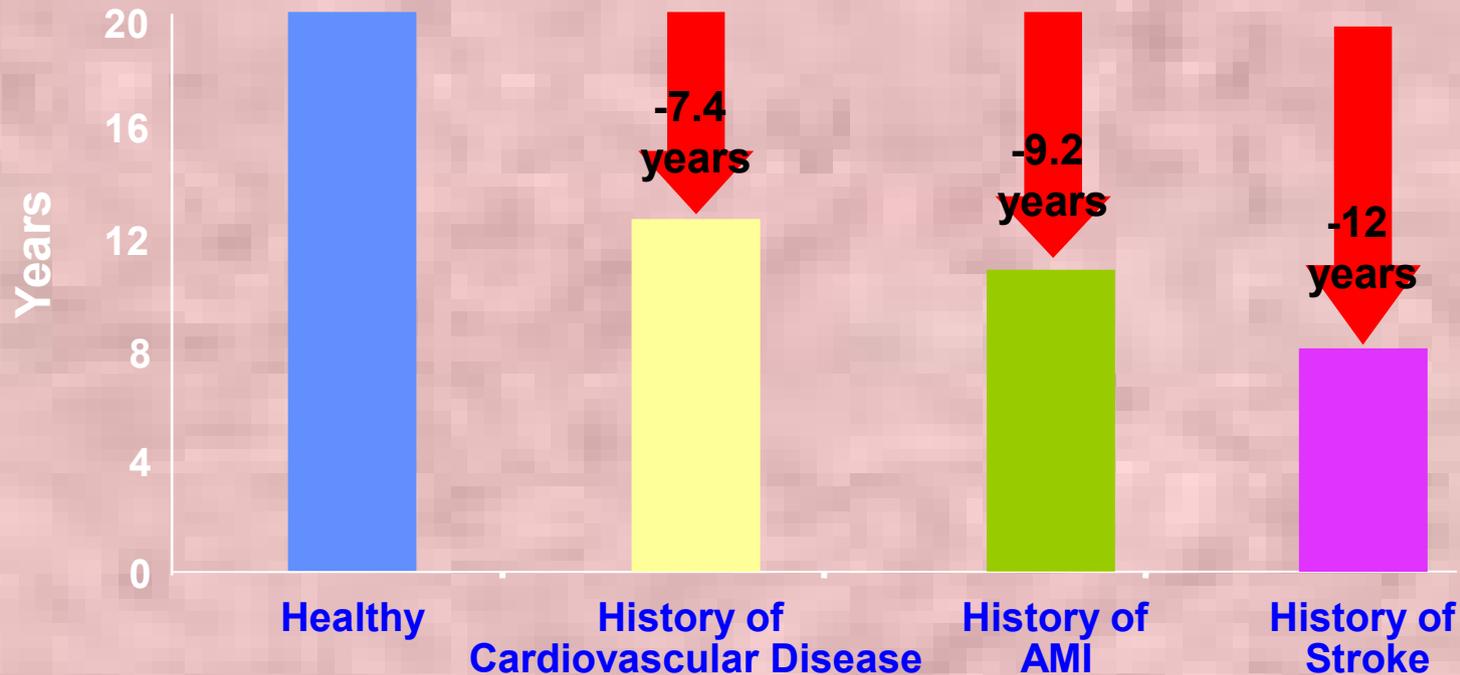
\* Atherothrombosis defined as ischemic heart disease and cerebrovascular disease.

<sup>1</sup> *The World Health Report 2001*. Geneva. WHO. 2001.

# 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)**



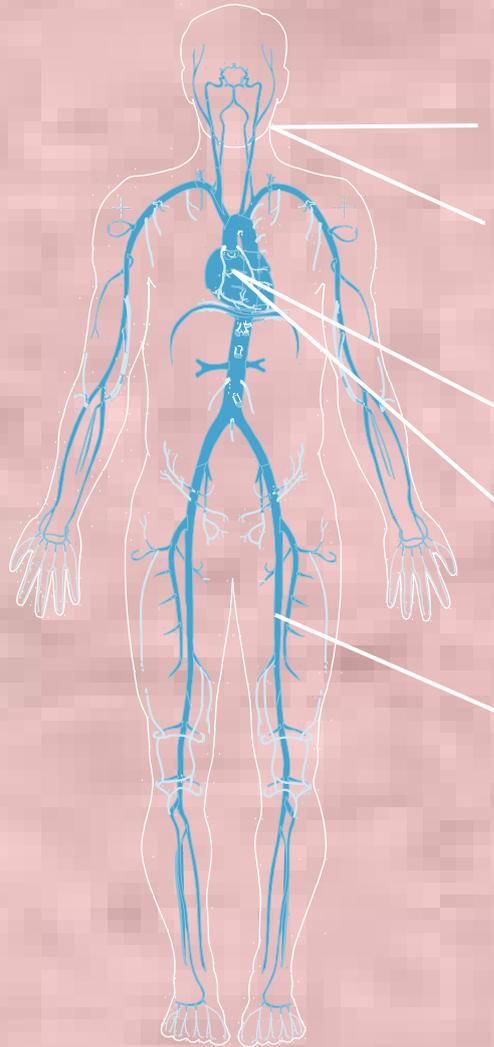
Analysis of data from the Framingham Heart Study.  
Peeters A, et al. *Eur Heart J.* 2002;23:458-466.

# **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**

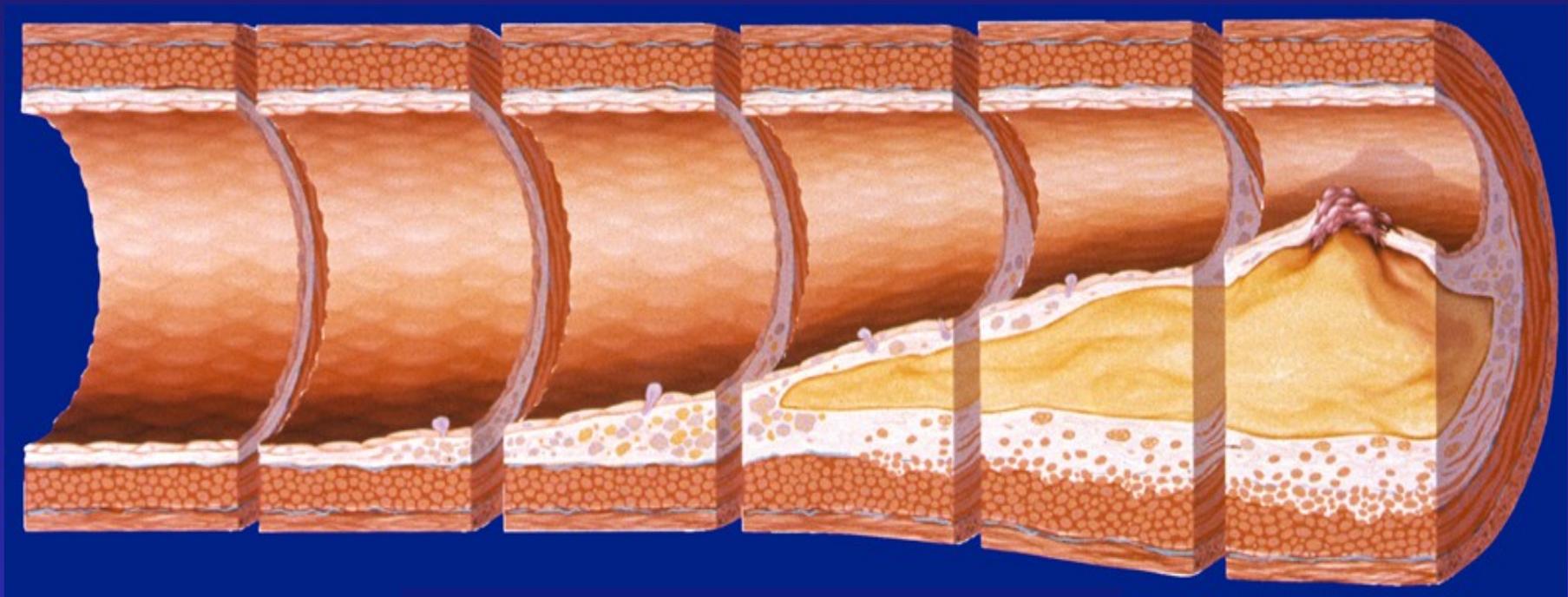
---

# **FISIOPATOLOGIA E CLINICA DELL'ATEROSCLEROSI**

---

# Sviluppo dell'aterosclerosi

Cellule Schiumose    Strie Lipidiche    Lesione Intermedia    Ateroma    Placca Fibrosa    Lesione/rottura complicata



**Disfunzione  
endoteliale**

**Prima decade**

**Dalla terza decade**

**Dalla quarta decade**

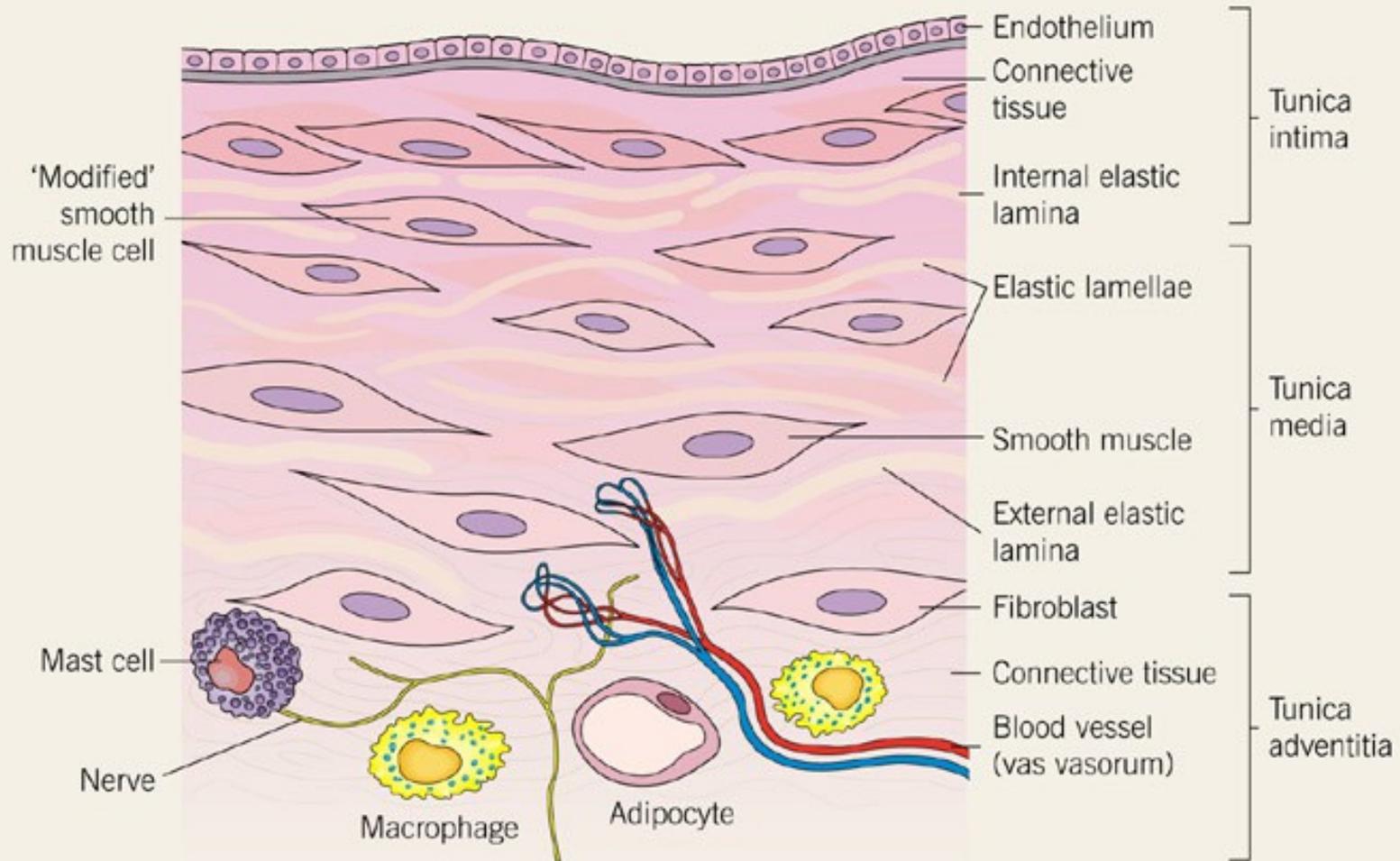
Crescita dovuta principalmente all'accumulo di lipidi

Muscolo liscio  
e collagene

Trombosi,  
ematoma

# STRUTTURA DI UNA NORMALE PARETE VASALE

HISTOLOGIC ORGANIZATION OF THE NORMAL ARTERY WALL



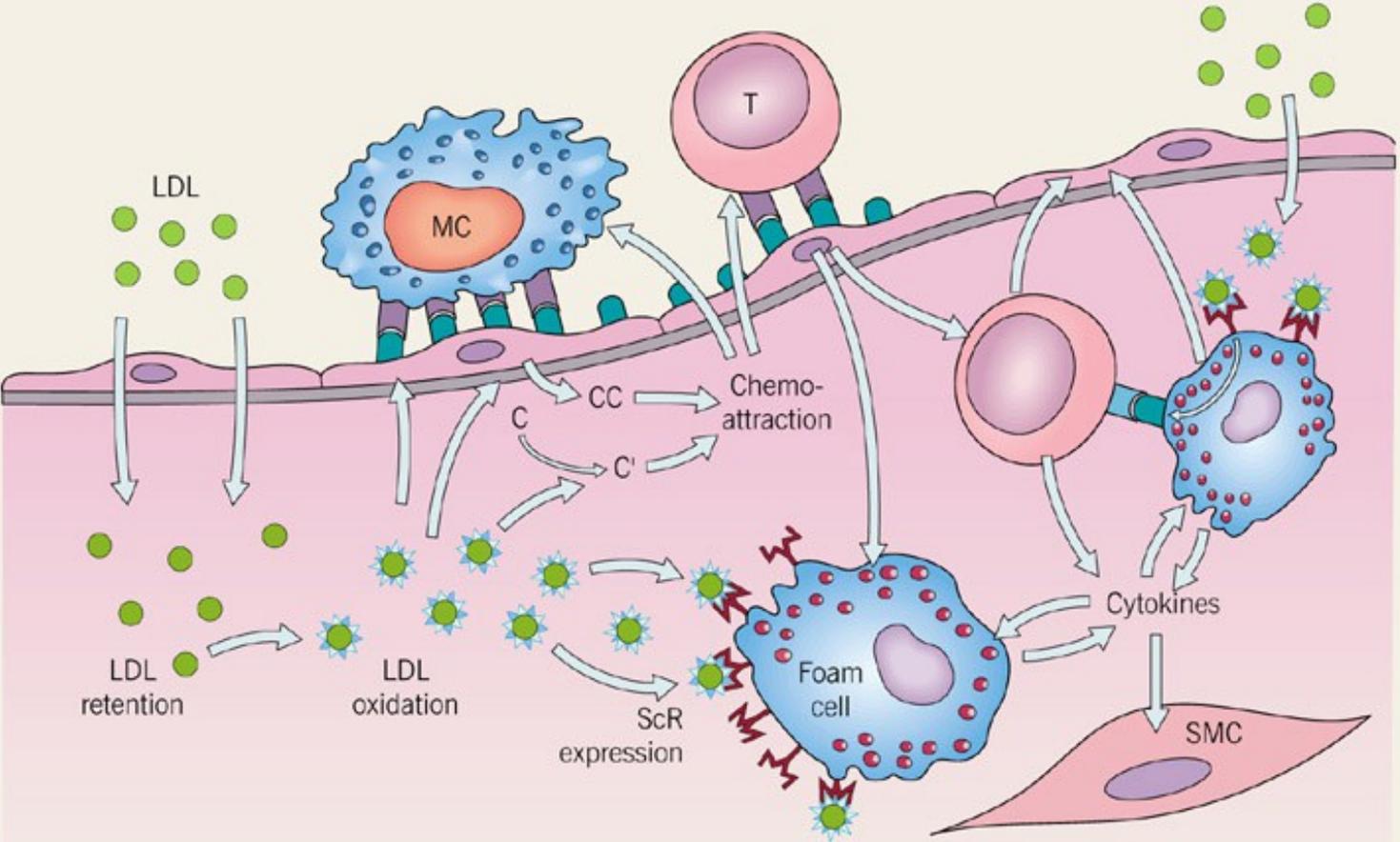
## **PATOGENESI DELL'ATEROSCLEROSI: La formazione della stria lipidica**

**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:**

- 1. Penetrazione di LDL nella tonaca intima della parete vasale**
- 2. Ossidazione e condensazione delle LDL (ox-LDL e AGEs)**
- 3. Stimolazione delle cellule endoteliali e muscolari a produrre citochine pro-infiammatorie che richiamano leucociti e monociti attraverso molecole d'adesione (VCAM-1)**
- 4. Penetrazione delle cellule mononucleate nell'intima richiamate da fattori chemiotattici (MCP-1)**
- 5. Trasformazione dei macrofagi in cellule schiumose per azione dell'MCS-F (perdita dell'autoregolazione)**
- 6. Formazione della stria lipidica**

# PATOGENESI DELL'ATEROSCLEROSI

HYPOTHESIS FOR THE INDUCTION OF ATHEROSCLEROSIS



# **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-> PDGF e bFGF**

- **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**

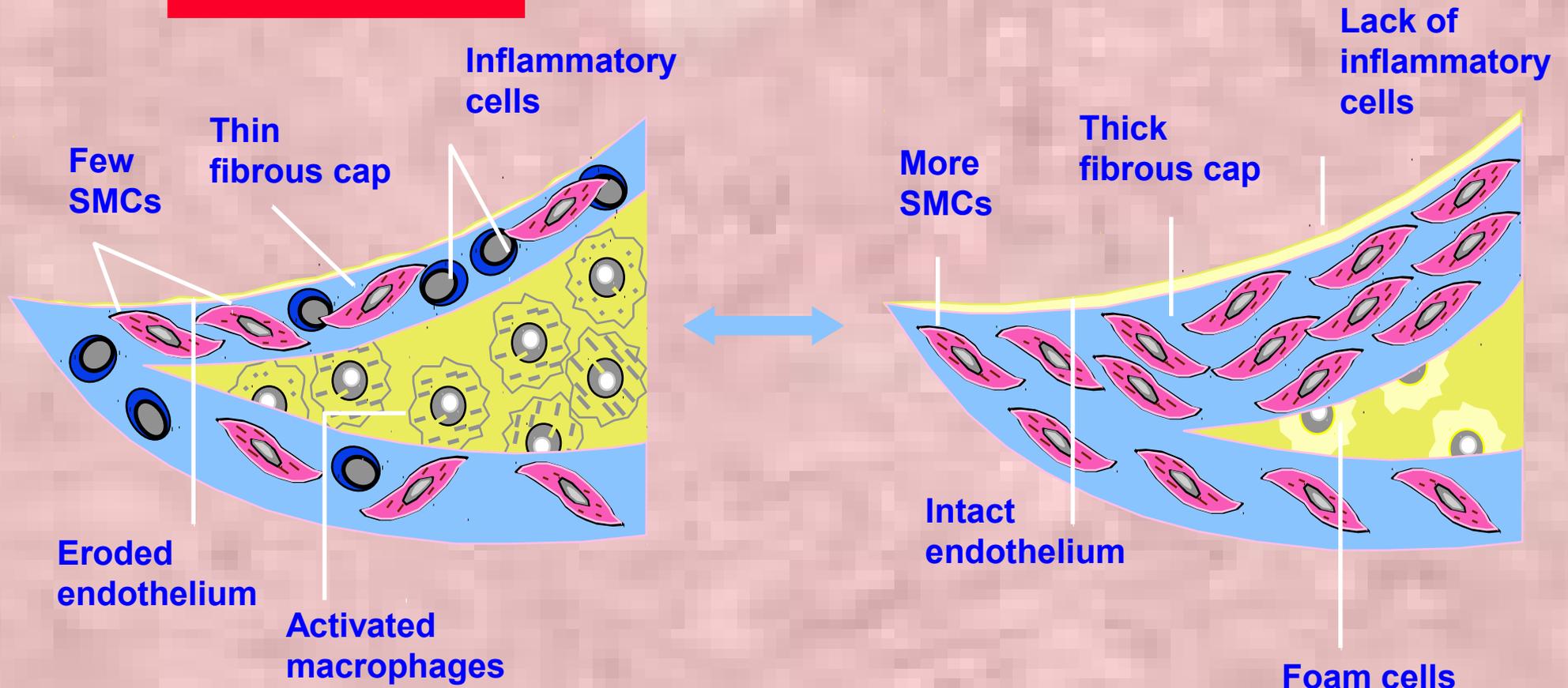
---

- 1. La instabilizzazione della placca è dovuta alla formazione di un trombo intraluminale**
  - 2. Tale trombosi si sviluppa in presenza di una lesione o fissurazione della placca con conseguente esposizione intravasale di materiale protrombotico ed attivazione piastrinica**
  - 3. La lesione della placca è probabilmente dovuta ad una degradazione del cappuccio fibroso per rilascio di enzimi proteolitici (metalloproteinas) da parte dei macrofagi attivati**
-

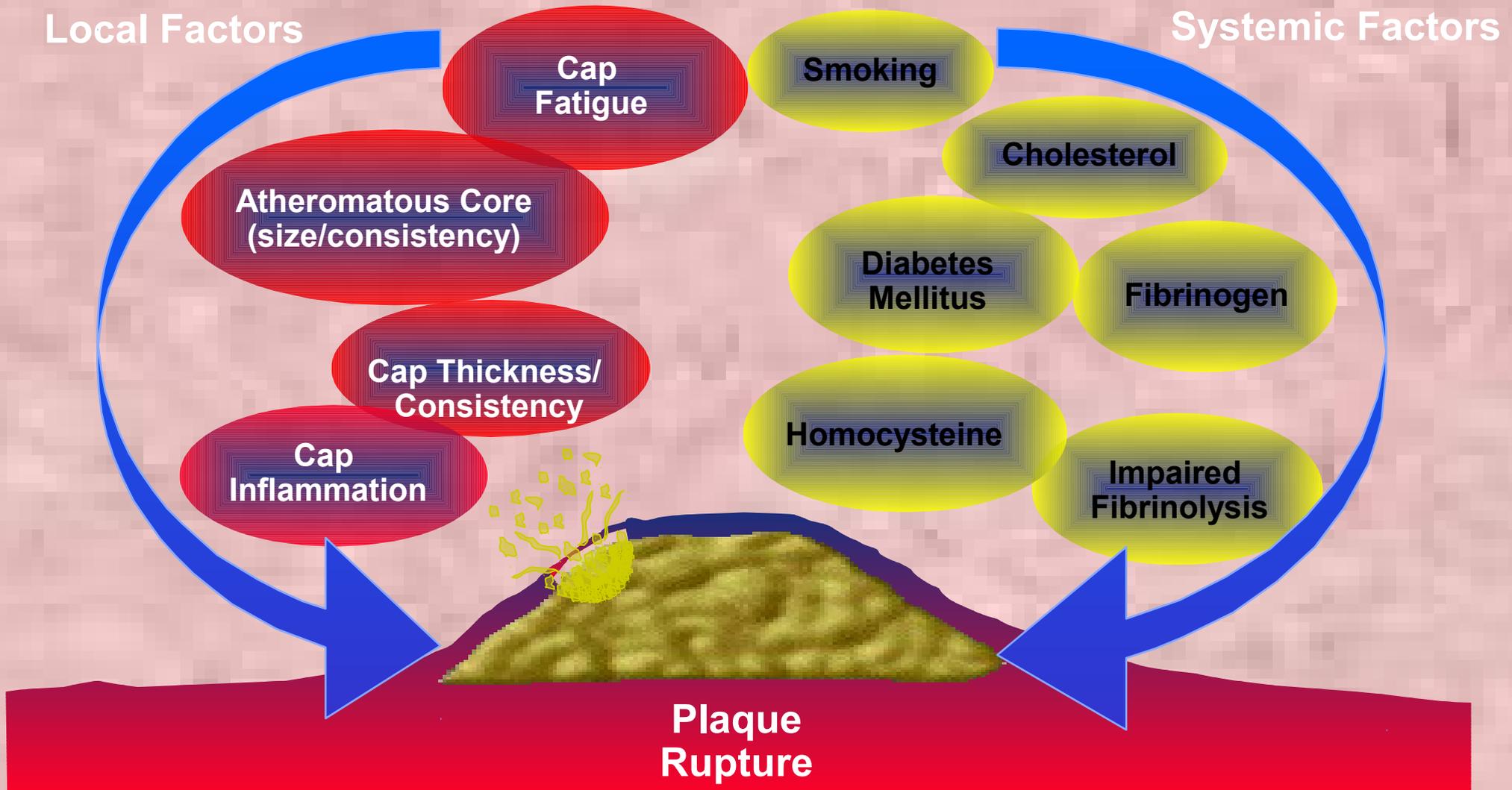
# CARATTERISTICHE DELLA PLACCA STABILE ED INSTABILE

• **Unstable**

**Stable**

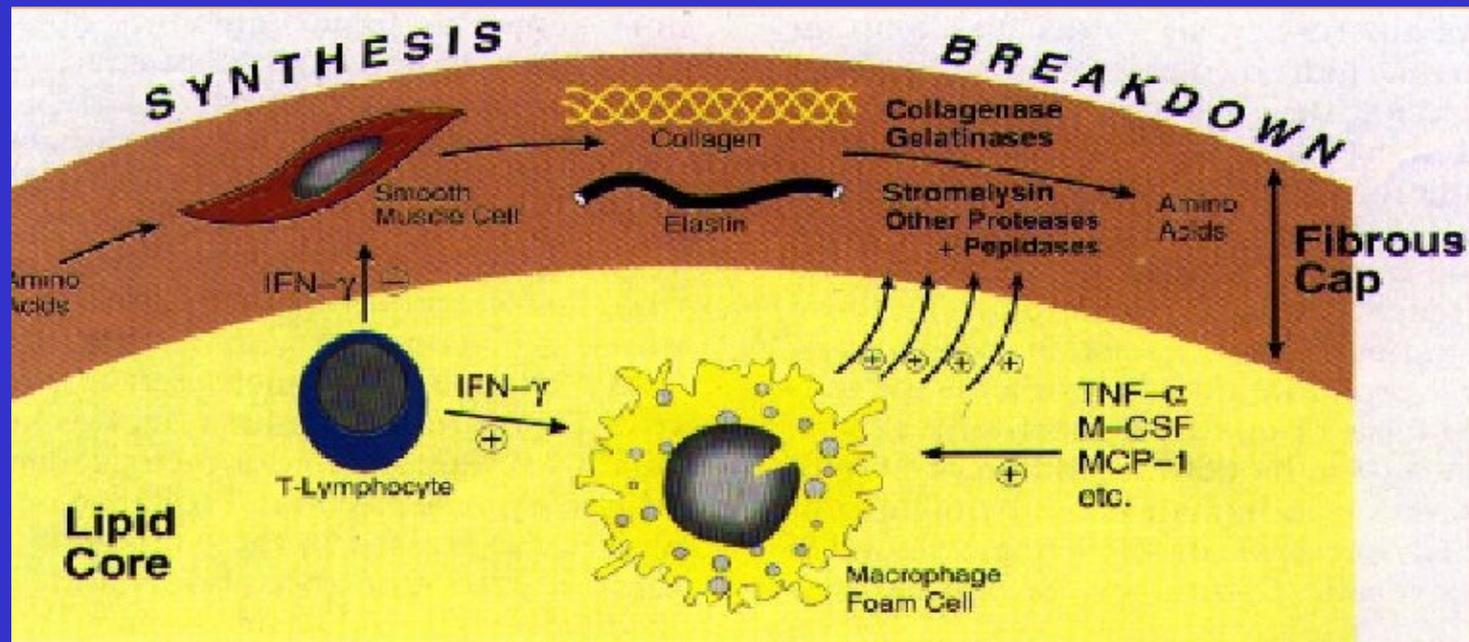


# Risk Factors for Plaque Rupture



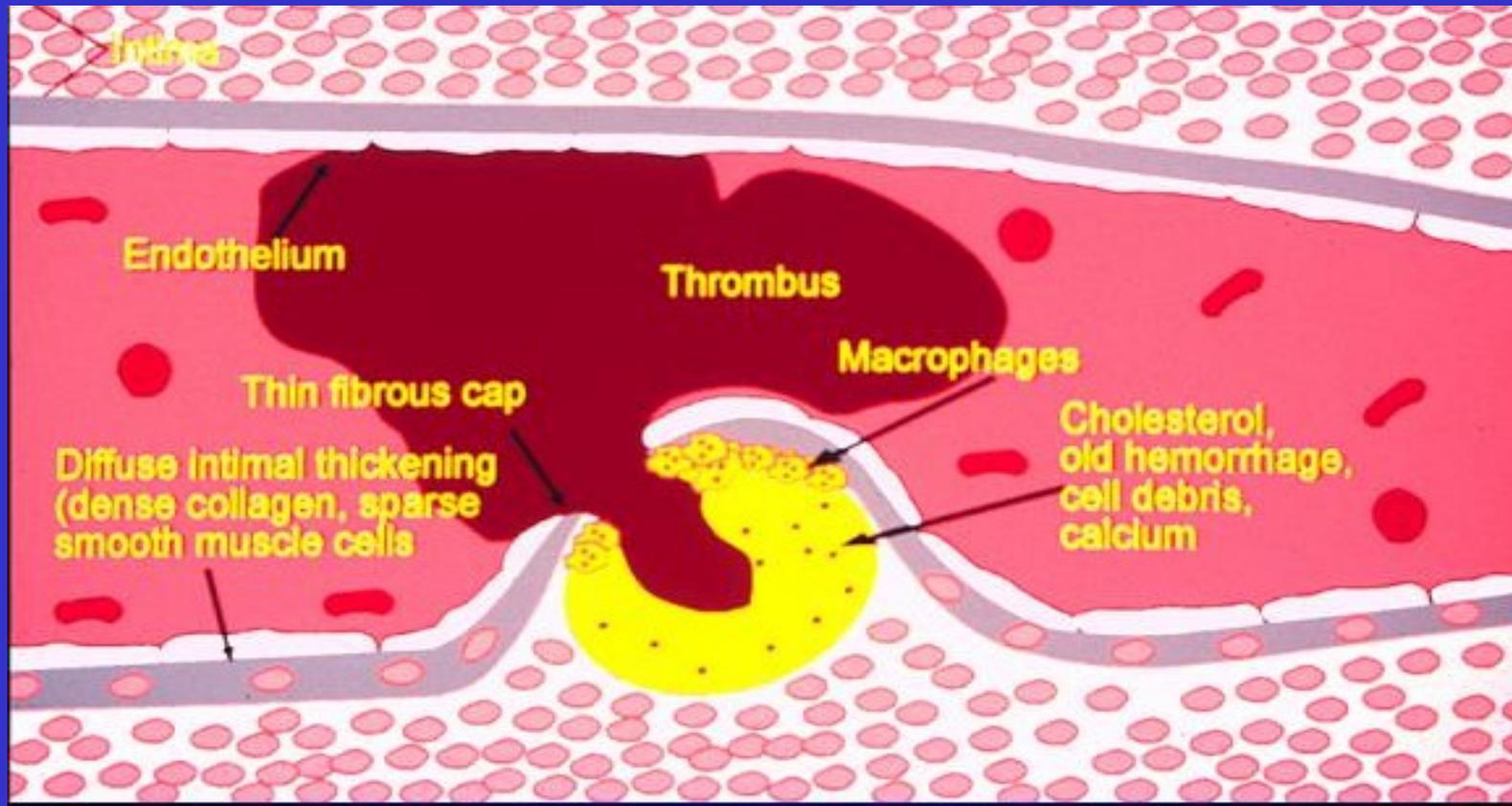
Fuster V, et al. *N Engl J Med.* 1992;326:310-318.  
Falk E, et al. *Circulation.* 1995;92:657-671.

# 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



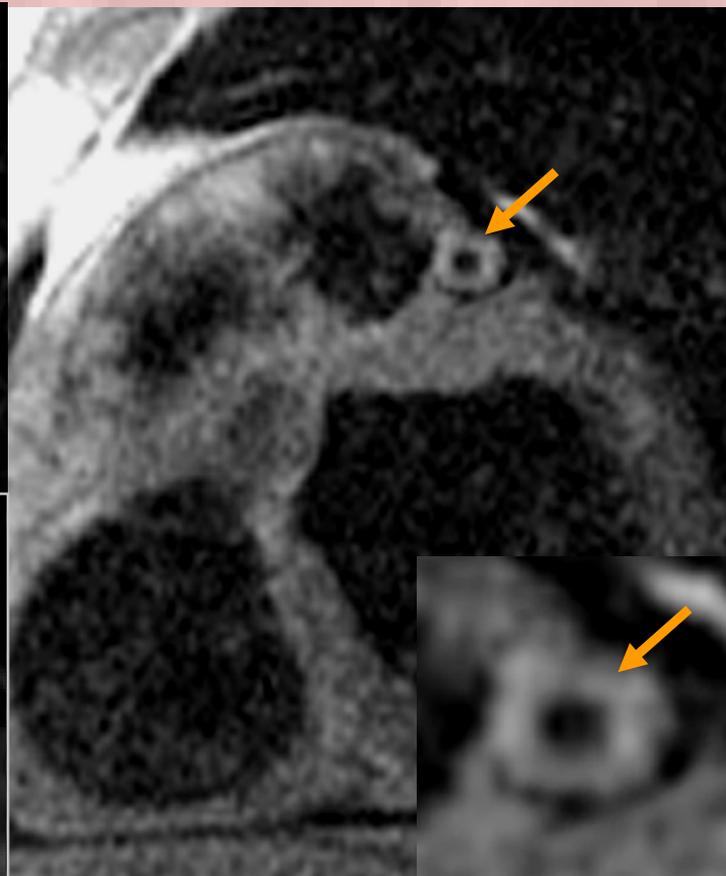
# Black-Blood Coronary Plaque MR

LAD Wall



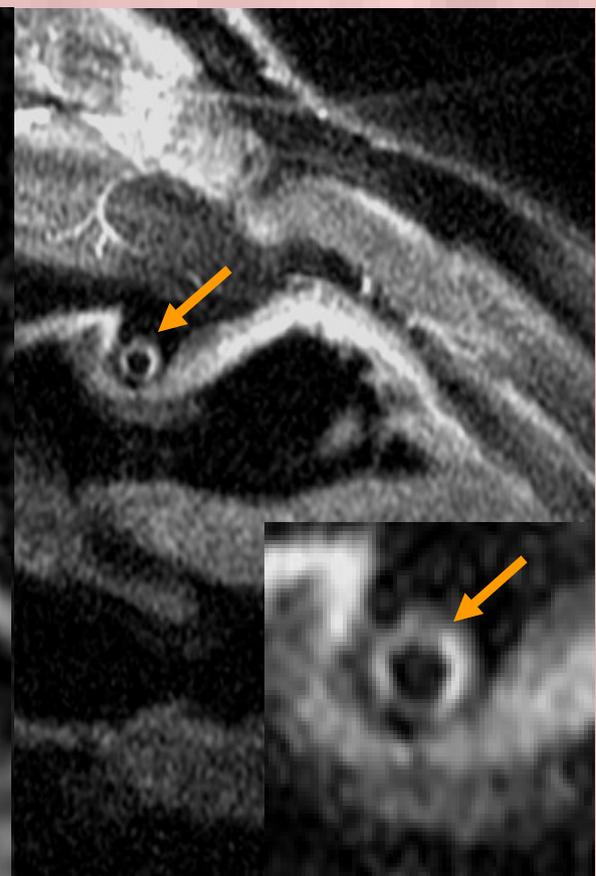
**Eccentric (“lipid-rich”)**

LAD Wall



**Concentric (“fibrotic”)**

RCA Wall

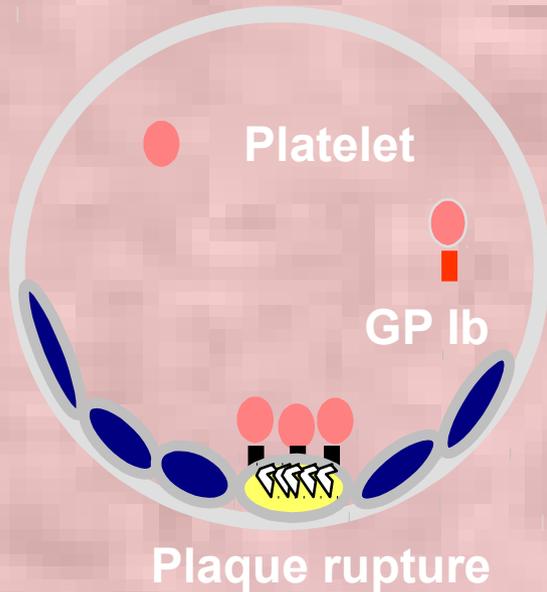


**Ectatic (“remodeled”)**

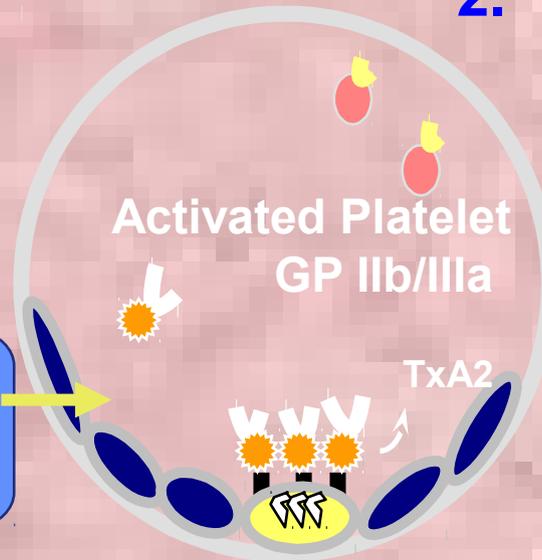
MR, magnetic resonance; LAD, left anterior descending; RCA, right coronary artery.  
Fayad ZA, et al. *Circulation*. 2000;102:506-510. (with permission)

# Platelets Role in Thrombosis

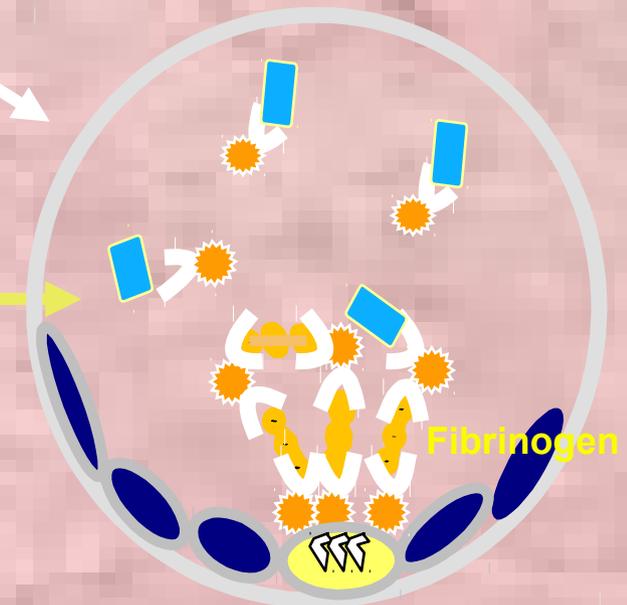
## 1. Platelet Adhesion



## 2. Platelet Activation



## 3. Platelet Aggregation



**ASA,  
Clopidogrel/Ticlopidine**

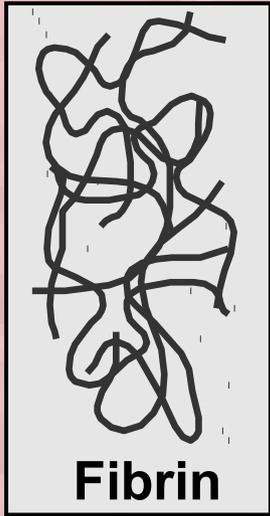
**GP IIb/IIIa Inhibitors**

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

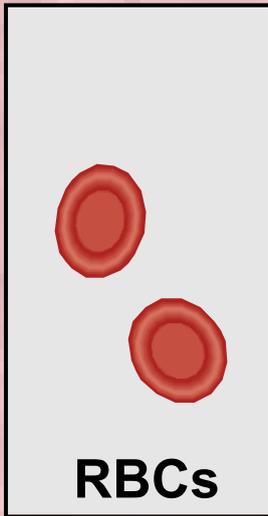
# Platelets: Role in Thrombosis

**High Flow**

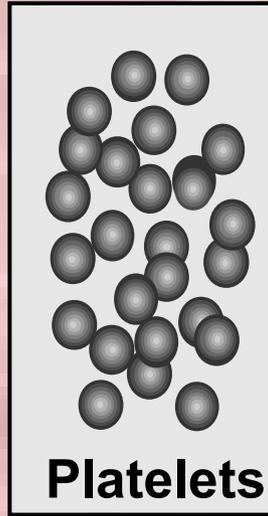
**Slow Flow**



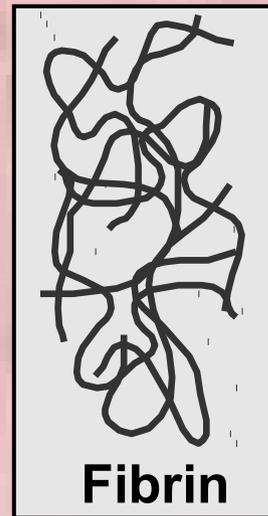
**Fibrin**



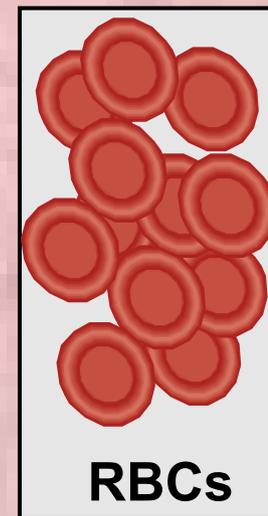
**RBCs**



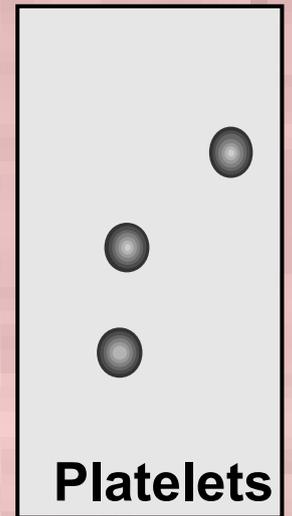
**Platelets**



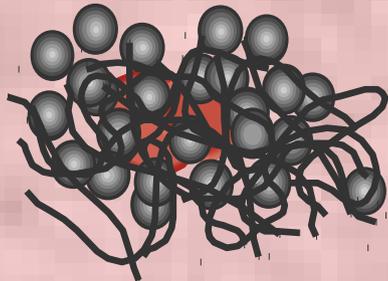
**Fibrin**



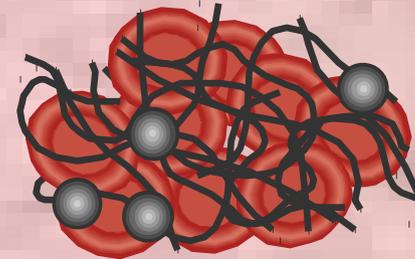
**RBCs**



**Platelets**



**White Thrombus**



**Coagulation Thrombus**

RBCs, red blood cells.

# FISIOPATOLOGIA DELL'ATEROSCLEROSI

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

# ATEROSCLEROSI: UN PROCESSO GENERALIZZATO E PROGRESSIVO



# DISFUNZIONE ENDOTELIALE E ATEROSCLEROSI

1. 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
2. Le coronarie aterosclerotiche rispondono in maniera paradossa, cioè contraendosi, agli stimoli vasodilatatori (come l'acetilcolina)
3. La disfunzione endoteliale gioca un ruolo rilevante nella patogenesi dell'aterosclerosi e costituisce un fattore di rischio per lo sviluppo di eventi ischemici
4. 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

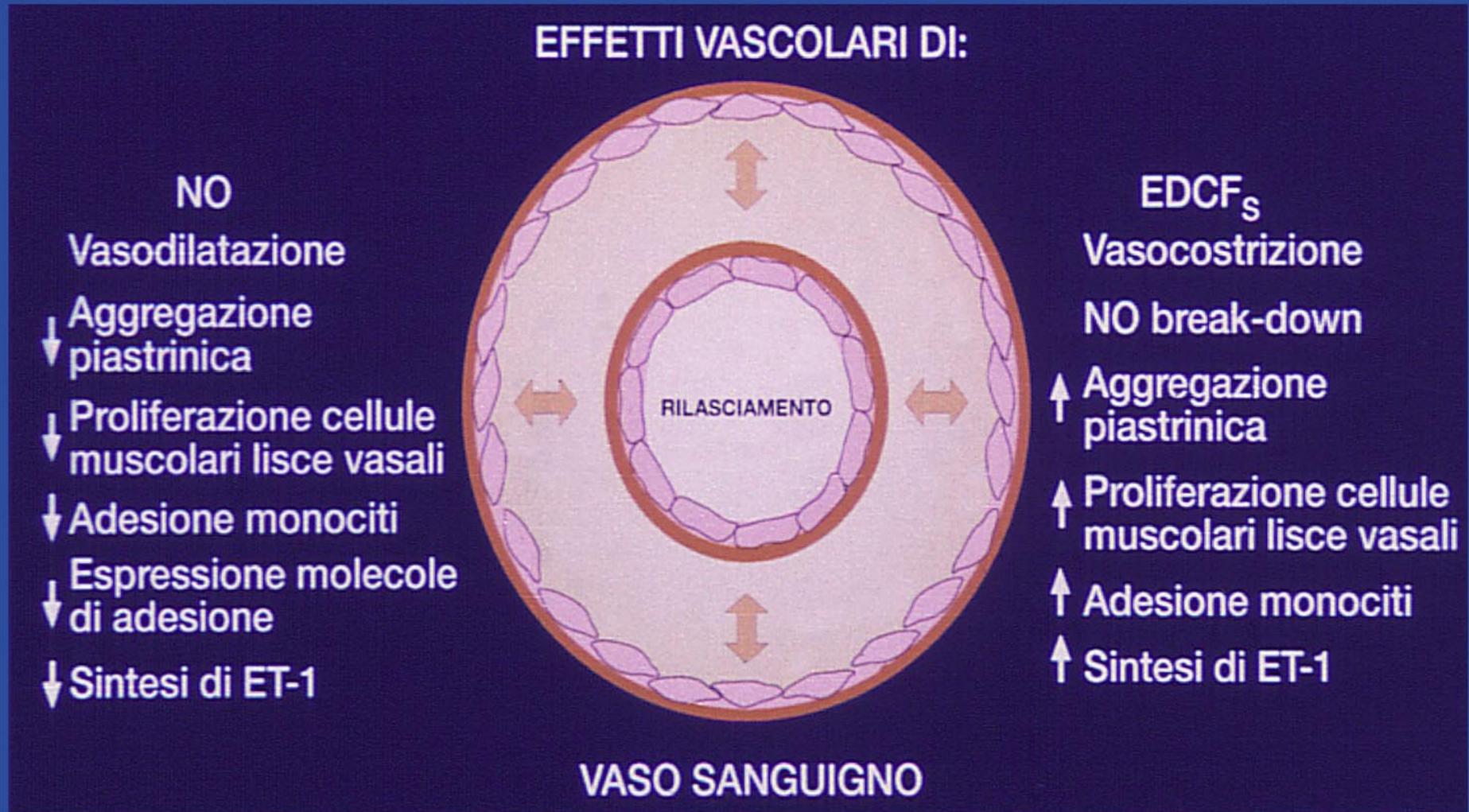
- **Superficie:** 400 m<sup>2</sup> (letto capillare)
- **Peso:** 1,5 Kg
- **Numero di cellule:** 1 200 000 000
- **Sostanze prodotte:** EDCFs: Endotelina, TxA<sub>2</sub>  
EDRFs: NO, PGI<sub>2</sub>

# **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”**

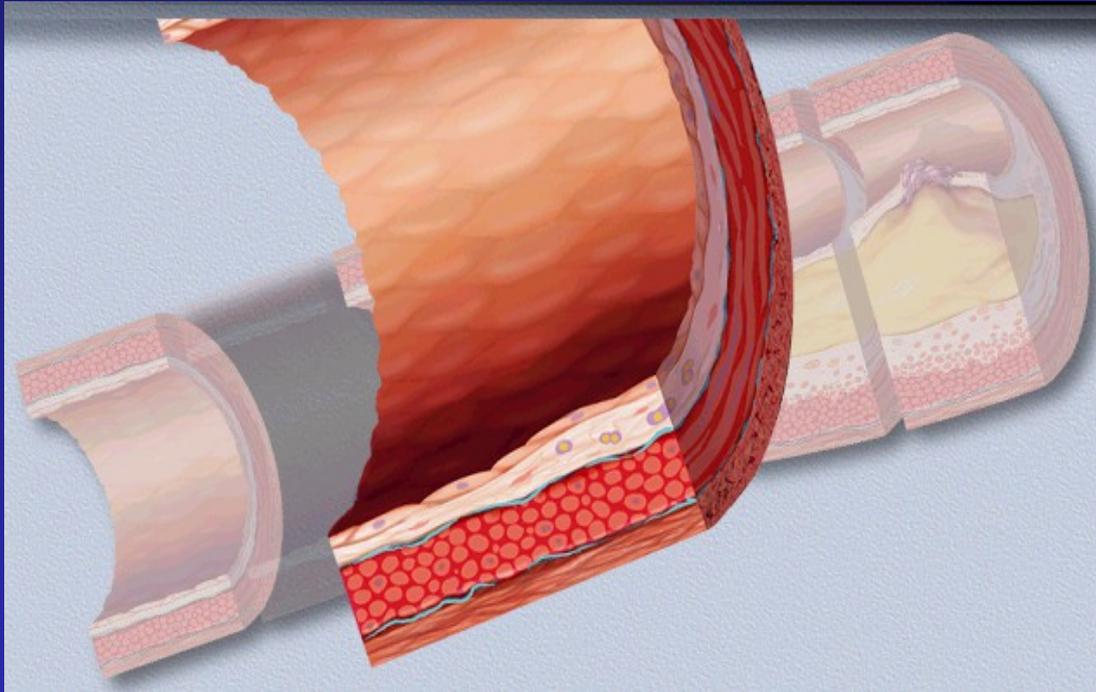
# Disfunzione endoteliale

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



# Formazione della Placca Aterosclerotica

## Attivazione endoteliale



up-regulation  
molecole di  
adesione

migrazione  
leucocitaria

aumentata  
permeabilità  
endoteliale

Shear stress  
intermittente

F.di R.  
LDL

Infiammazione

Molecole di Adesione

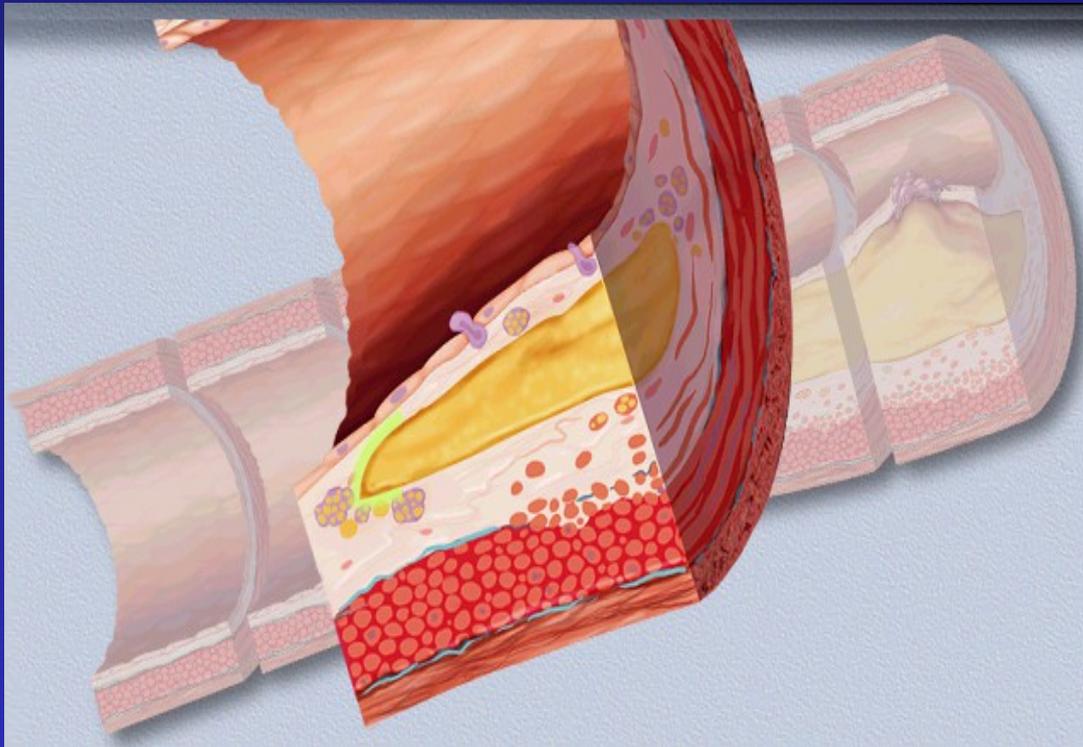
Selectine

Chemoattrattanti  
Chemochine

Immunoglobuline  
endoteliali

# Formazione della Placca Aterosclerotica

“ lesione intermedia ”



formazione “strie lipidiche”

migrazione cellule muscolari lisce

ingrandimento nucleo lipidico

LDL

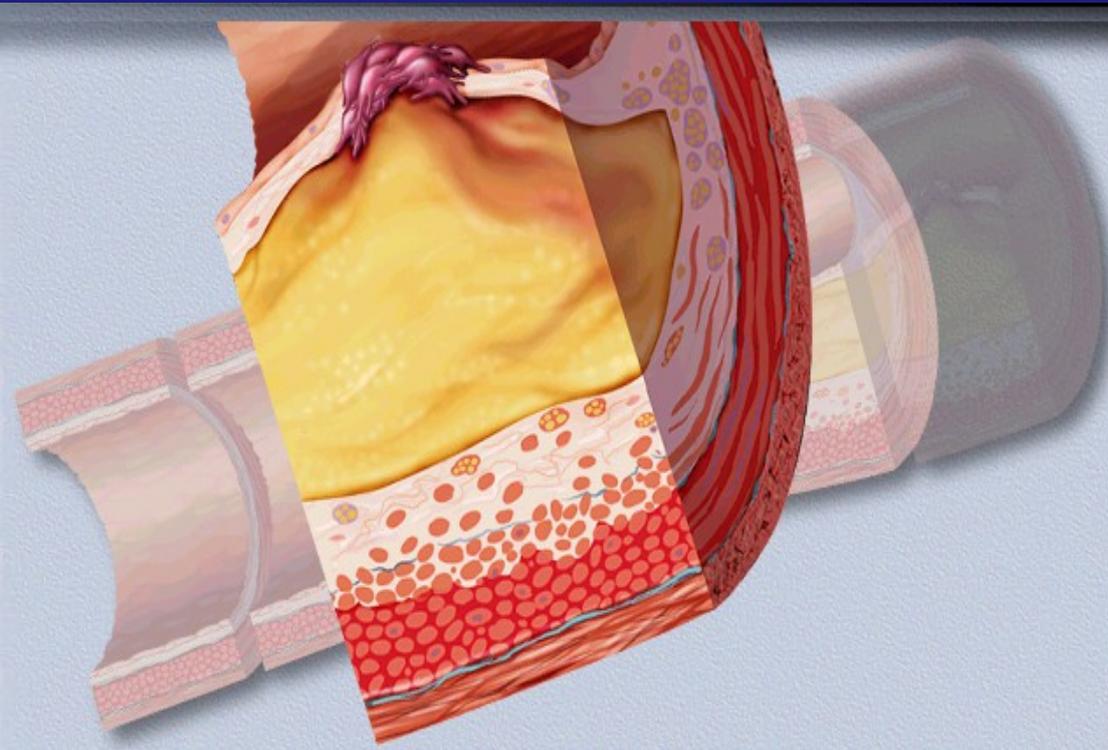
Infiammazione

Fattori di Crescita

Grow Factors

# Formazione della Placca Aterosclerotica

“ lesione avanzata ”



assottigliamento  
del cappuccio  
fibroso (erosione)

rottura della  
placca (shoulder  
region)

**TROMBOSI**

**F.di R.  
LDL**

**Infiammazione**

**Enzimi litici – Fattori della Coagulazione**

**Metalloproteinasi**

**Fattore Tissutale**

# **CALCOLO DEL GRADO DI STENOSI**

- 1. LA PLACCA NEL TEMPO DETERMINA UN GRADO DI STENOSI**
- 2. LA VALUTAZIONE DEL GRADO DI STENOSI E' UTILE PER IL FOLLOW UP DEL PAZIENTE E PER LA DECISIONE CHIRURGICA**
- 3. 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

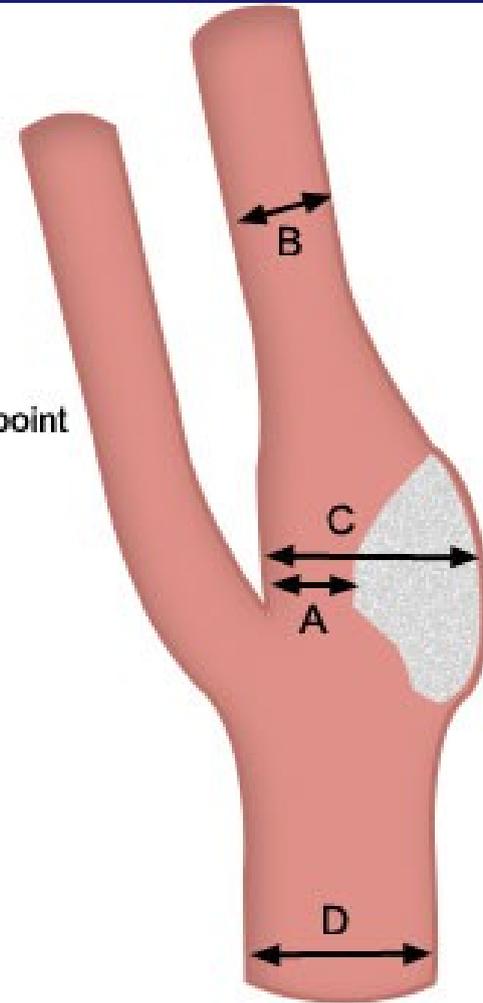
D - normal CCA proximal to the bulb

## Calculation of Stenosis

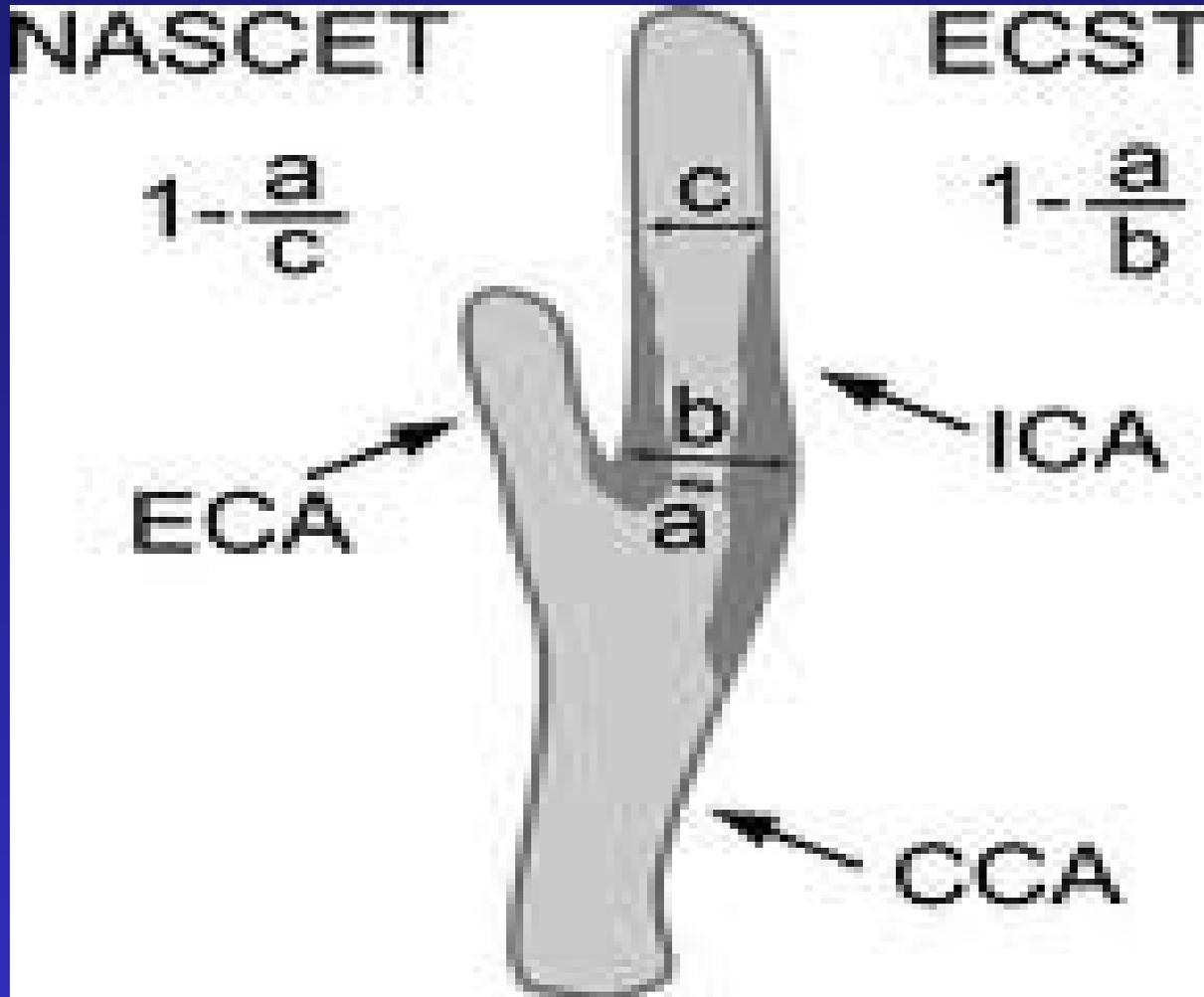
ACAS and NASCET =  $(B-A)/B \times 100\%$

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

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



# CALCOLO DELLA STENOSI VASALE



# CALCOLO DEL GRADO DI STENOSI

1.

STENOSI% NASCET	PSV ICA	STIMA STENOSI	PSV ICA/PSV CCA	EDV ICA
NORMALE	< 125	0	<2	<40
<50%	< 125	< 50%	< 2	< 40
50-70%	125-230	>50%	2-4	40 - 100
> 70%	> 230	> 70%	> 4	> 100
PSEUDO OCCLUSIO NE	ALTA -BASSA N.C.	VISIBILE	VARIABILE	VARIABILE
OCCLUSIO NE	N.C.	VISIBILE LUME NON VALUTABIL E	NON APPLICABI LE	NON APPLICABILE

# CALCOLO DEL GRADO DI STENOSI

1.

STENOSI% ECST	PSV ICA		EDV ICA
NORMALE	< 120		<40
50-70	120-150		40-80
70-80	150-250		80 - 130
80 - 90	> 250		> 130
OCCLUSIONE	N.C.		NON APPLICABILE