

Dr. Stefano Ferretti  
Dipartimento di Morfologia, Chirurgia e Medicina sperimentale  
Università di Ferrara

apparato cardiovascolare

# Iperensione

## Renale

gf acuta  
mal. renali croniche  
rene policistico  
stenosi arteria renale  
vasculiti  
tumori secernenti renina

## Endocrina

iperfunzione corticale  
iatrogena  
feocromocitoma  
acromegalia  
ipotiroidismo  
ipertiroidismo  
gravidanza

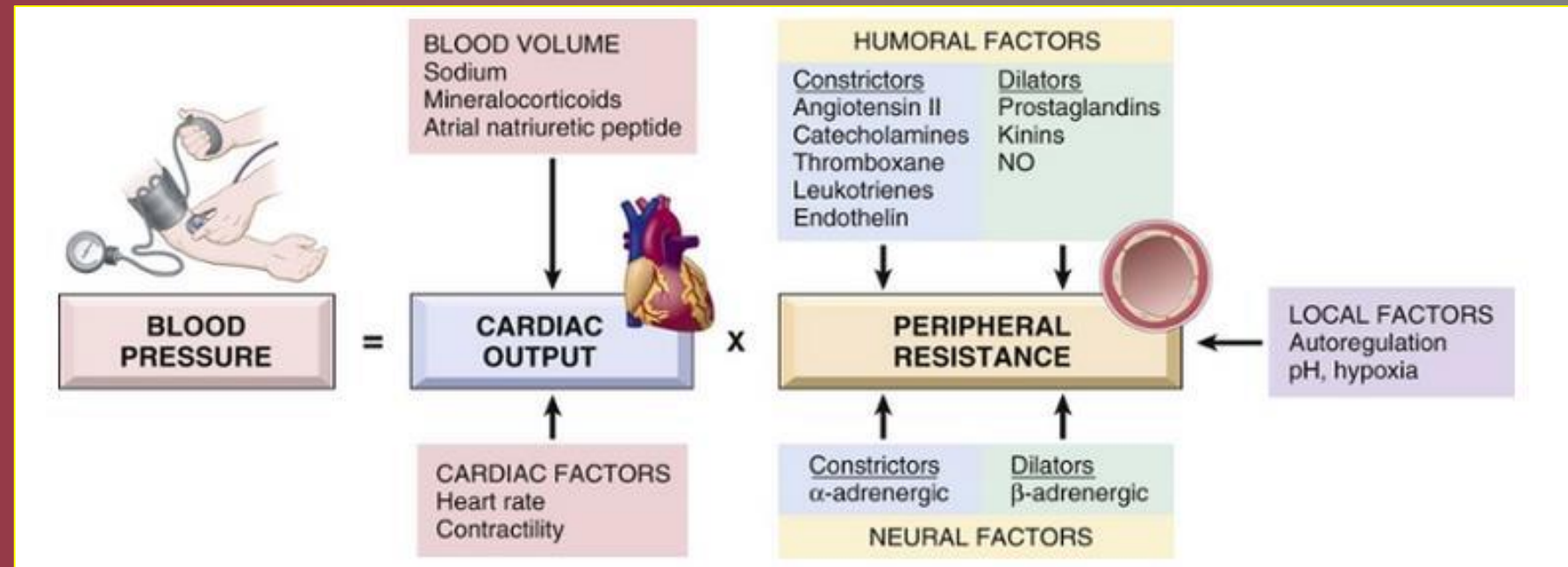
## Cardiovascolare

coartazione aortica  
poliarterite nodosa  
ipervolemia  
iperfunzione cardiaca  
rigidità dell'aorta

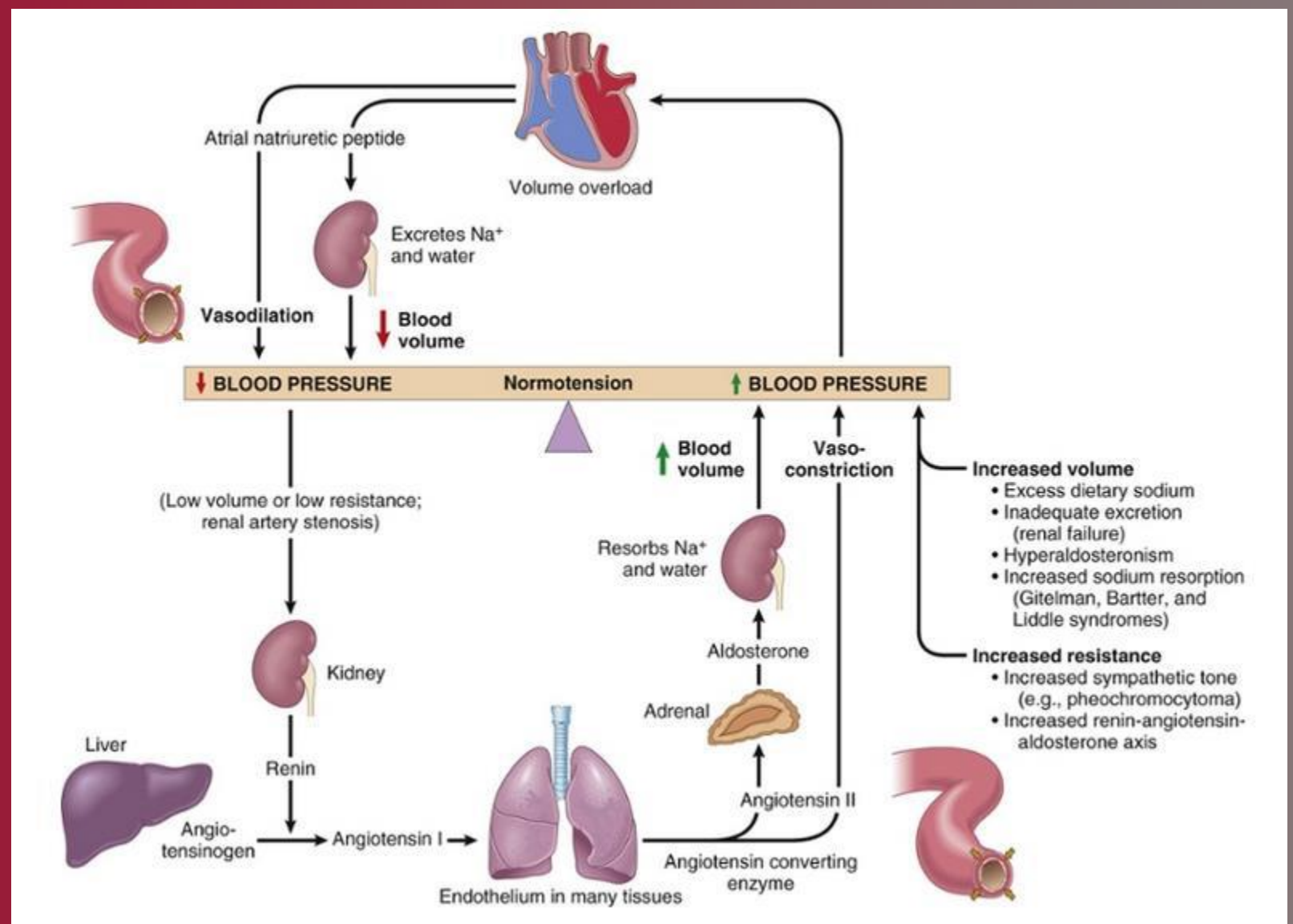
## Neurologica

psicogena  
ipertensione endocranica  
apnea notturna  
stress acuto

**ipertensione:  
cause**



# ipertensione: cause





**ipertensione  
“secondaria”**

**5-10%**

**90-95%**



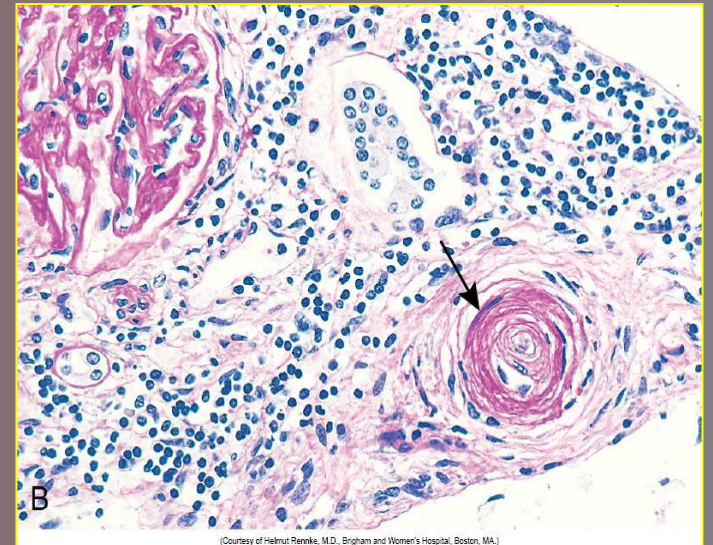
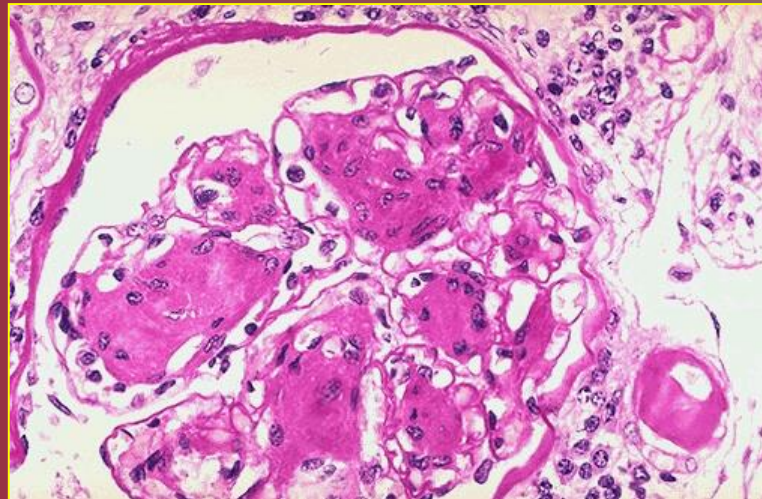
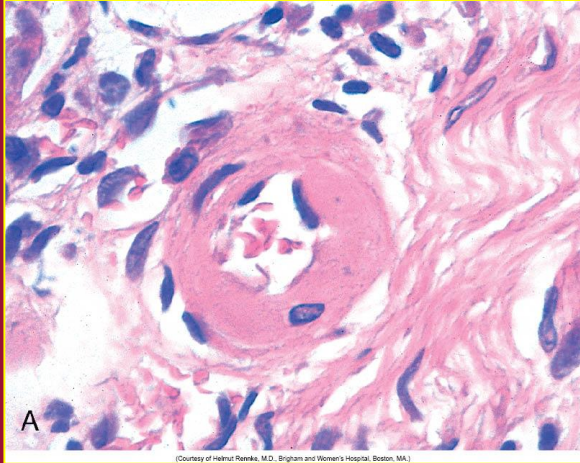
**ipertensione  
“essenziale”**



**Quadri patologici  
aterogenesi  
danni parietali**

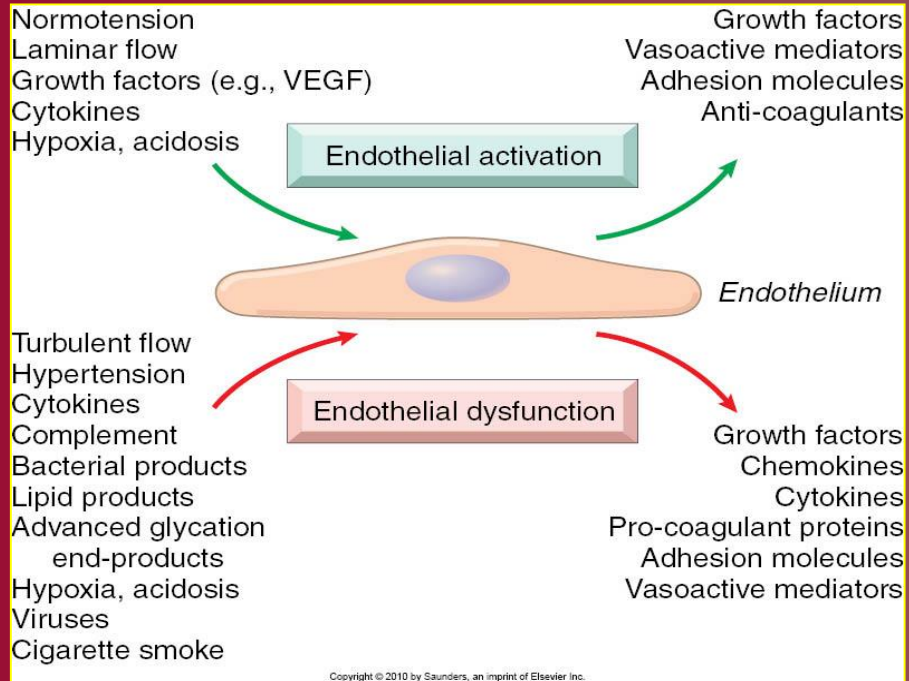
**ipertensione:  
patologia vascolare**

**Quadri morfologici  
arteriolosclerosi ialina  
arteriolosclerosi iperplastica**

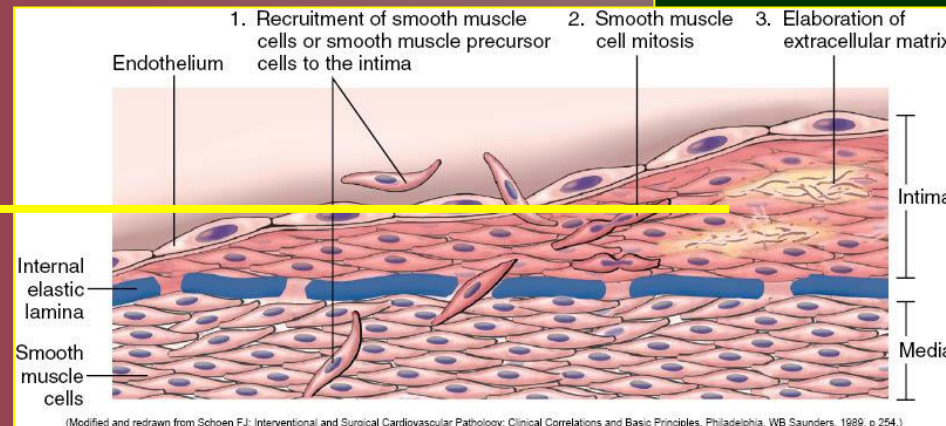


# Arteriosclerosi

# proprietà cellule endoteliali



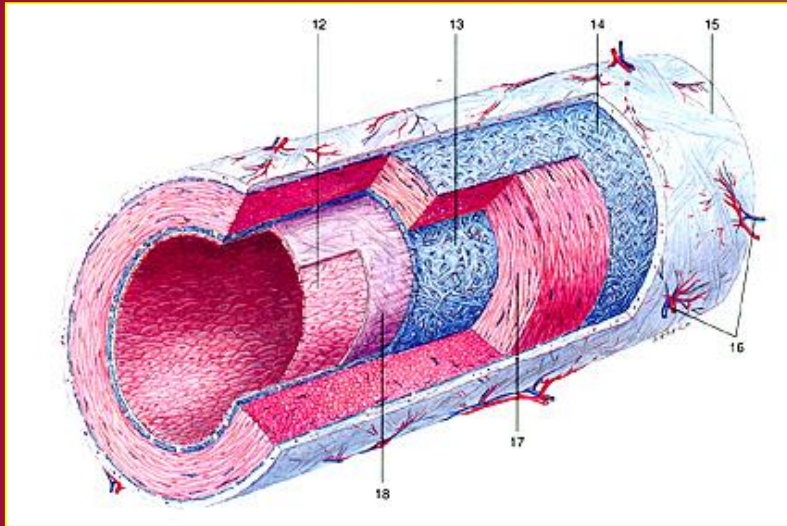
- Permeabilità di barriera**
- Regolazione flusso ematico e reatt. vascolare**
- Elaborazione anticoagulanti**  
*prostaciclina, trombomodulina, mol. similepariniche, attivatore plasminogeno*
- Elaborazione di procoagulanti**  
*fattore WW, fatt. tessutale, inib. plasminogeno*
- Produzione matrice extracellulare**  
*collagene, proteoglicani*
- Regolazione infiammazione e immunità**  
*IL-1, IL-6, chemochine, V-CAM, I-CAM, antigeni istocomp.*
- Regolazione crescita cellulare**  
*PDGF, CSF, FGF, TGF $\beta$*
- Ossidazione delle LDL**



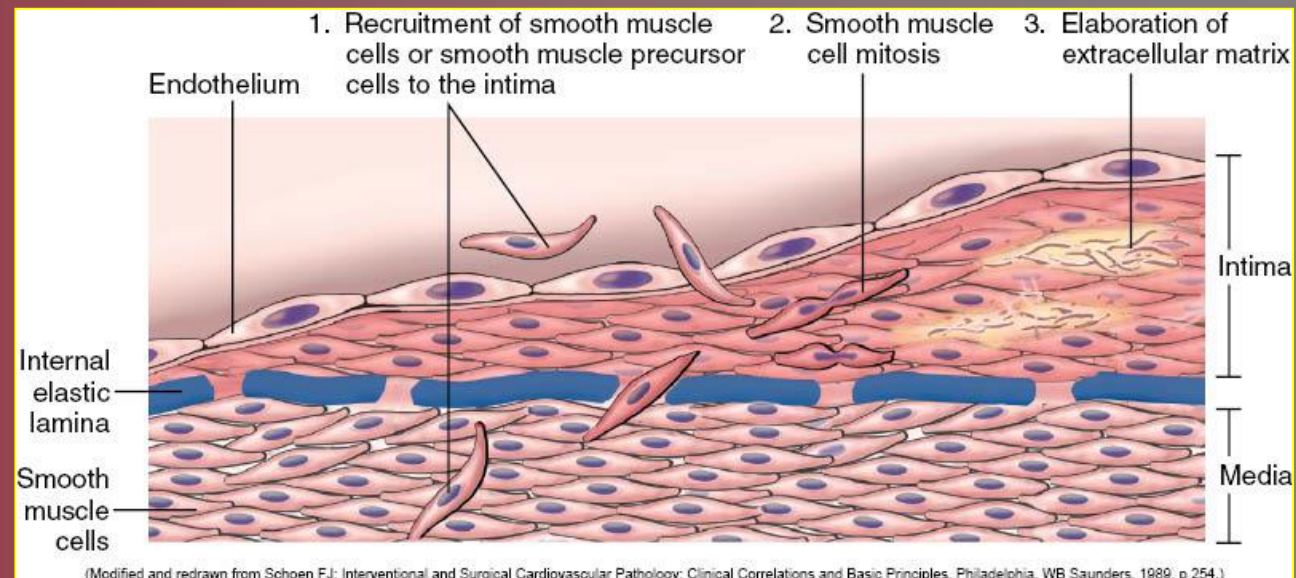
danno → ispessimento



# proprietà cellule muscolari



**Vasocostrizione/vasodilatazione**  
**Produzione ECM, collagene, proteoglicani, elastina**  
**Elaborazione fattori di crescita e citochine**  
**Migrazione e proliferazione citochine-indotte**  
**Attivazione da PDGF, FGF, IFN- $\gamma$ , IL-1**  
**Inibizione da eparansolato, NO<sub>2</sub>, TGF $\beta$**   
**Regolazione da renina/angiotensina, catecolamine, estrogeni, ...**



## Endotelio

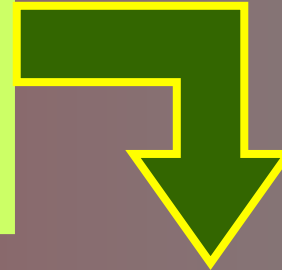
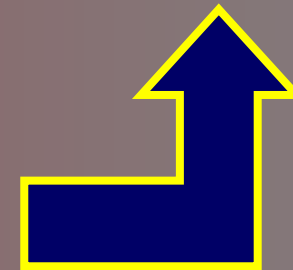
Attività pro/anticoagulante e fibrinolitica  
Elaborazione di molecole procoagulanti  
Produzione matrice extracellulare  
Modulazione flusso ematico e reatt. vascolare  
Regolazione infiammazione e immunità  
Produzione dei fattori di crescita (PDGF, IL-1)  
Ossidazione delle LDL

## Muscolo liscio

- Produzione di fattori di crescita (PDGF)
- Produzione di connettivo

## Piastrine

- Produzione di fattori di crescita (PDGF, EGF, TGF $\beta$ )



## **Monociti-macrofagi**

- **Trasporto LDL nell'intima**
- **Produzione di citochine chemiotattiche (monociti, cell. m. lisce)**
- **Produzione fattori di crescita per cell. endoteliali e m. lisce (PDG, FGF, TGF)**
- **Modulazione fenotipica cell. m. lisce (stato contrattile > secretivo)**
- **Produzione di fattori angiogenici**
- **Produzione di proteasi (collagenasi, elastasi) > lesioni complesse**
- **Produzione radicali O<sub>2</sub> (degr. lipidica) danno tissutale**
- **Produzione di lipoprotein-lipasi**
- **Immissione in circolo di macrofagi lipidici (regressione)**
- **Ossidazione lipidica (ceroidi)**
- **Ruolo di presentazione dell'antigene**

## **•Linfociti (CD4+, CD8, NK)**

- **Risposta immunitaria-autoimmune (HLA-II)**
- **Interazione (con macrofagi, endotelio e m. liscio) con:**
- **Produzione di citochine (IFN, IL-1) e fattori di crescita**
- **Infiltrazione avventiziale**

# **aterogenesi**

**sintesi**

**Ruolo dei lipidi e delle lipoproteine**

**Iperproduzione / deficit rimozione**

**Forme ereditarie**

**Forme secondarie**

- . diabete mellito, malattie renali, alcolismo, forme iatrogene, ipotiroidismo, disglobulinemie

**Iperensione (sinergismo altri f. rischio)**

**Aumento adesione monociti**

**Localizzazione intimale dei macrofagi**

**Alterazioni dei vasi legate al flusso**

**Fumo di sigaretta**

**Risposta immunitaria a glicoproteine del tabacco**

**Lesioni tendenti alla fibrosi (anche in pazienti normolipidemic)**

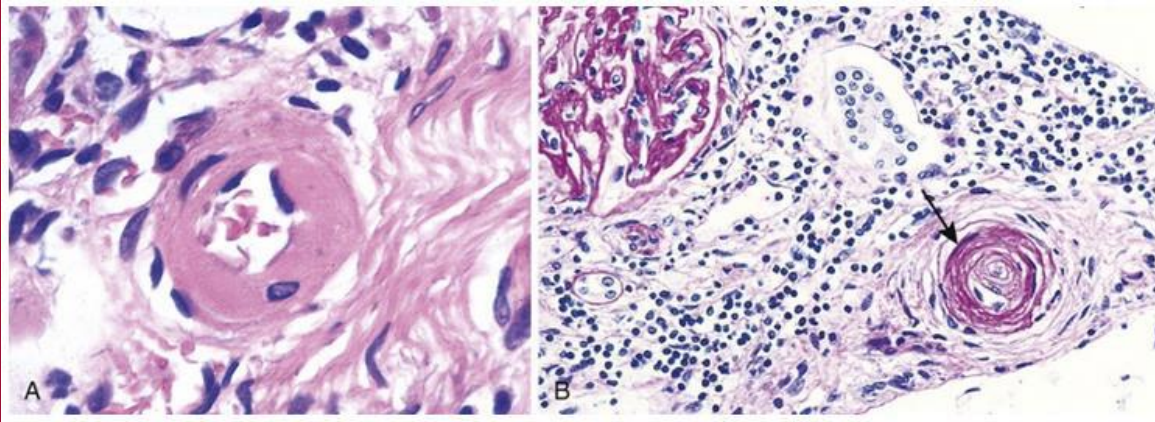
**Diabete**

**Associazione (non definita) con:**

**ipercolesterolemia, aumento HDL, ipertensione**

## ARTERIOLOSCLEROSI

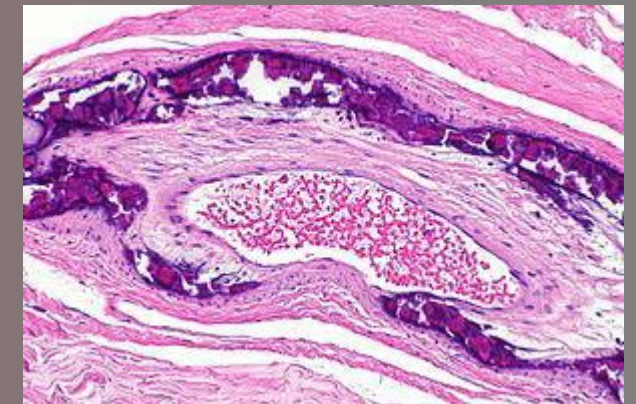
- Sede: piccole arterie e arteriole
- Causa di danno ischemico
- Forma ialina e iperplastica



**nosografia  
aterosclerosi**

## SCLEROSI CALCIFICA DELLA MEDIA (m. di Moenckeberg)

- Calcificazione della parete delle arterie muscolari (MEI)
- Pazienti > 50 anni
- Calcificazioni non oblitteranti



## ATEROSCLEROSI

- Frequente
- Enorme «burden of disease»



- Età
- Genere
- Iperlipidemia
- Ipertensione
- Fumo
- Diabete

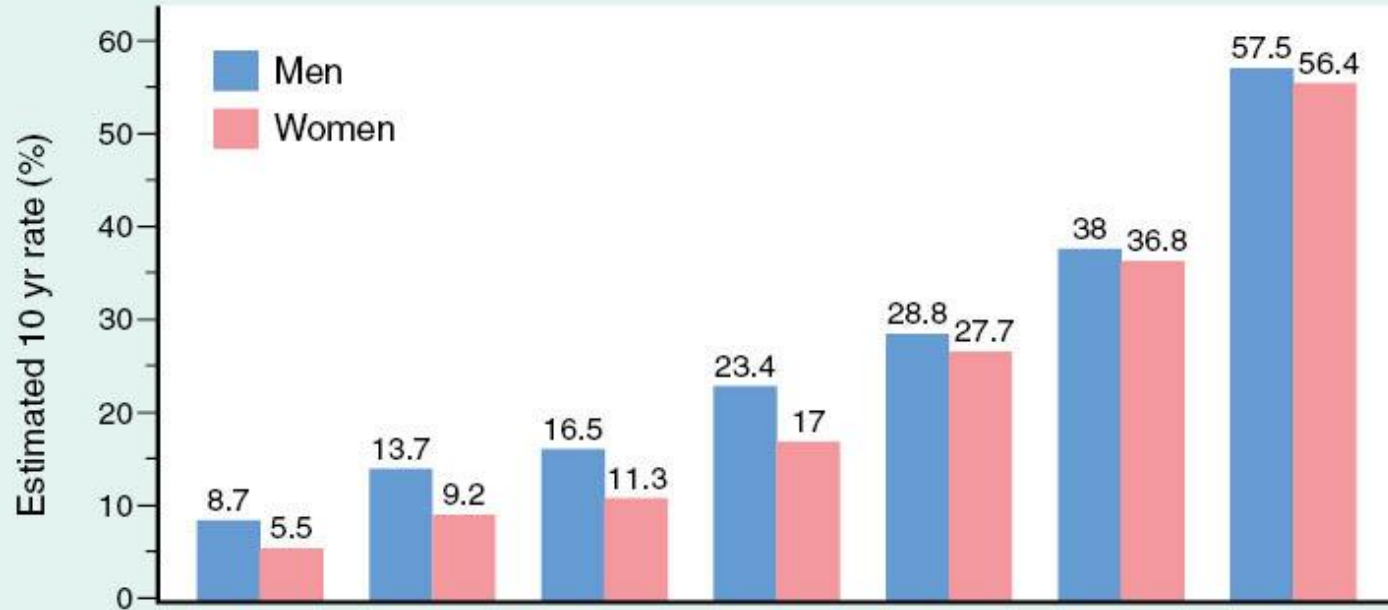


## aterosclerosi fattori di rischio

?!

- Insufficiente attività fisica*
- Stile di vita “stressante”*
- Obesità*
- Uso di contraccettivi orali*
- HRT*
- Iperuricemia*
- Elevata introduzione di carboidrati*

# aterosclerosi fattori di rischio



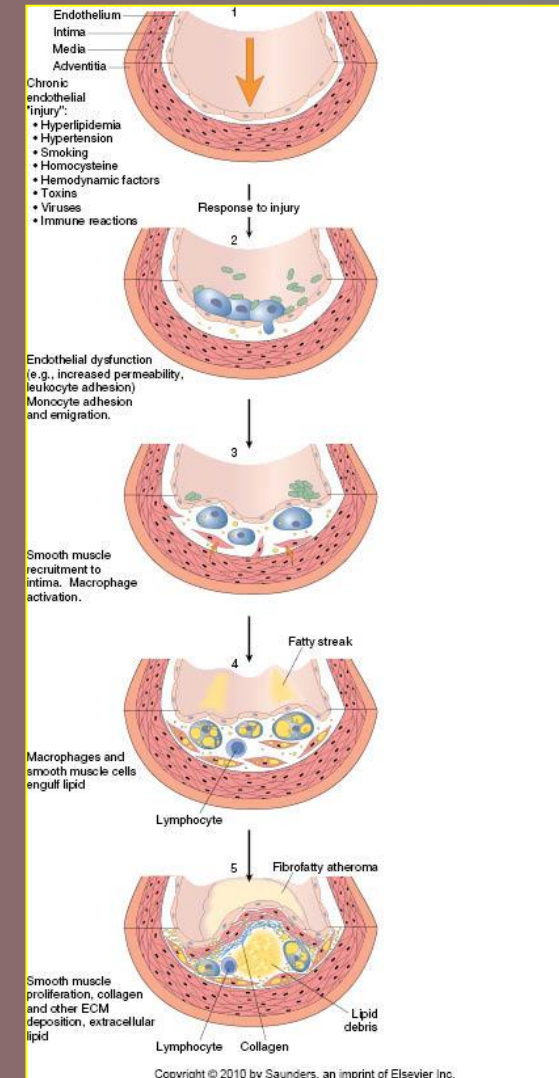
BP systolic	120	160	160	160	160	160	160
Cholesterol	220	220	260	260	260	260	260
HDL-C	50	50	50	35	35	35	35
Diabetes	-	-	-	-	+	+	+
Cigarettes	-	-	-	-	-	+	+
LVH by ECG	-	-	-	-	-	-	+

(From O'Donnell CJ, Kannel WB: Cardiovascular risks of hypertension: lessons from observational studies. J Hypertension 16 [Suppl. 6]:3, 1998, with permission from Lippincott Williams & Wilkins.)

# aterosclerosi patogenesi

**Danno endoteliale  
(response to injury hypothesis)**

**Risposta infiammatoria  
Migrazione leucocitaria  
Ritenzione/ossidazione di lipoproteine  
Formazione del focolaio**



# aterosclerosi patogenesi

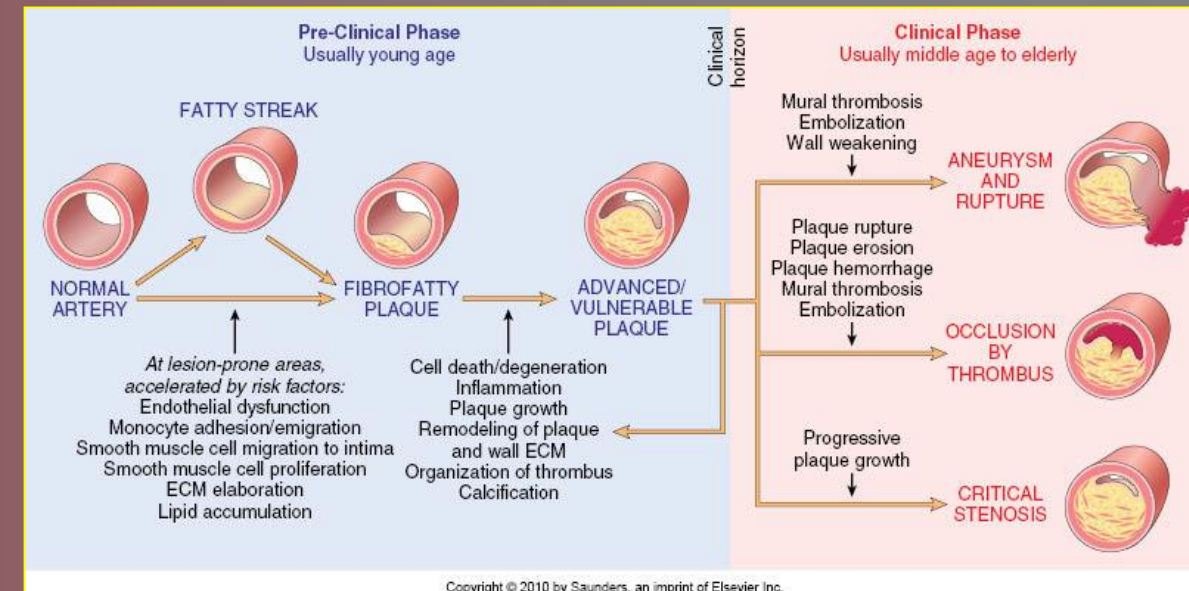
## attivazione endotelio

**Geni indotti:**  
molecole adesione  
citochine/chemochine  
fattori di crescita  
mediatori vasoattivi  
proteine della coagulazione  
proteine MHC

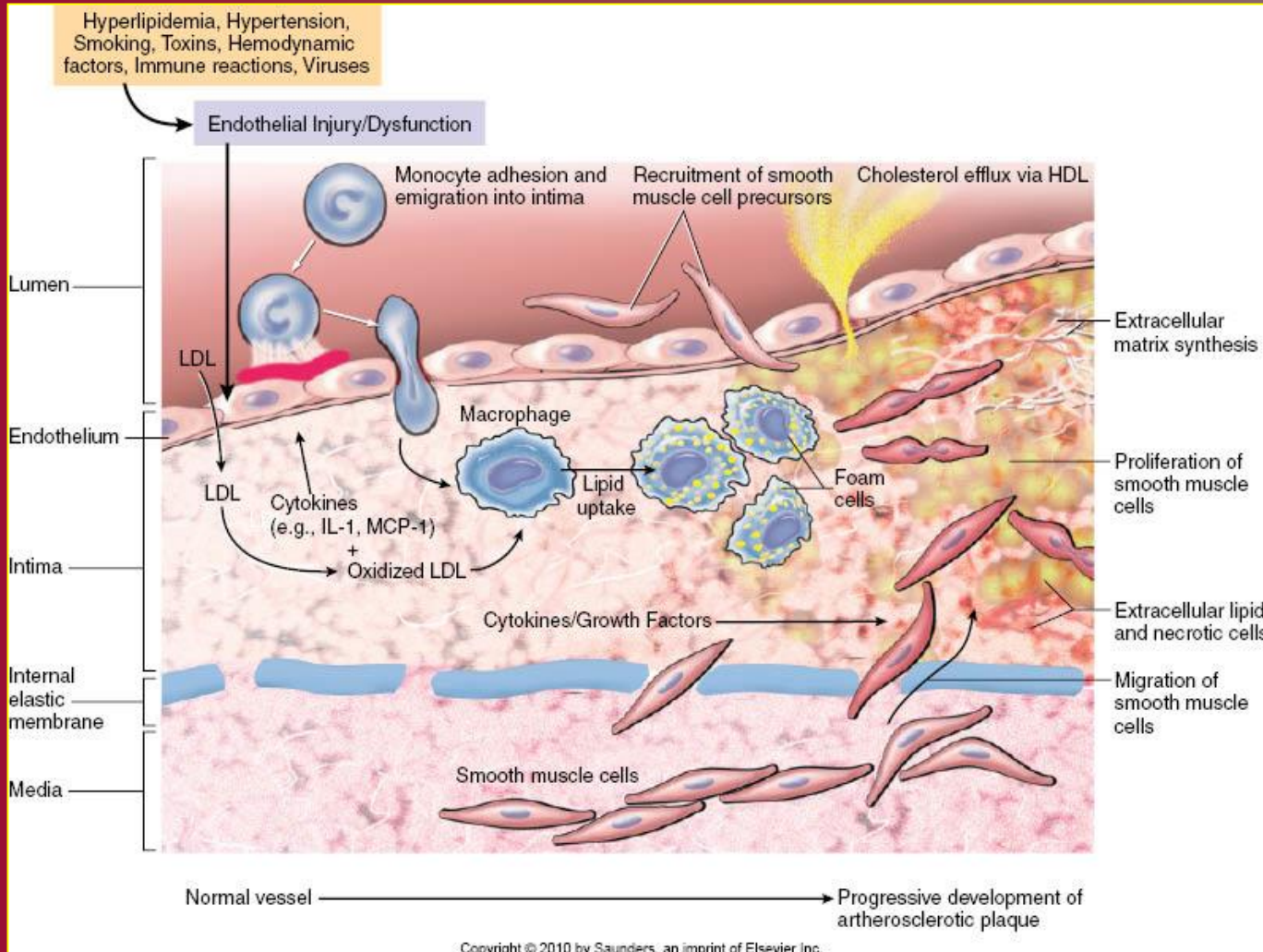
...

## alterazioni funzionali

**Attivatori:**  
citochine  
prodotti batterici  
forze emodinamiche  
prodotti dei lipidi  
glicosilazione avanzata e suoi prodotti  
virus  
complemento  
ipossia



# aterosclerosi il danno



**Produzione proteoglicani (CS)**  
**Aumento della matrice extracellulare**  
**Ritenzione lipidica (secondaria)**  
**Iniziale paucicellularità**

**Quesiti...**  
**Agente del danno**  
**Meccanismo di penetrazione**  
**Trigger per produzione di ECM**



# aterosclerosi il danno

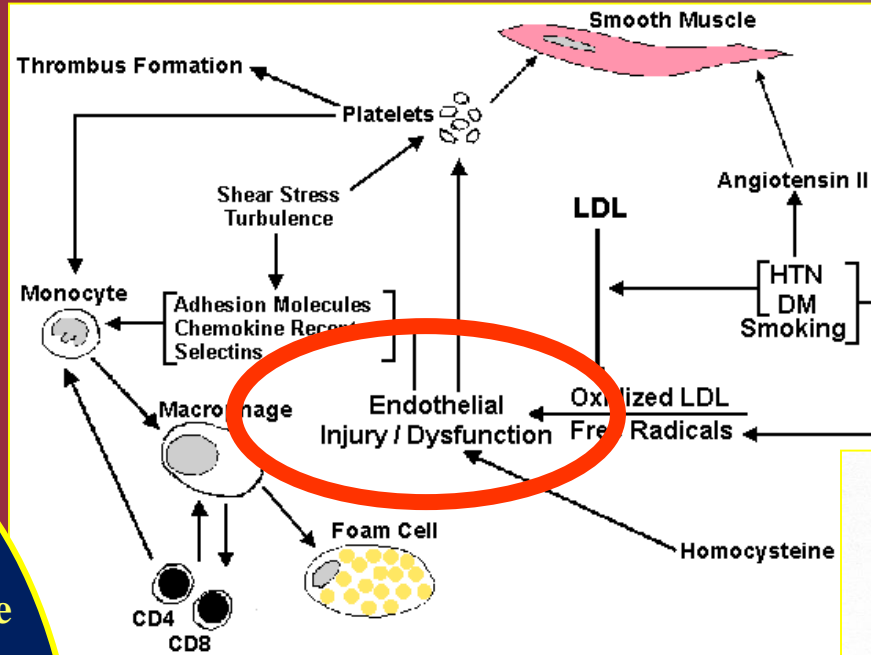
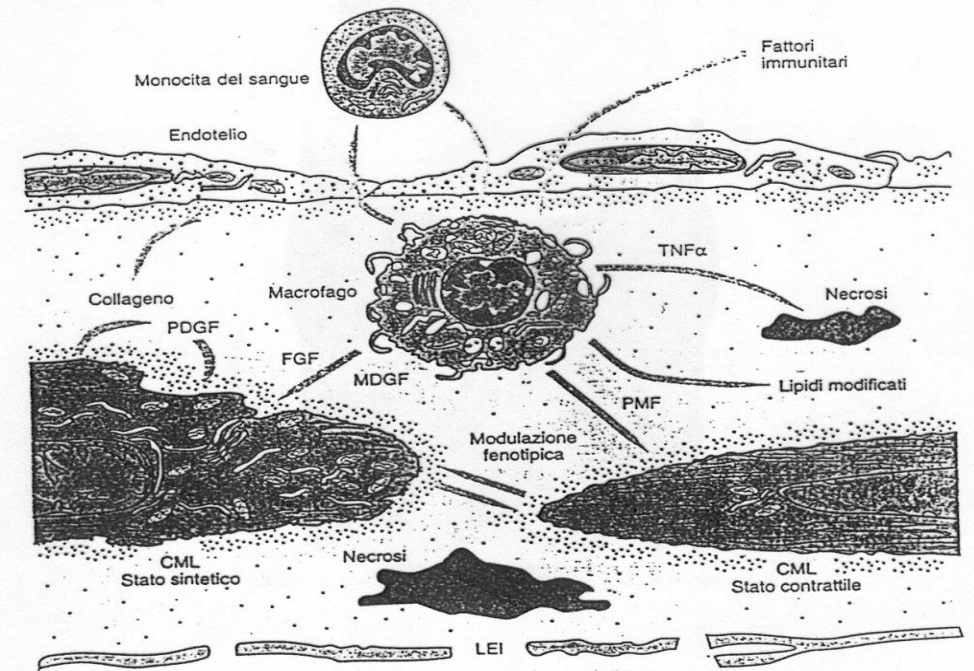


Figura 12.20 Interazione tra macrofagi e costituenti cellulari e non cellulari della placca aterosclerotica avanzata ("complicata"). MDGF=*macrophage-derived growth factor* (fattore di crescita derivato dai macrofagi); CML=*cellula muscolare liscia*; PDGF=*platelet-derived growth factor* (fattore di crescita derivato dalle piastrine); LEI=*lamina elastica interna*; PMF=*platelet mitogenic factor* (fattore mitogenico piastrinico); TNF=*tumour necrosis factor* (fattore di necrosi tumorale); FGF=*fibroblast growth factor* (fattore di crescita per i fibroblasti). Vedi anche la Sezione 12.2.8 per la trattazione sui fattori di crescita.

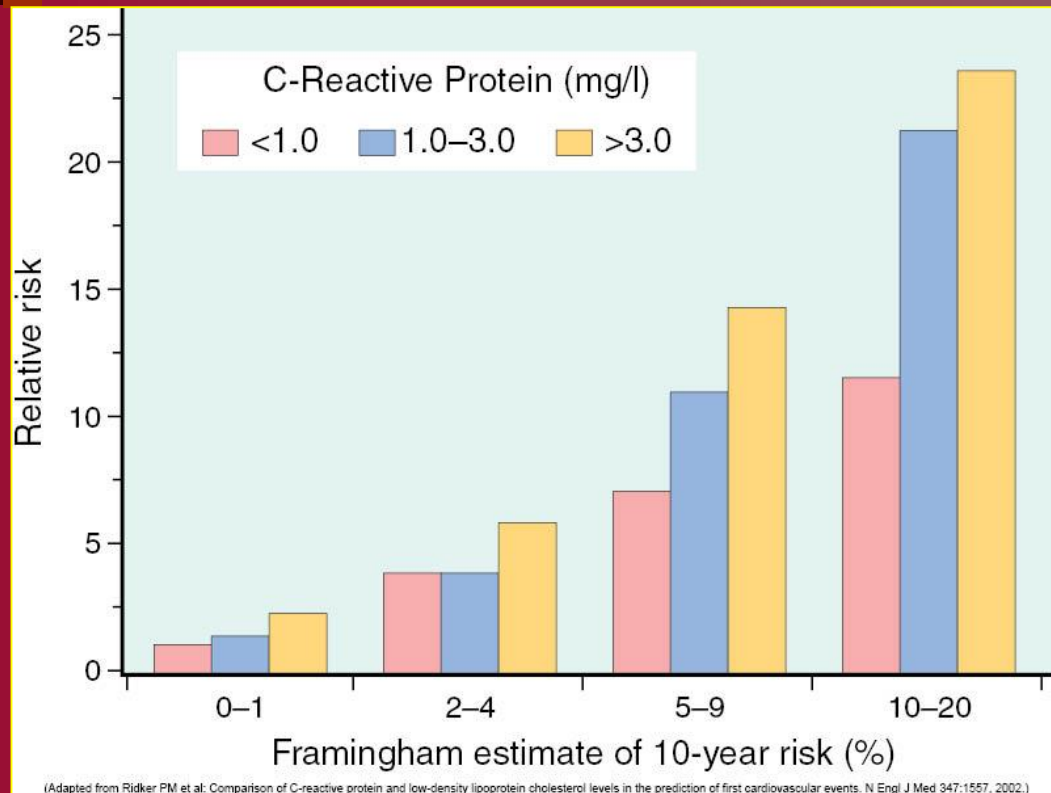


Proliferazione  
tessuto sub-intimale



Distruzione  
tessuto sub-intimale  
(MMP – necrosi)  
ulcerazione  
drenaggio  
calcificazione

## aterogenesi ruolo dell'inflammazione



### Fattori di rischio aterogeni

- Chlamidia pneumoniae
- Helicobacter pylori
- Cytomegalovirus
- Proteina C reattiva
- Amiloide serica
- Linfocitosi
- Fattori pro-trombotici
- Toll-like receptors
- Epatite A, HSV

### •Rischio di morte cardiovascolare

- Infezioni croniche (danno autoimmune)
- Infezioni respiratorie (influenza)
- Produzione di citochine (IFN, IL-1) e fattori di crescita

# lesioni aterosclerotiche

## 1. stria lipidica

**Lesione ubiquitaria, tutte le età**

**Associazione con dieta ricca in grassi saturi**

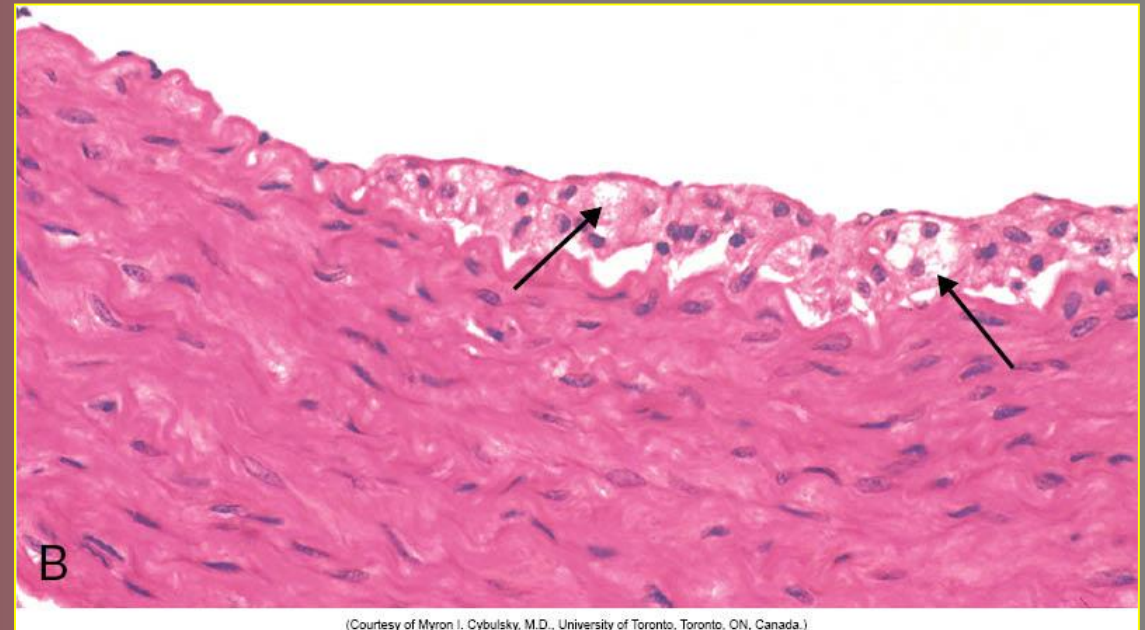
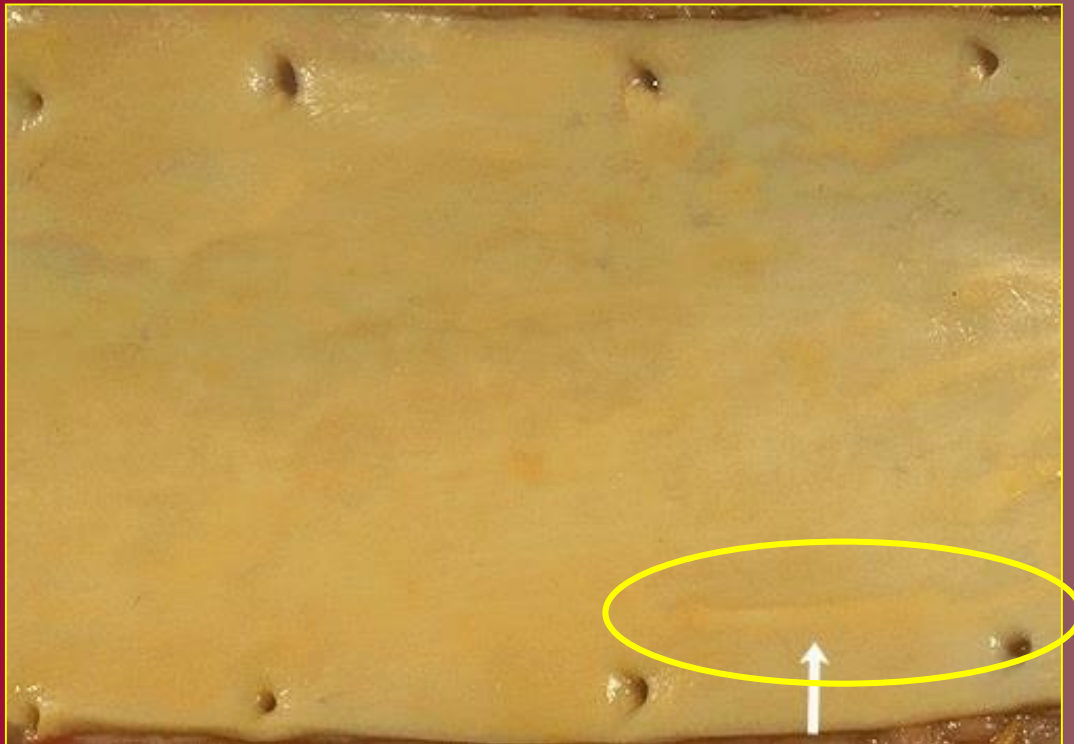
**Localizzazione di macrofagi nell'intima con fagocitosi lipidica**

**Coesistenza di componente cellulare m. liscia**

**Evoluzione variabile (arresto/progressione)**

**Forme precoci ed intermedie**

(les. gelatinose > matrice extracellulare proteoglicanica +  
macrofagi e miociti)



(Courtesy of Myron I. Cybulsky, M.D., University of Toronto, Toronto, ON, Canada.)



# lesioni aterosclerotiche

## 2. placca fibrosa

### • Zona periluminale

- Matrice connettivale collagena, miociti e macrofagi >  
>cappuccio fibroso rivestito da endotelio

### • Zona intermedia

- Cellule muscolari lisce e macrofagi inglobanti lipidi, linfociti T, talora necrosi

### • Zona basale

- Miociti circondati da matrice connettivale

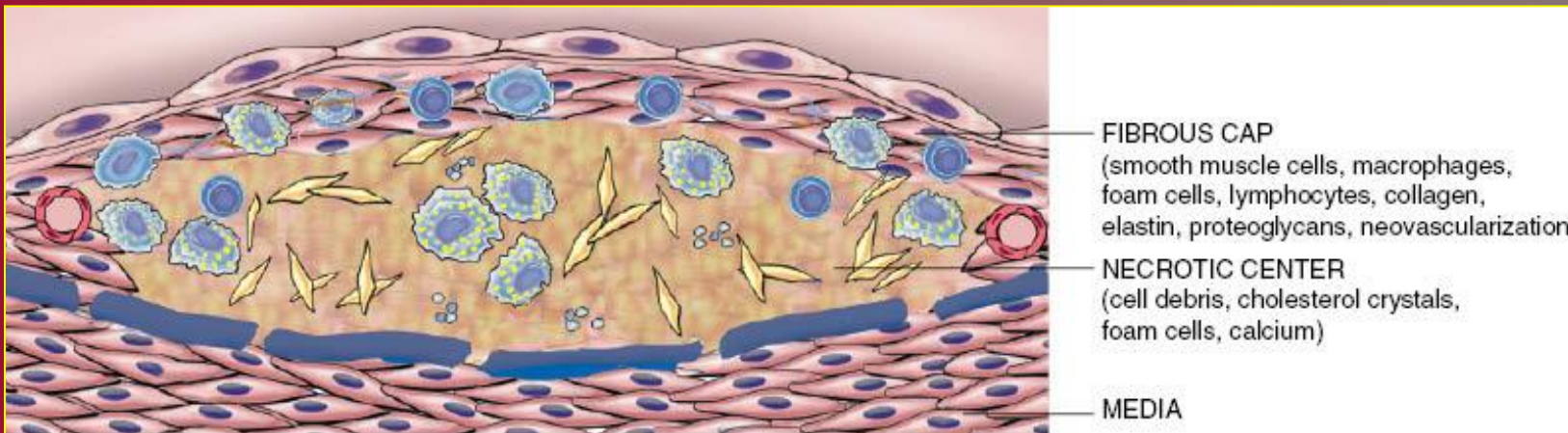
Placca “stabile”



Fattore “trigger”

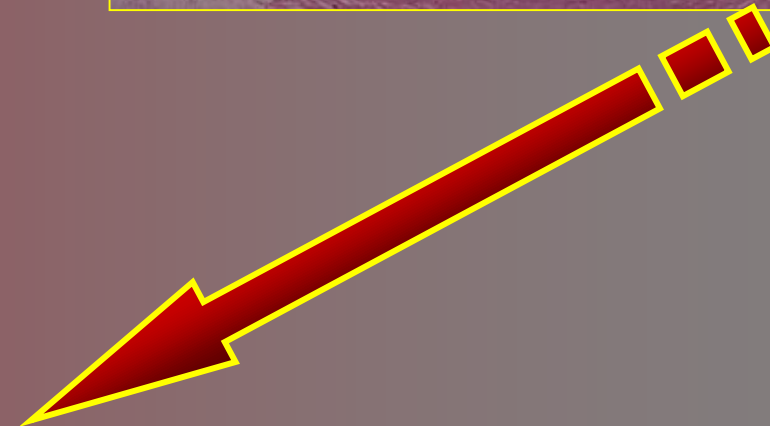
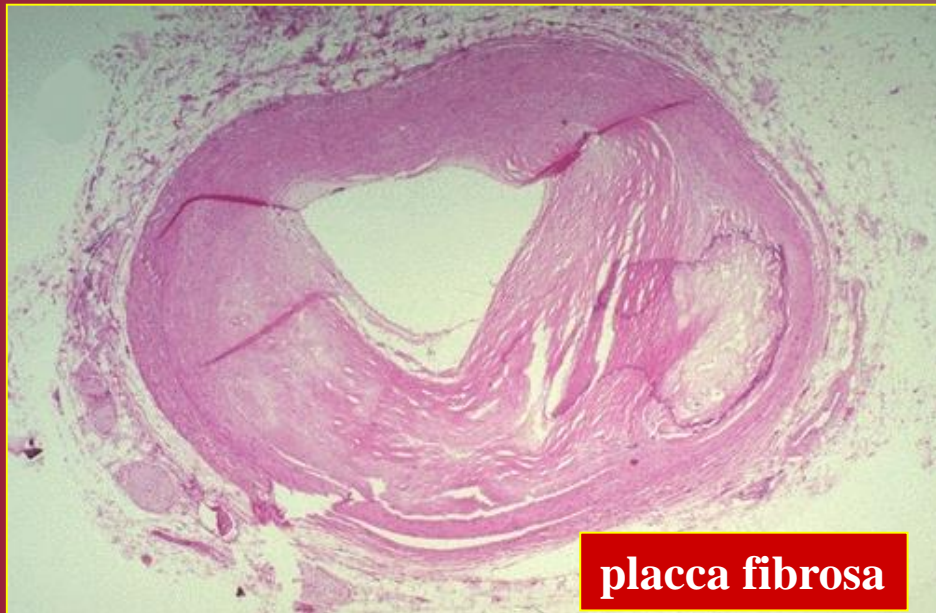
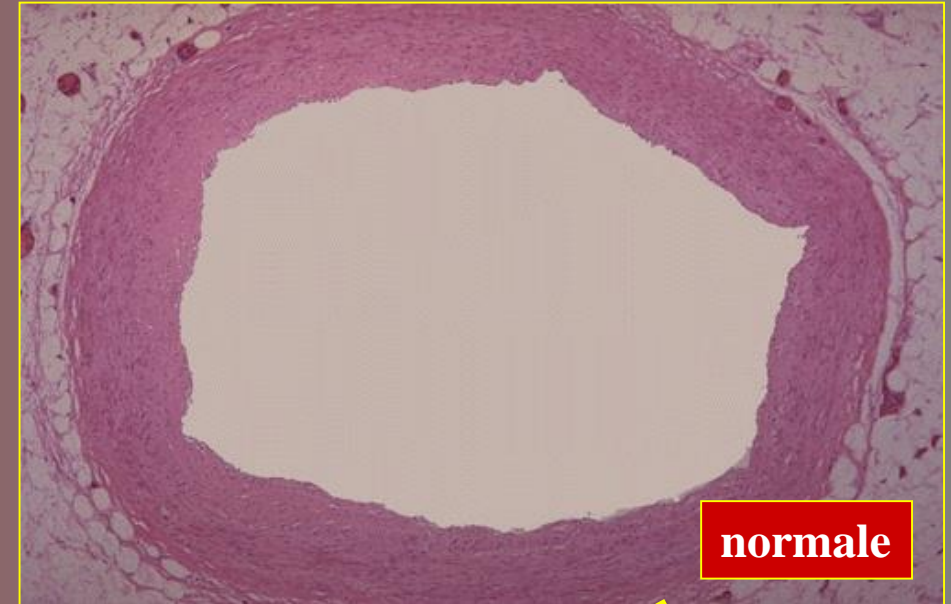


Placca “vulnerabile”



# lesioni aterosclerotiche

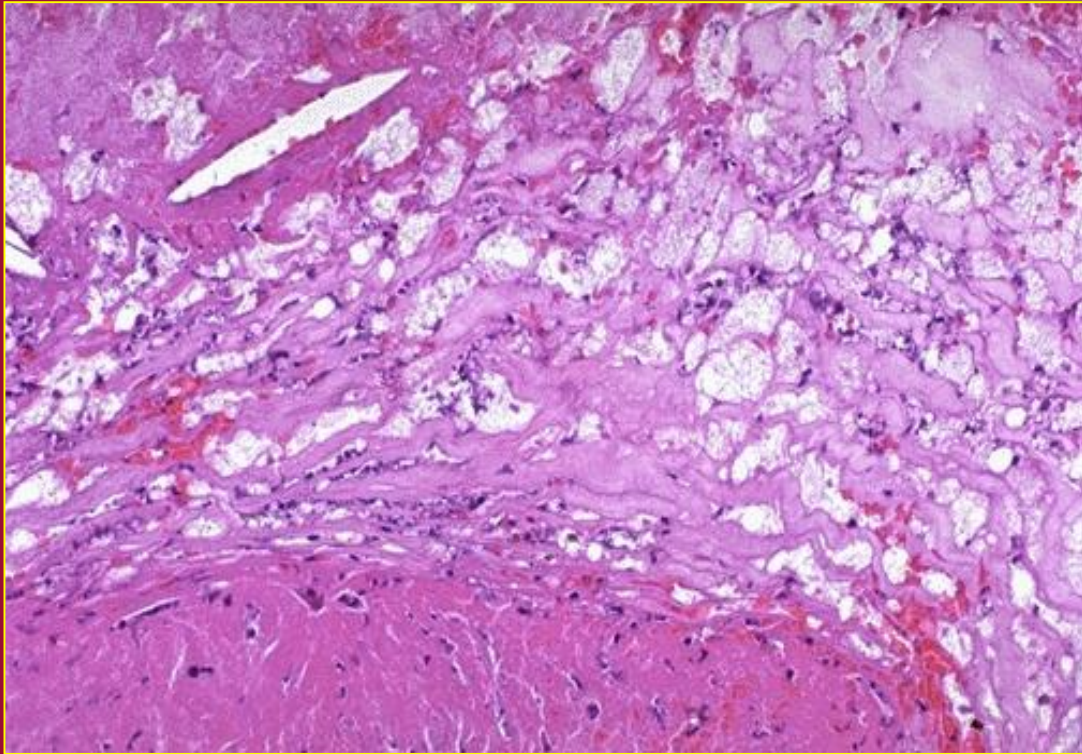
## 2. placca fibrosa





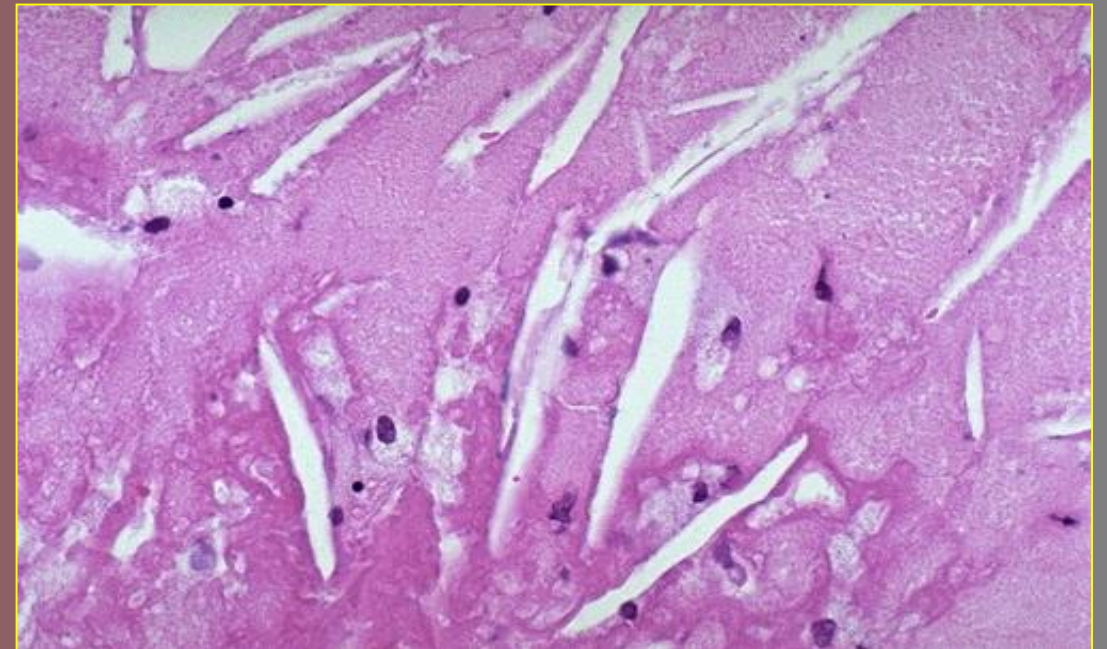
# lesioni aterosclerotiche

## 2. placca fibrosa



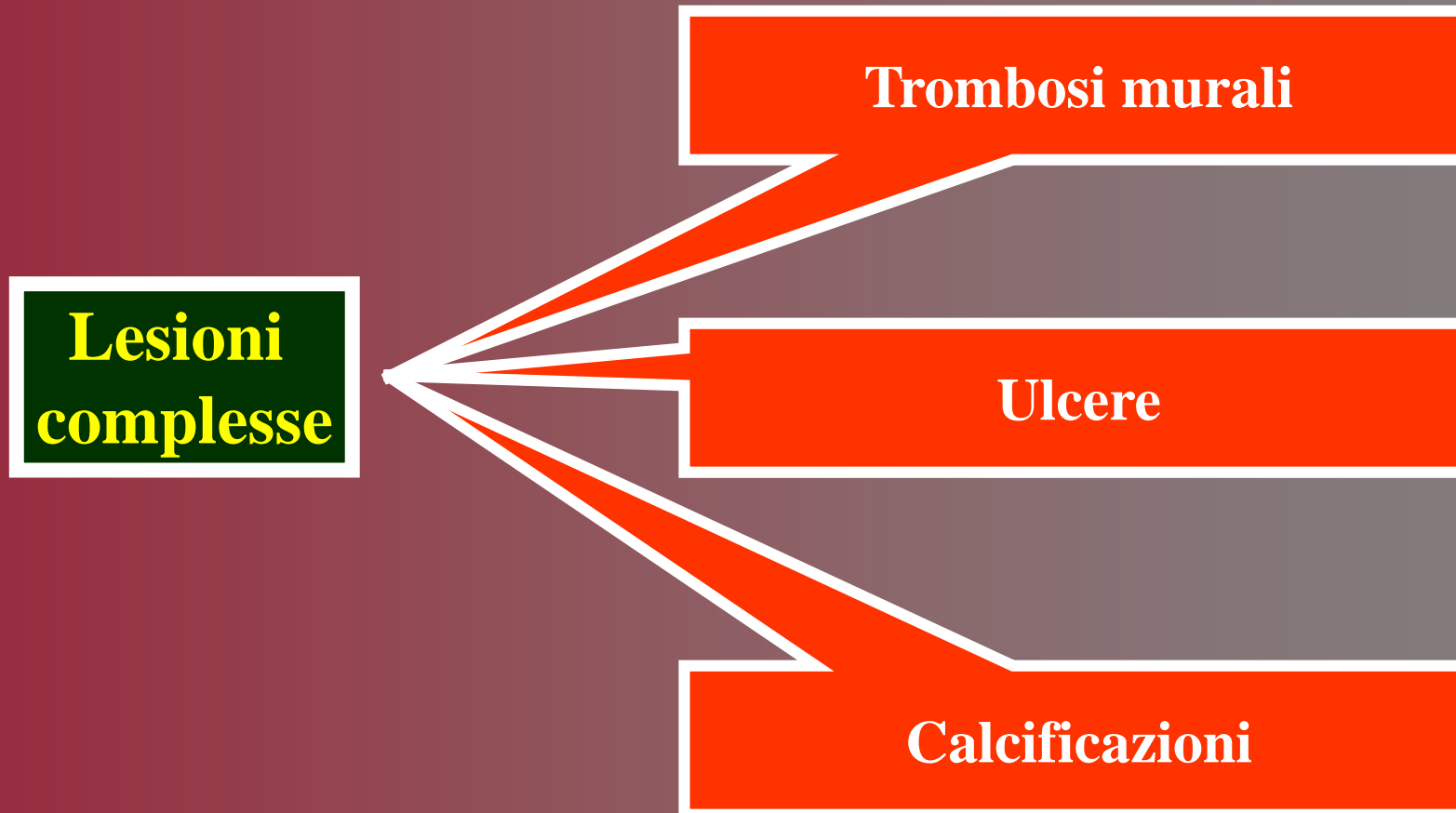
infiltrazione macrofagica

cristalli colesterolo



# lesioni aterosclerotiche

## 3. lesioni complesse





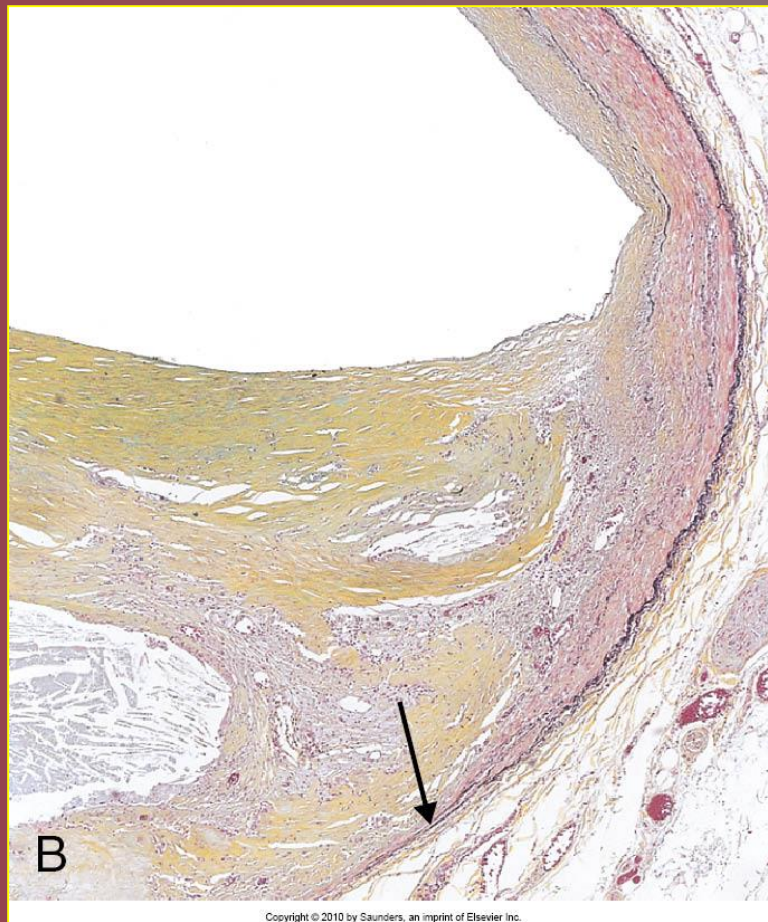
# lesioni aterosclerotiche

## 3. lesioni complesse

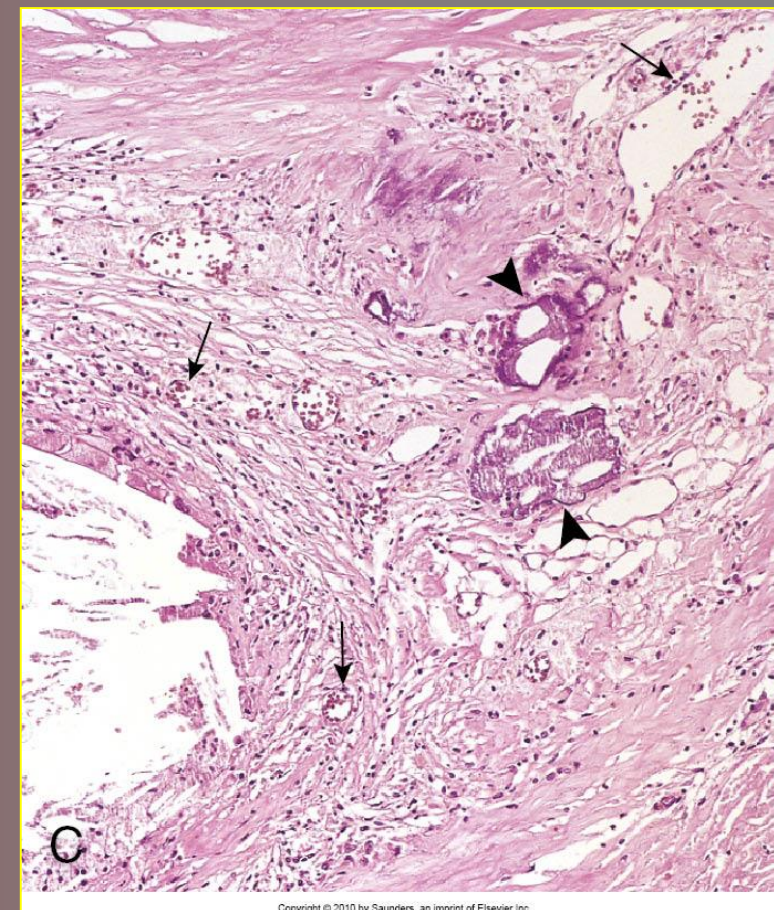


trombosi murali

necrosi



calcificazioni





**normale**



## **lesioni aterosclerotiche**

**3. lesioni complesse**



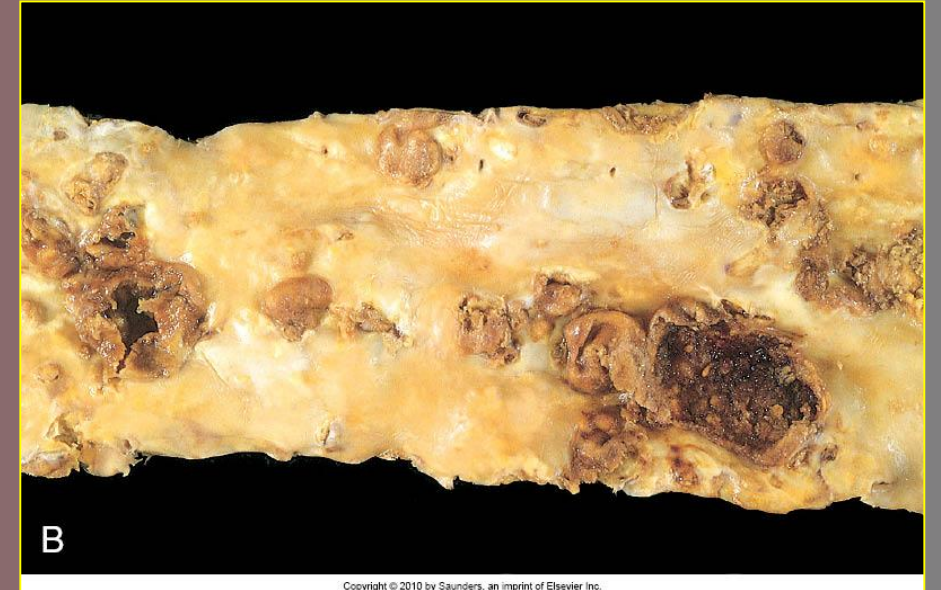
**ulcere**

**trombosi murali**

**calcificazioni**

# lesioni aterosclerotiche

## 3. lesioni complesse



ulcere

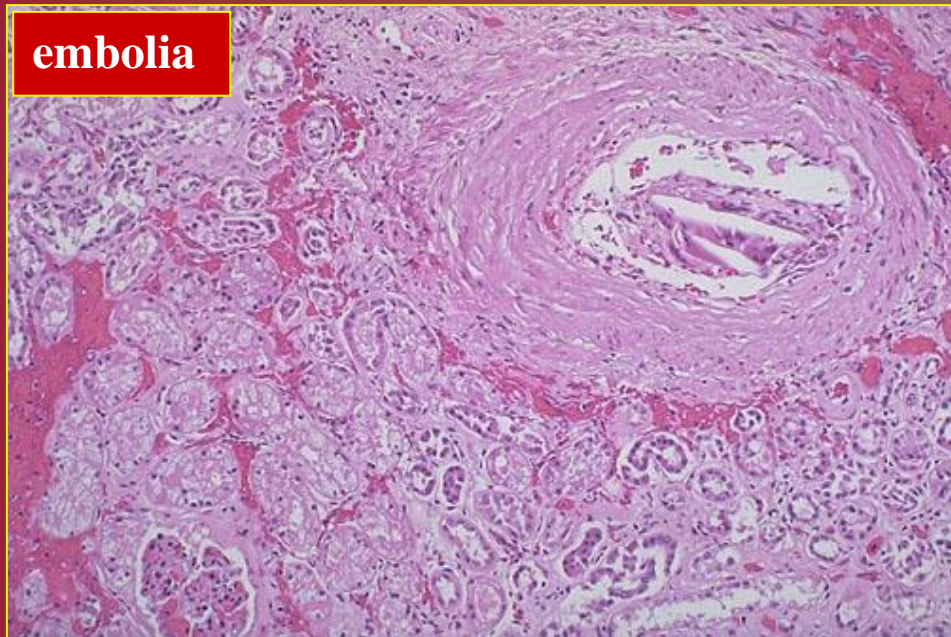
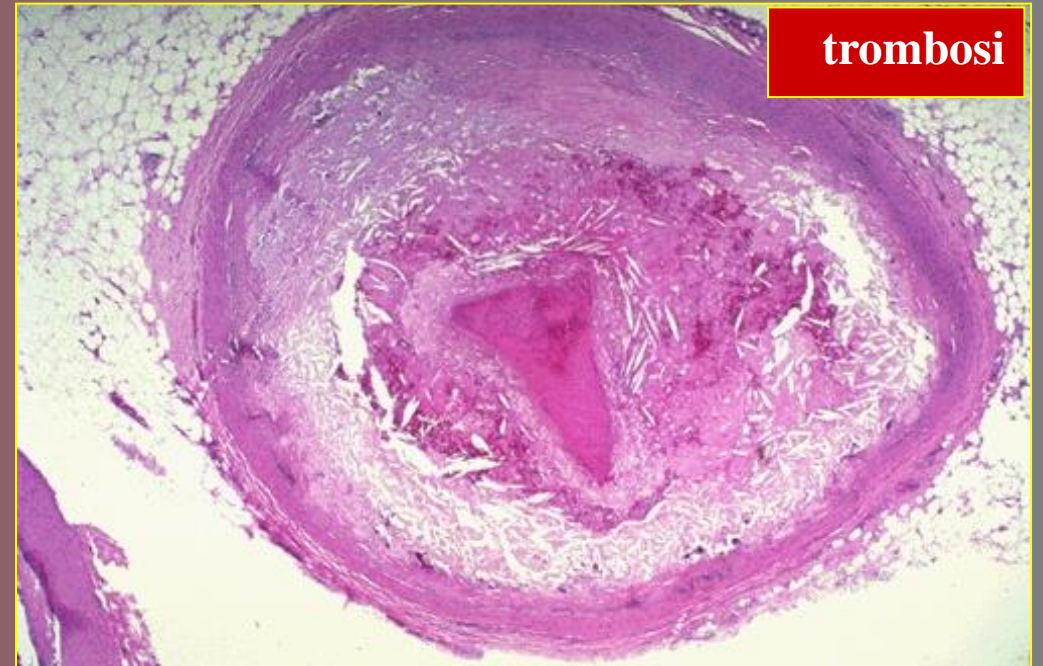
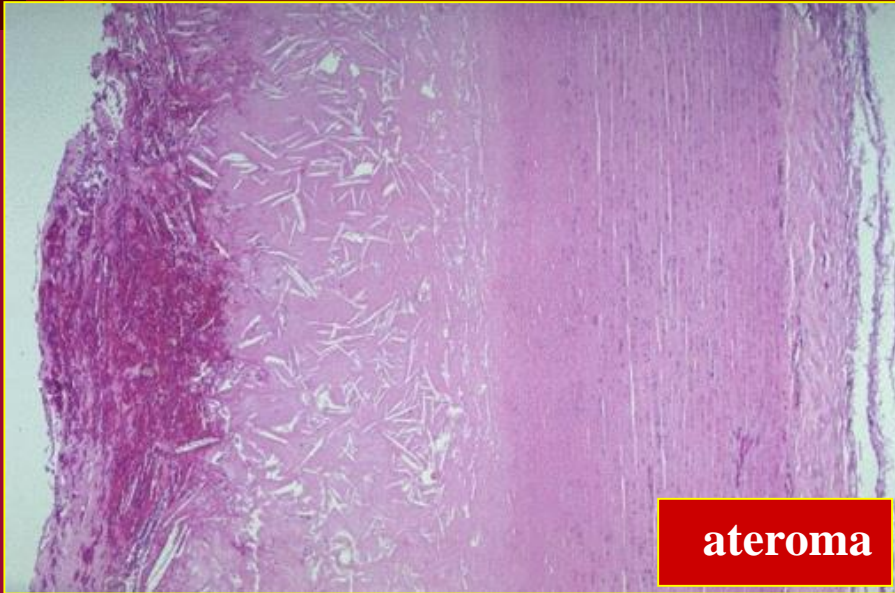
trombosi murali

calcificazioni



# lesioni aterosclerotiche

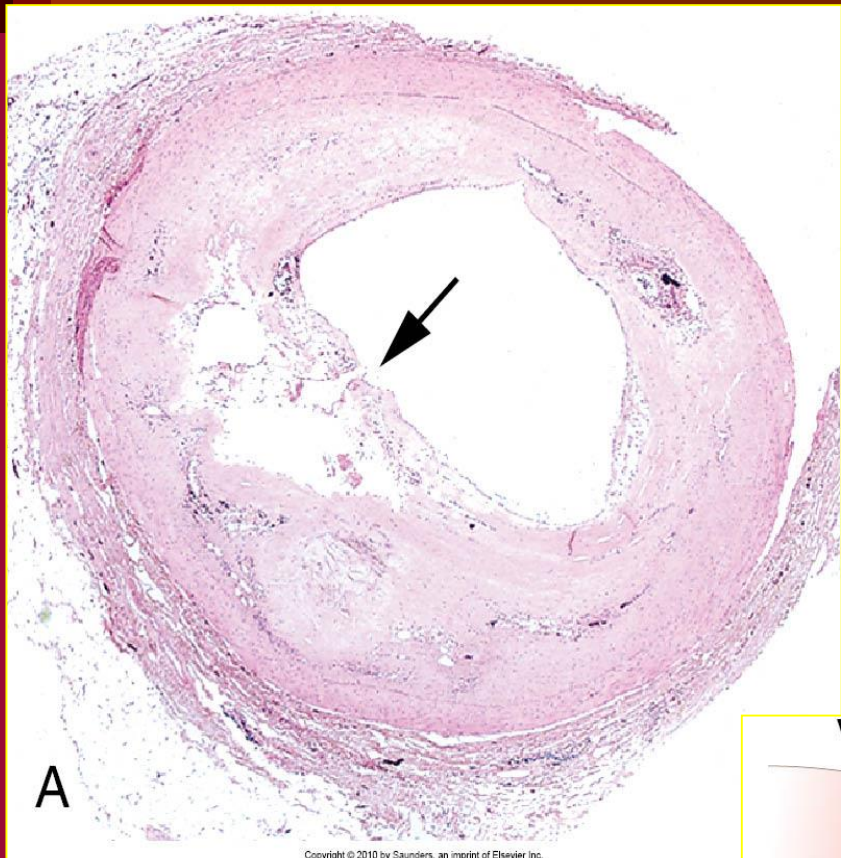
## 3. lesioni complesse





# lesioni aterosclerotiche

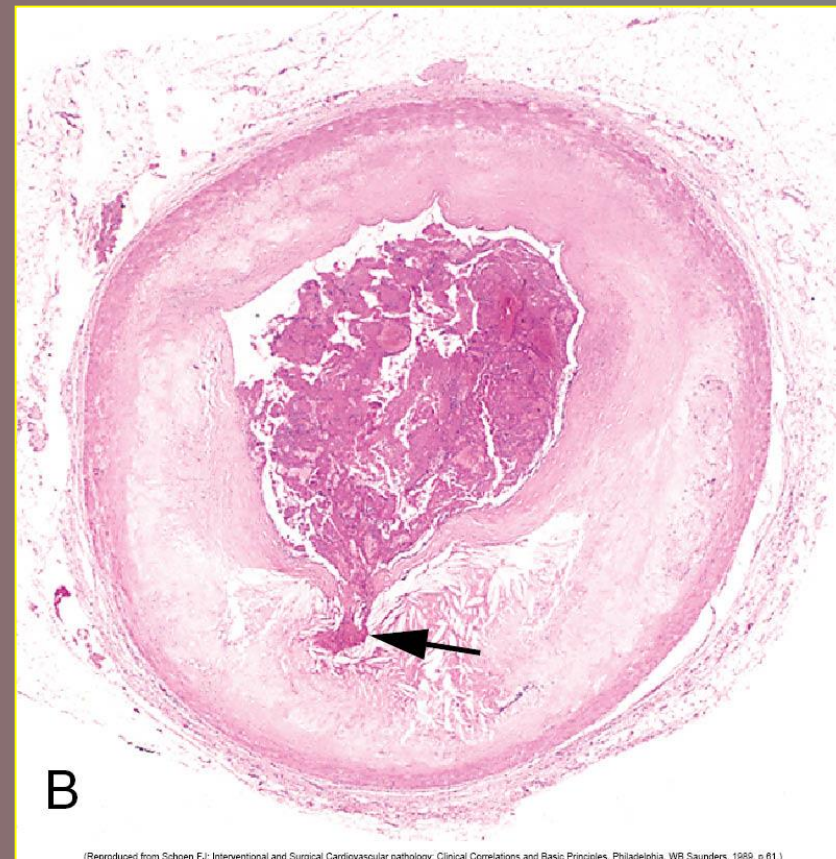
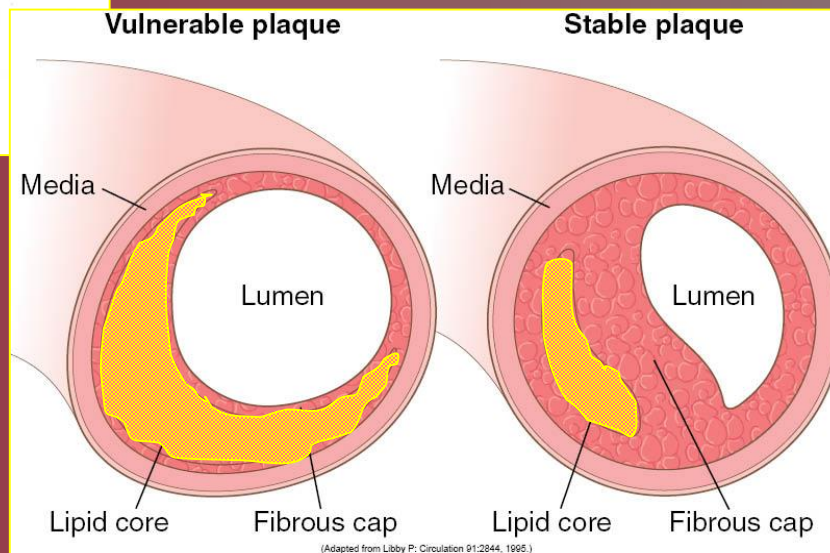
## 3. lesioni complesse



A

Copyright © 2010 by Saunders, an imprint of Elsevier Inc.

rottura della placca  
con trombo



B

(Reproduced from Schoen FJ: Interventional and Surgical Cardiovascular pathology, Clinical Correlations and Basic Principles, Philadelphia, WB Saunders, 1989, p 61.)

**occlusione**



**lesioni aterosclerotiche**

**3. lesioni complesse**



**trombosi murali**



**lesioni aterosclerotiche**  
complicanze

**Stenosi del lume**

**Ulcerazione della placca**

**Fissurazione della placca (ateroemboli)**

**Trombosi (tromboemboli)**

**Infiammazione cronica**

***Formazione di aneurismi***



### Caratteristiche e comportamento nell'AS

#### Resistenza agli agenti del danno

Mantenimento dell'integrità della parete

#### Ispessimento avventiziale

Confinamento del processo nell'intima

#### Resistenza dei fibroblasti e del collagene

Estraneità all'espansione del focolaio

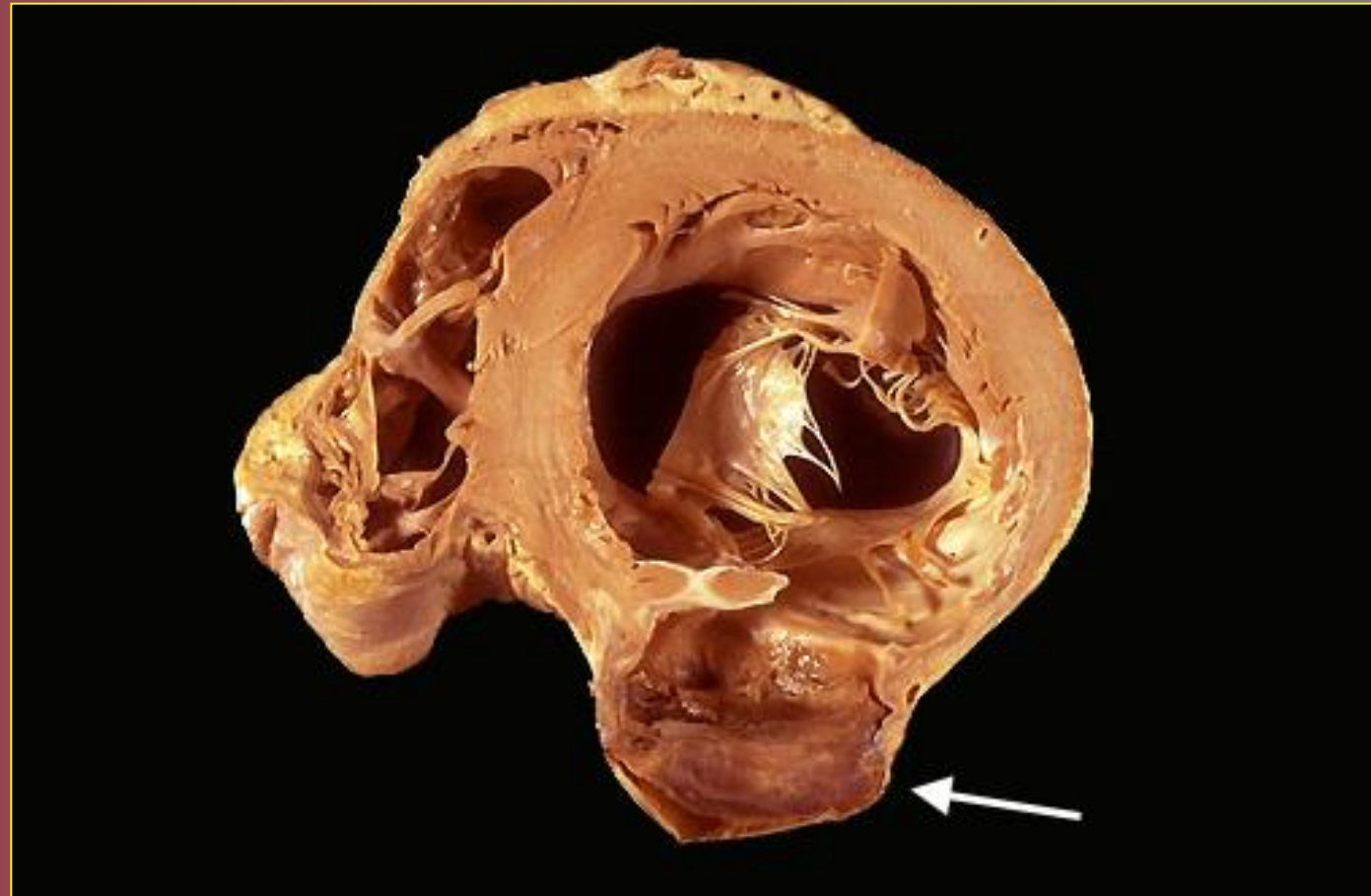


*aneurismi*

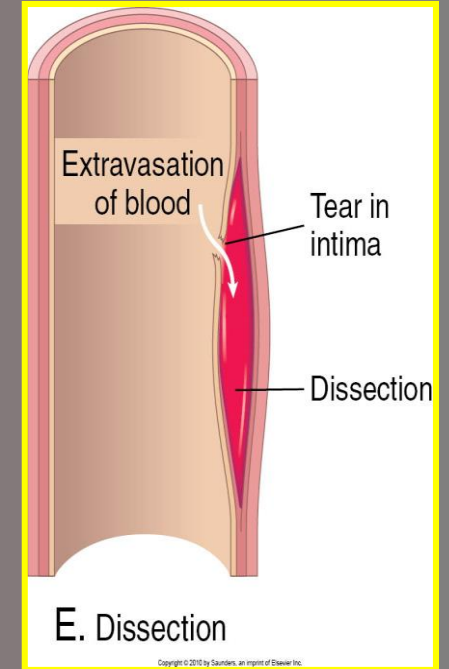
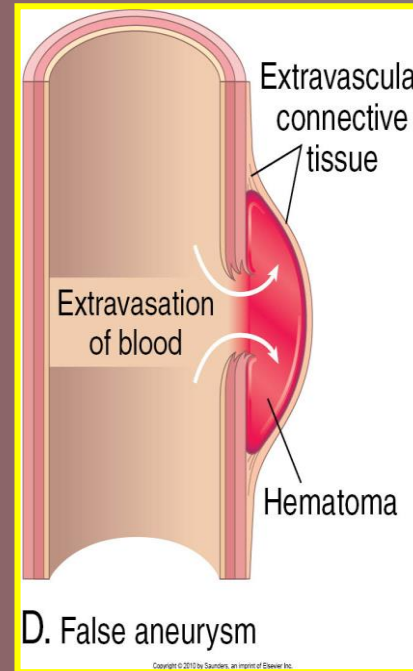
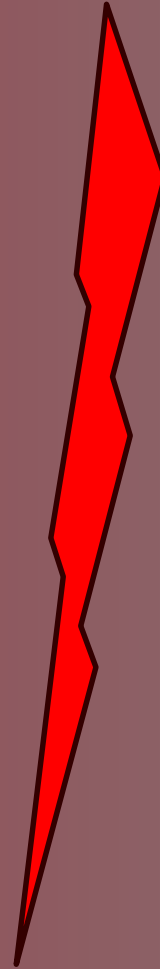
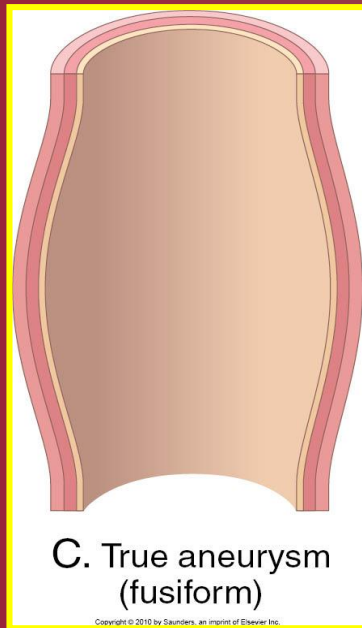
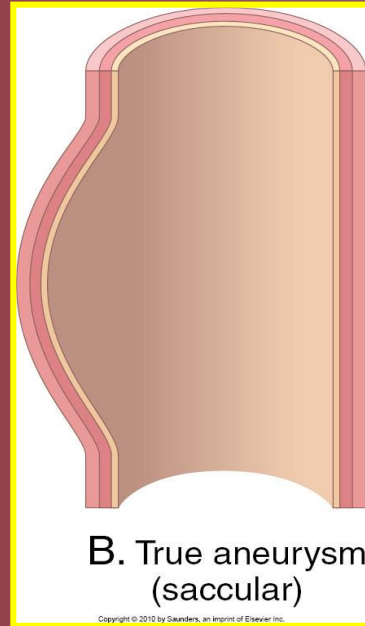
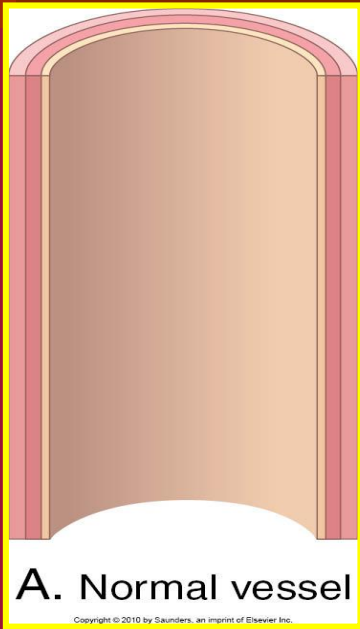
*“Dilatazione segmentaria permanente che coinvolge un’arteria, una vena o il cuore*

## Classificazione:

- topografica
- morfologica
  - sacciforme
  - fusiforme
- patogenetica
  - malformativa
  - infettiva
  - ...



# aneurismi morfologia

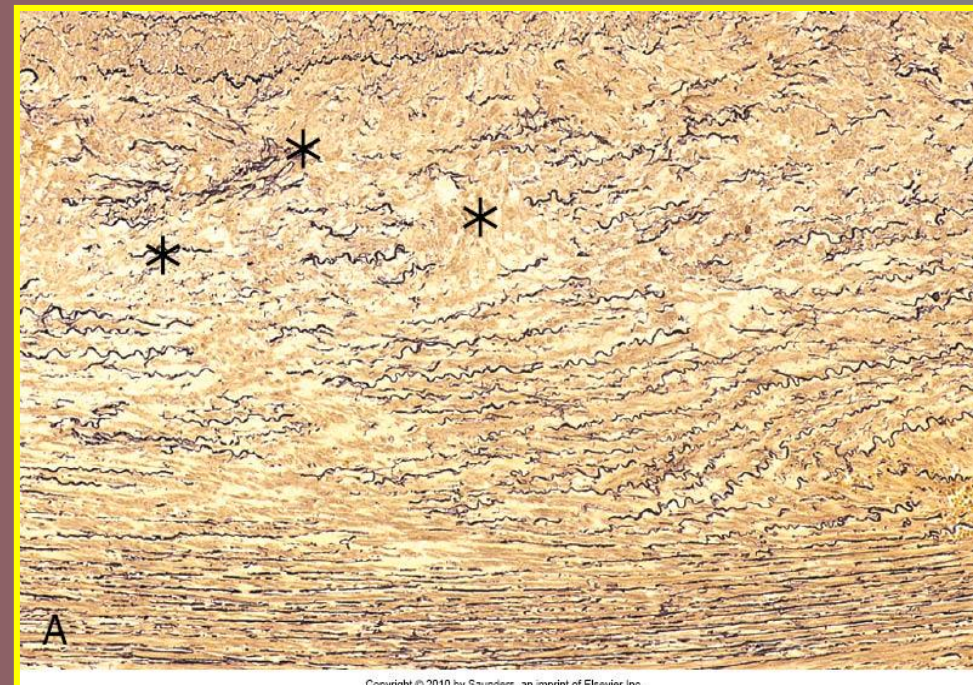




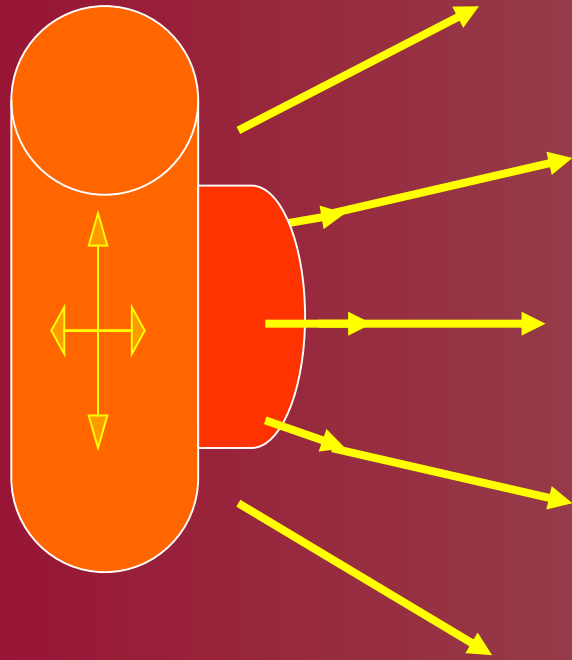
*Condizioni strutturali predisponenti  
(S. di Marfan)*

*Atrofia o necrosi delle cellule muscolari lisce  
della media  
e/o  
distruzione delle lamine elastiche*

**aneurismi**  
fattori predisponenti



**aneurismi**  
evoluzione



**Legge di La Place**  
*“La tensione parietale  
aumenta all’aumentare  
del raggio*

$$T = P \times r$$

$$s = \frac{P \times r}{th}$$

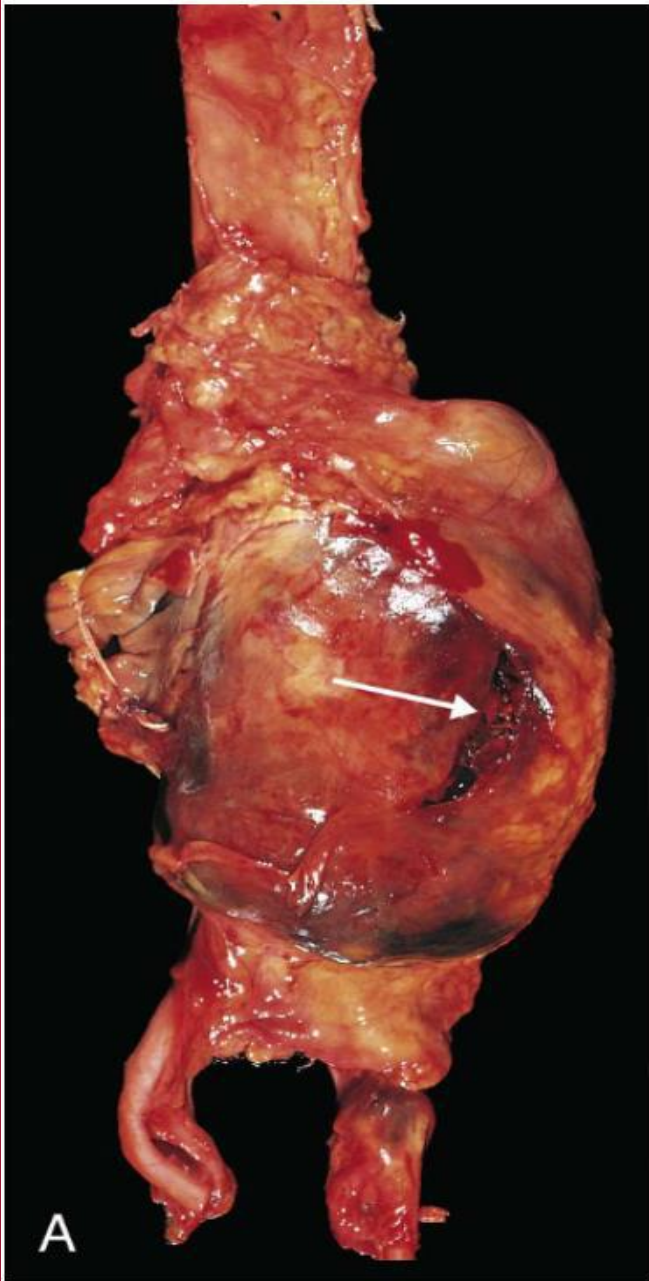
**Infezione**

**Embolizzazione**

**Rottura**

**Complicanze**





## aneurisma aorta addominale inquadramento

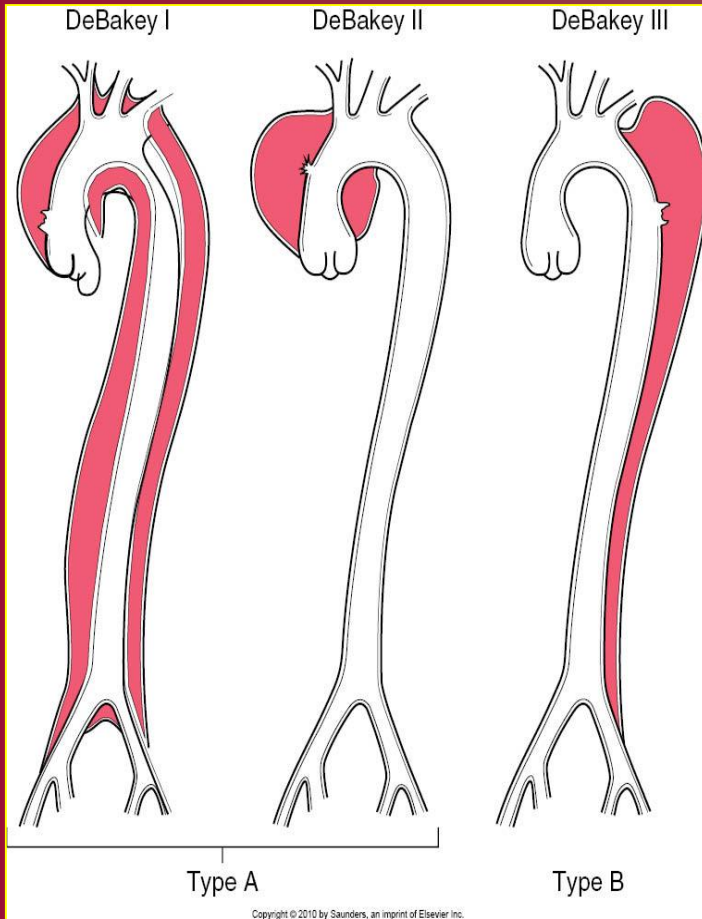
*“Dilatazione permanente del tratto addominale dell’aorta, caratterizzato da infiammazione e degenerazione della tonaca media”*

alta prevalenza

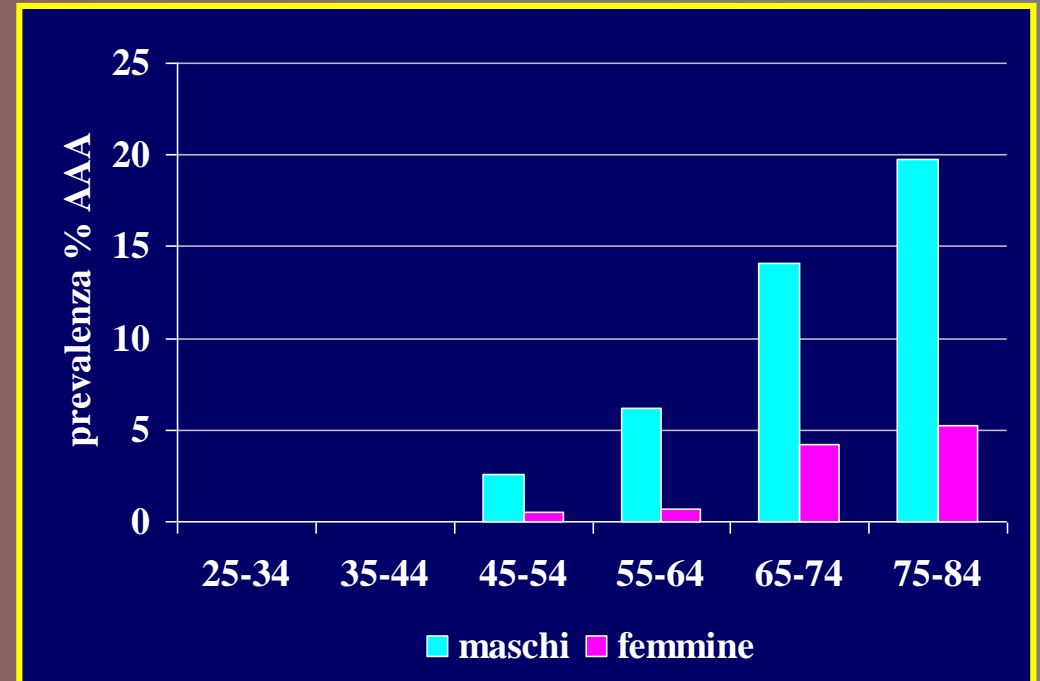
alta mortalità

limitate conoscenze patogenetiche

# aneurisma aorta addominale prevalenza

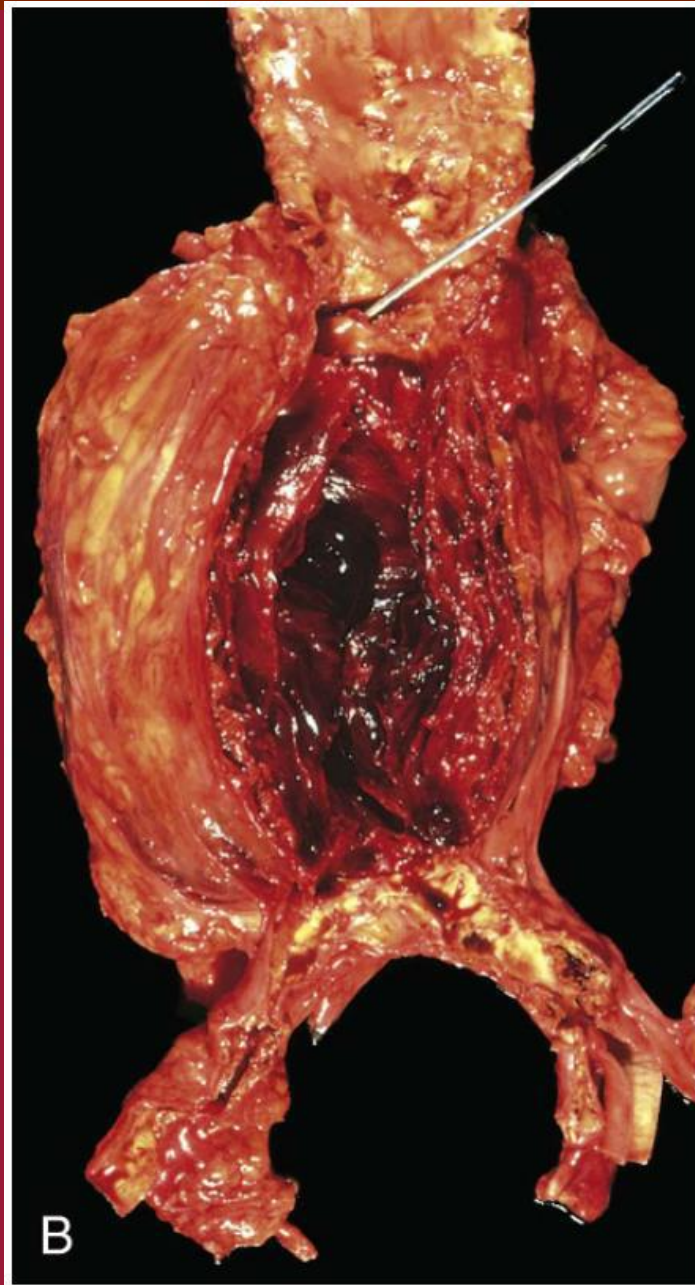


	totale	>29mm	>39mm	>75aa	*
maschi	8,9%	8,2%	1,7%	19,8%	
femmine	2,2%	2,3%	0,4%	5,2%	



\*Bonna et Al, Am J Epidemiol 2001





## aneurisma aorta addominale

evoluzione

- Rottura dell'aneurisma, mortalità:
  - globale: 60-80%
  - in vita al ricovero: 30-65%

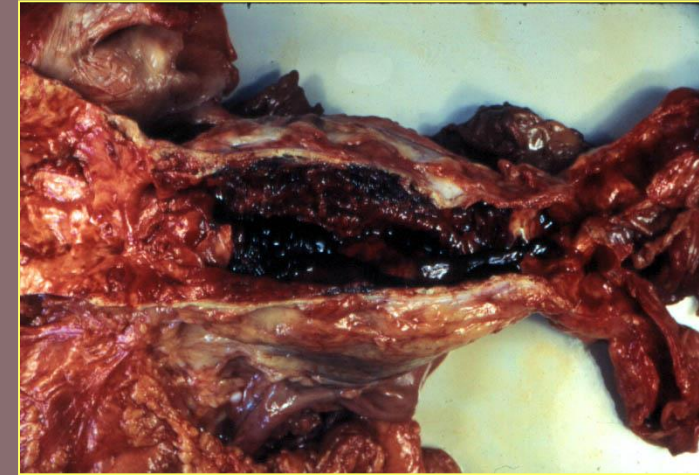
- Intervento di elezione:
  - mortalità 3-7%

# aneurisma aorta addominale

## epidemiologia

### Casistica settorato di Ferrara 1955-1979

28.295	<b>Decessi totali ospedalieri</b>
9.547	<b>Autopsie eseguite (33,4%)</b>
830	<b>Morti improvvise</b>
729	<b>Morti improvvise cardiovascolari</b>
49	<b>m.i. da rottura di aorta</b> (6% delle m.i. generali) (7% delle m.i. cardiovascolari) (17% delle m.i. c.v. non tromboemboliche)
44	<b>m.i. da rottura di aneurisma aortico</b>
15	<b>m.i. da rottura di A.A. addominale</b>

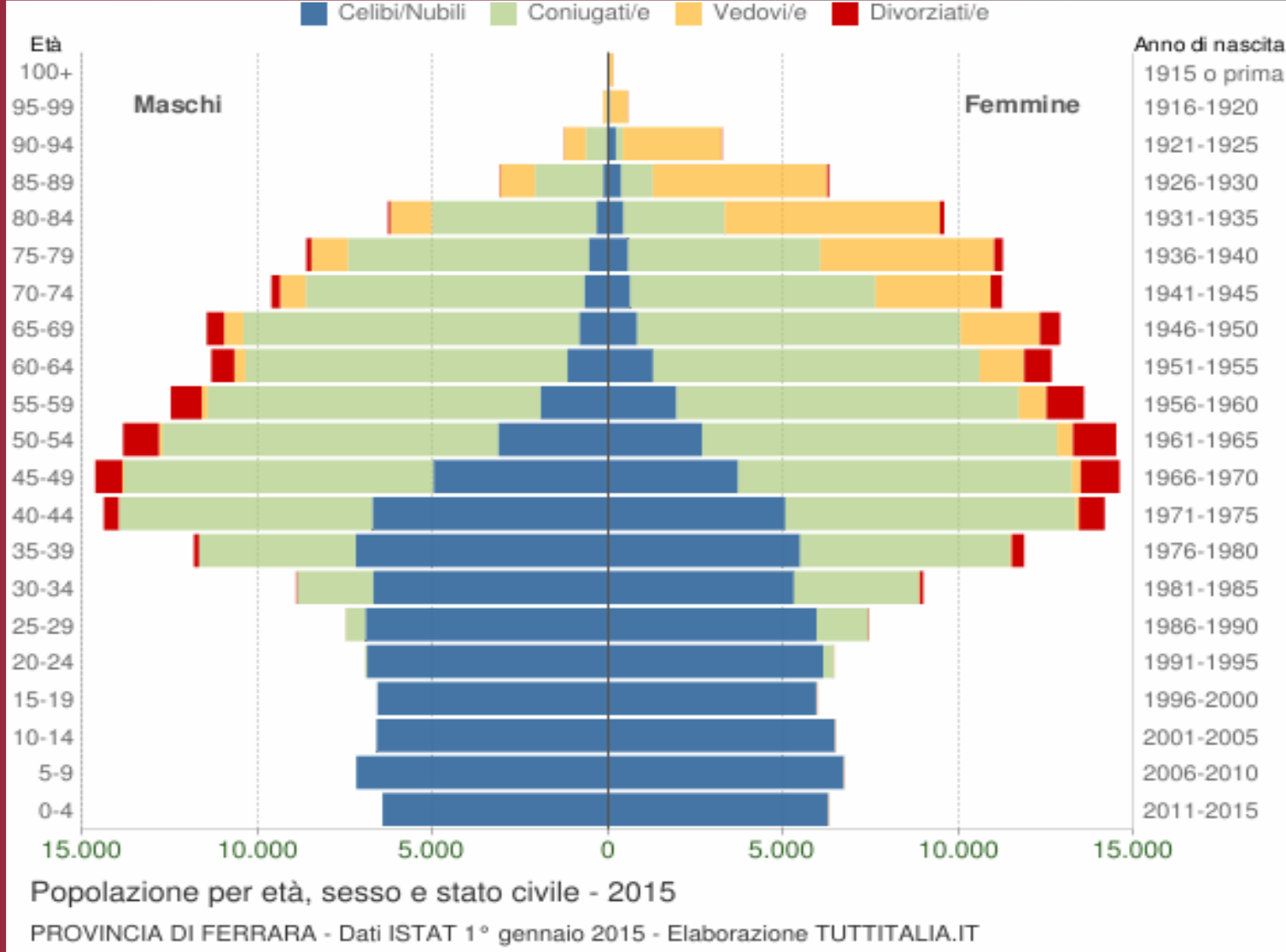


### Casistica settorato di Ferrara 1983-1993

1.038	<b>decessi non traumatici (Dip. Emergenza)</b> (63,7% M; 36,3% F)
957	<b>autopsie eseguite (92,2%)</b>
732	<b>autopsie con criteri di morte improvvisa</b>
28	<b>decessi per rottura di aneurisma aortico</b> età media 72aa (I.C. 62-82 aa) M/F 3/1 <=70aa / >70aa 1/3 m/f<=70aa 4/1 m/f >70 aa 3/1

# Provincia di Ferrara

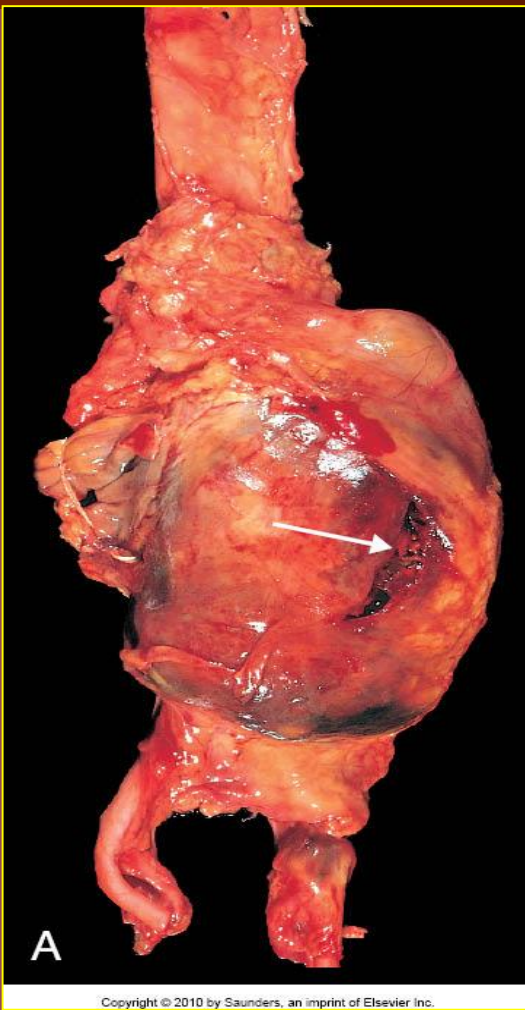
## popolazione residente



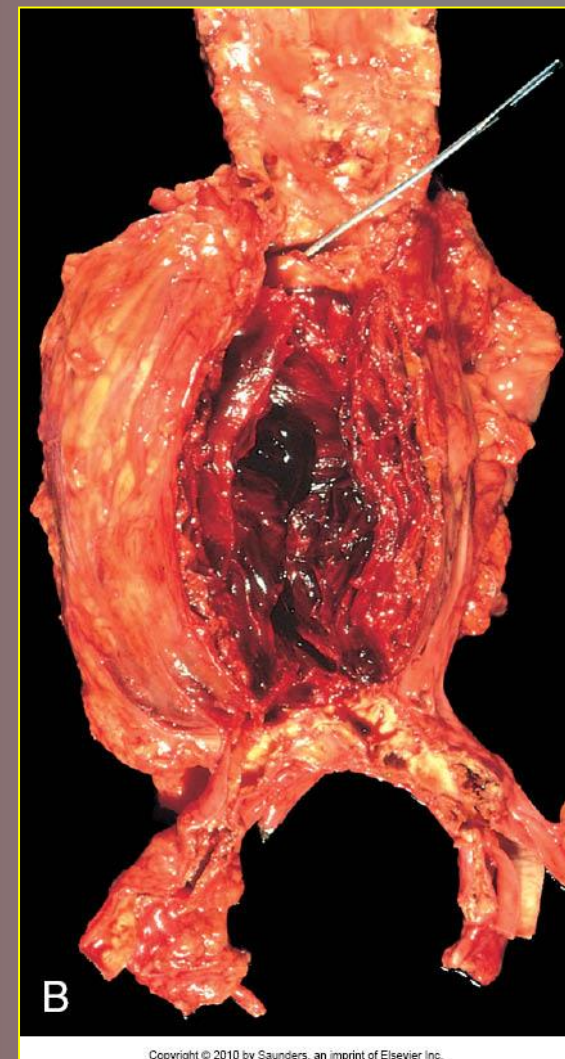


> 70 anni	maschi		%
1992	19.069		100,0
1994	20.241	↓	
1996	21.375		112,1
1998	22.159	↓	
2000	23.158		121,4
2002	23.653	↓	
2004	24.411		
2006	25.590		134,2

> 70 anni	femmine		%
1992	31.740		100,0
1994	33.385	↓	
1996	35.196		110,9
1998	36.381	↓	
2000	37.516		117,1
2002	38.088	↓	
2004	39.034		
2006	40.079		126,3



## Provincia di Ferrara popolazione residente



**Provincia di Ferrara**  
mortalità 1993-97

decessi per rottura di aneurisma aortico  
di cui addominale

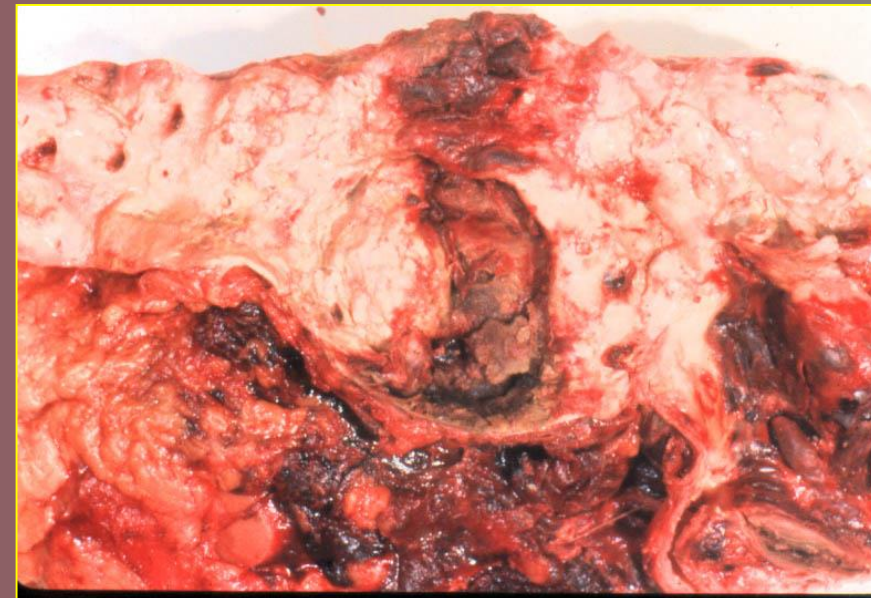
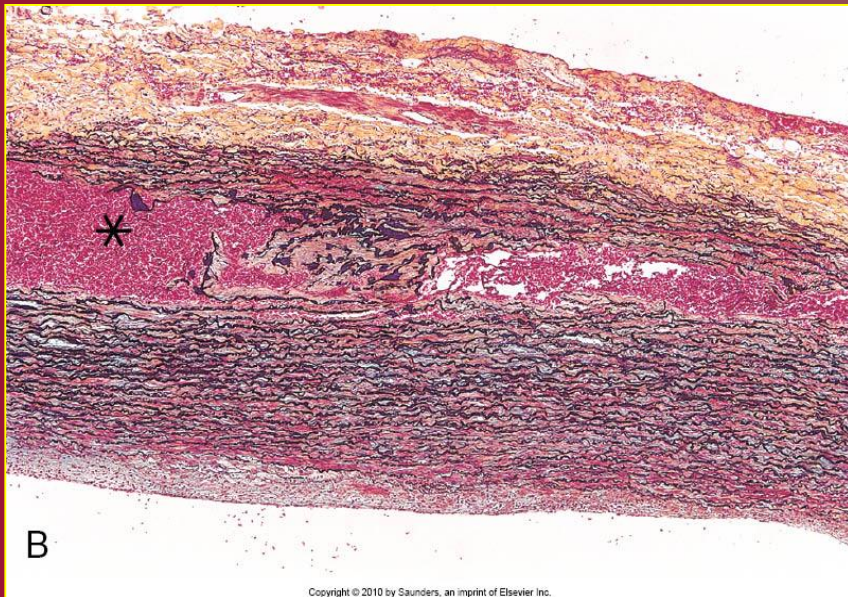
143  
52

tasso grezzo globale maschi (x 100.000)  
tasso grezzo globale femmine (x 100.000)

13,3  
3,2

rapporto M/F

4/1



# aneurisma aorta addominale

## fattori di rischio

	Maschi	Femmine
<b>Età (anni)</b>	+	+
Altezza (cm)	-	-
Peso (kg)	+	-
BMI (kg/mq)	+	-
<b>Vita/fianchi</b>	+	+
Colesterolo totale (mmol/l)	+	-
<b>Colesterolo HDL (mmol/l)</b>	+	+
<b>Trigliceridi (mmol/l)</b>	+	+
Creatinina (mmol/l)	+	-
<b>Fibrinogeno (mmol/l)</b>	+	+
PTL 10 <sup>9</sup> /l	-	-
<b>WBC 10<sup>9</sup>/l</b>	+	+
Press. diastolica (mmHg)	-	+
Press. sistolica (mmHg)	-	+
<b>Terapia antiipert. (previa o attuale)</b>	+	+
<b>Attività fisica (%)</b>	+	+
<b>Fumo (%)</b>	+	+

Fattore	Maschi		Femmine	
	OR	p	OR	p
<b>Età 25-54</b>	0.21	0.004	0.31	n.s
<b>55-69</b>	0.89	n.s	0.24	n.s.
<b>60-64</b>	1.00	-	1.00	-
<b>65-69</b>	2.18	<0.001	1.94	n.s
<b>70-74</b>	2.29	<0.001	4.81	<0.001
<b>75-89</b>	3.31	0.001	4.98	0.01
<b>Vita/fianchi (0.1)</b>	1.12	n.s	1.48	0.03
<b>Colest. totale (1mmol/l)</b>	1.19	0.009	1.18	n.s
<b>HDL (0,5mmol/l)</b>	0.63	<0.001	0.57	0.005
<b>Fibrinogeno</b>	1.42	<0.001	1.23	n.s.
<b>PTL 50.10<sup>9</sup>l</b>	0.81	0.005	0.86	n.s
<b>Press. sist. (20mmHg)</b>	0.97	n.s	1.39	1.39
<b>Terapia antiipert.</b>	1.61	0.004	2.02	0.02
<b>Fumo assente</b>	1.00	-	1.00	-
<b>pregresso</b>	3.60	<0.001	1.64	n.s
<b>corrente</b>	7.37	<0.001	5.82	<0.001

Singh K, Bønaa KH, Jacobsen BK, Bjørk L, Solberg S.  
Prevalence and Risk Factors of Abdominal Aortic Aneurysms in a Population-based Study  
The Tromsø Study  
Am J Epidemiol 2001; 154(3): 236-44



# aneurisma aorta addominale

immunità e patogenesi

**cross-reazione**  
batteri-virus  $\Rightarrow$  AAAP (40kDa)

## Inflammatione

ICAM-1  
TNF $\alpha$ , IL-1 $\beta$ -IFN $\gamma$   
Integrine

Elasto-collagenolisi  
Oncogeni/Oncosoppressori

**cross-reazione**  
batteri-virus  $\Rightarrow$  AAAP (40kDa)

## Inflammatione

Elasto-collagenolisi

## Oncogeni/Oncosoppressori

Rho/rac GEF  
IGFR-2  
p53

**cross-reazione**  
batteri-virus  $\Rightarrow$  AAAP (40kDa)

## Inflammatione

## Elasto-collagene-miocitolisi

MMP-9 / TIMP  
 $\alpha$ 2 Macroglobulina  
regolazione collagene-laminina

Oncogeni/Oncosoppressori

# aneurisma aorta addominale

## immunità e patogenesi

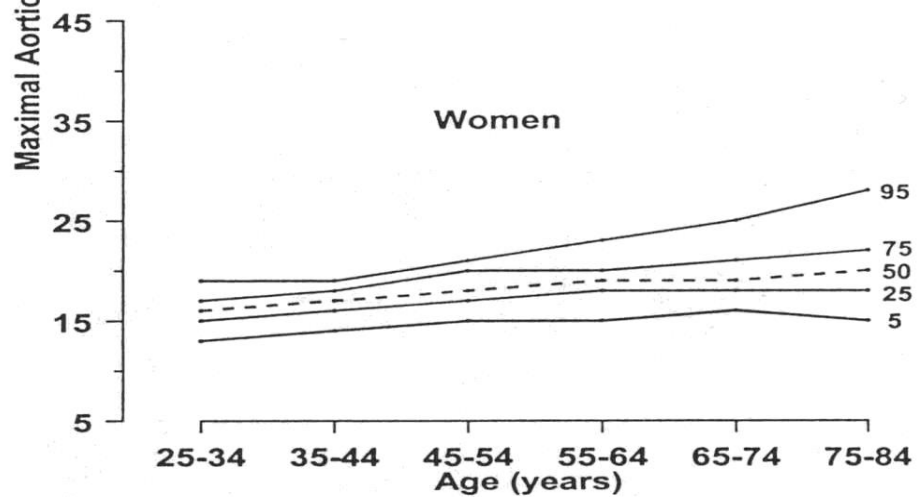
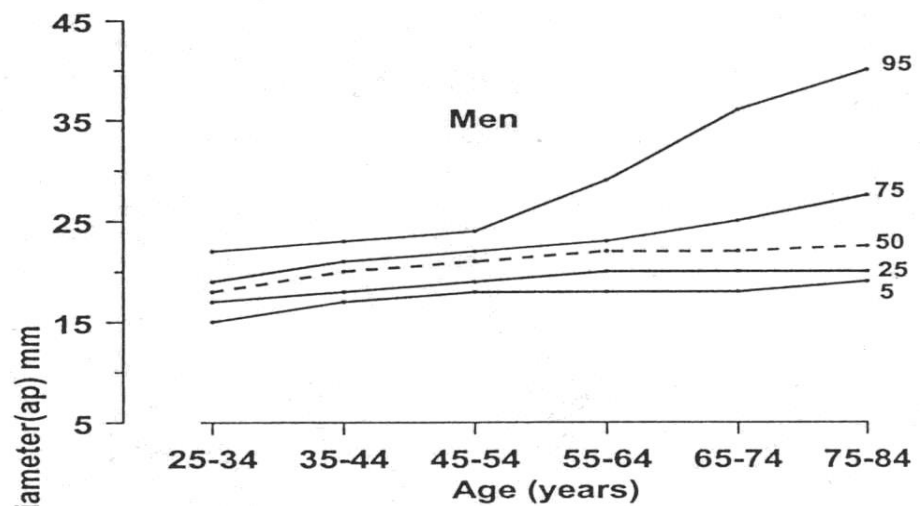
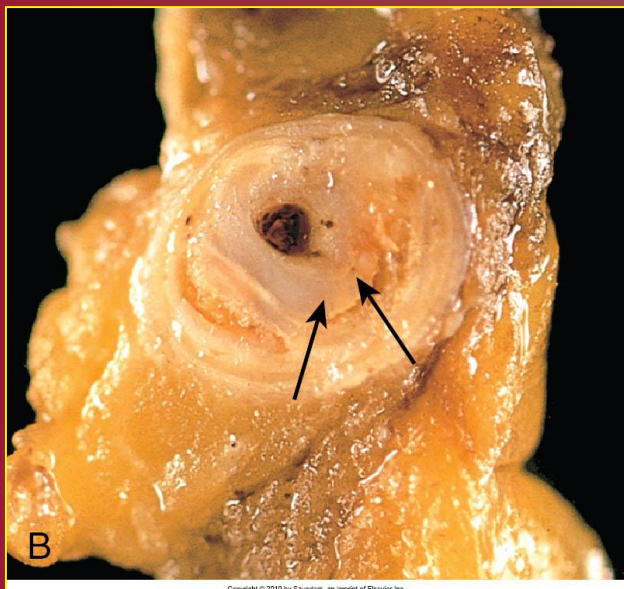
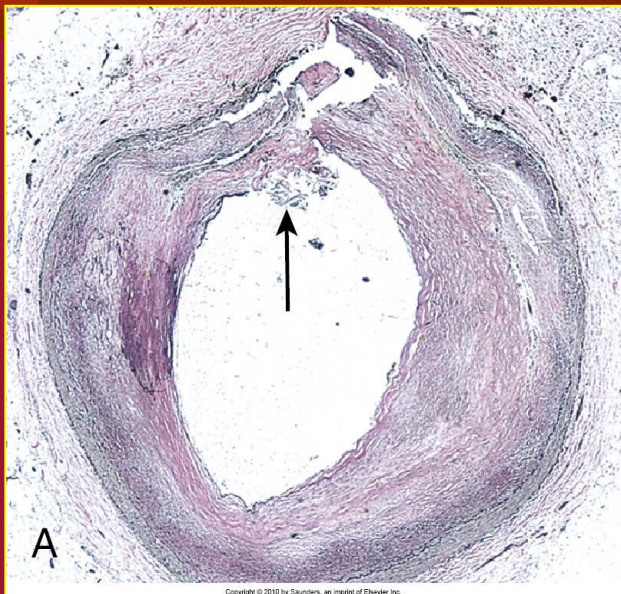
Fattore	AAA	Controlli	
HLA-DQ3	-	+	
HLA-DR2	+	-	
	AAA inf.	AAA deg.	Controlli
Larghezza	>	<	
Fumo	> (OR 6,0)	< (OR 1)	
Sesso F	> (OR 5,6)	< (OR 1)	
HLA-DR B1*01	OR 0,2	OR 1	
HLA-DR B1*02	OR 3,6	OR 2,2	OR 1
HLA-DR B1*04	OR 2,5	OR 2,0	OR 1

J Vasc Surg 2001; 34(1); 84-9

Fattore	AAA	AO
MMP 9 (p<0,005)	11:1	12:1
ICAM -1 (CD 54) (p=0,012)	3:1	4:1
TNF bR (p<0,022)	5:1	4:1
Integrina a5 (p<0,012)	1:6	1:3
Efrina A5 (p<0,037)	1:6	1:3
Rho/rac GEF (p<0,028)	1:11	1:6
Laminina A4 (p<0,34)	-	3:1
IGFR-2 (p<0,049)	-	3:1
Collageno VI a1 (p<0,037)	1:3	-
Glicoproteina IIIA (p<0,006)	1:4	-
a2 Macroglobulina (p<0,02)	1:2	-

J Vasc Surg 2002; 35(2); 346-55

# aneurisma aorta addominale prevalenza





**Approfondimenti patogenetici**

**Identificazione gruppi a rischio**

**Prevenzione secondaria**

## Prevenzione secondaria:

E' rappresentata dalla diagnosi precoce che consente un **trattamento tempestivo** della malattia.

*Le attività di screening sono parte importante della prevenzione secondaria e richiedono:*

- patologia suscettibile di trattamento*
- disponibilità di un test*
- disponibilità di un programma*



**Continua**

