

## PATOLOGIA GENERALE 2

Prof: Polimeni–9/11/2023- Sbobinatori: Marika Mangiavillano Carmine Buffone & Azzurra Mandolito–  
Revisionatore: Sofia De Bei

---

### LEZIONE 25

#### CARDIOPATIA REUMATICA

La febbre reumatica è una patologia infiammatoria acuta, immunomediata e multisistemica che si presenta alcune settimane dopo un episodio di faringite da streptococco di gruppo A.

È caratterizzata da una valvulopatia fibrotica deformante (stenosi mitralica).

- Nella **forma acuta** possono essere presenti i corpi di Aschoff, focolai di linfociti (LT), plasmacellule e grossi macrofagi chiamati cellule di Anitschkow (patognomoniche).

L'infiammazione esita in una necrosi fibrinoide all'interno delle cuspidi o lungo le corde tendinee. Sopra questi focolai necrotici si trovano piccole vegetazioni denominate verruche.

Le lesioni subendocardiche possono dare luogo ad ispessimenti chiamati placche di MacCallum.

- Nella **forma cronica** è presente un ispessimento dei lembi, fusione delle commissure e accorciamento, ispessimento e fusione delle corde tendinee.

La fusione delle commissure determina un aspetto caratteristico definito a **bocca di pesce o asola**.

- Nelle **forme gravi** l'atrio sinistro si dilata (per un sovraccarico, soprattutto, di pressione ed anche di volume) favorendo la formazione di trombi nel ventricolo sinistro.

Nella forma cronica l'infiltrato infiammatorio lascia spazio ad una fibrosi diffusa e a neovascolarizzazione.

#### Patogenesi:

Risposta immune agli streptococchi di gruppo A, che cross reagiscono con i tessuti dell'ospite.

#### Clinica:

La cardiopatia reumatica, è caratterizzata da:

- Poliartrite migrante delle grandi articolazioni
- Pancardite
- Noduli sottocutanei
- Eritema marginato della cute
- Corea di Sydenham (movimenti involontari e rapidi non finalizzati)

*Con **cross reattività** ci si riferisce in ambito immunologico a un fenomeno che si manifesta clinicamente con l'associazione di due o più allergie. Le reazioni crociate avvengono quando gli anticorpi di uno specifico allergene riconoscono e inducono reazioni immunitarie di tipo allergico a fronte di un allergene proveniente da un'altra specie.*

#### Diagnosi:

MALATTIA REUMATICA CRITERI DI JONES 2015	
Popolazione a basso rischio	Popolazione a rischio moderato/alto
<b>MAGGIORI</b> CARDITE (clinica e/o subclinica) ARTRITE (poliartrite) ERITEMA MARGINATO NODULI SOTTOCUTANEI COREA	<b>MAGGIORI</b> CARDITE (clinica e/o subclinica) ARTRITE (monoartrite o poliartrite; poliartralgie) ERITEMA MARGINATO NODULI SOTTOCUTANEI COREA
<b>MINORI</b> FEBBRE ( $\geq 38.5^{\circ}\text{C}$ ) POLIARTRALGIE VES $\geq 60$ mm, PCR $\geq 3$ mg/dl ALLUNGAMENTO DELL'INTERVALLO PR ALL'ECG	<b>MINORI</b> FEBBRE ( $\geq 38.5^{\circ}\text{C}$ ) MONOARTRALGIA VES $\geq 30$ mm, PCR $\geq 3$ mg/dl ALLUNGAMENTO DELL'INTERVALLO PR ALL'ECG
<b>DIAGNOSI= 2 criteri maggiori (o 1 maggiore e 2 minori) + dimostrazione da pregressa infezione da streptococco beta-emolitico di gruppo A</b>	
Circulation 2015;131 (20):1806-1818	

## ENDOCARDITE INFETTIVA

Grave infezione caratterizzata dalla colonizzazione o invasione delle valvole cardiache o dell'endocardio parietale da parte di microrganismi.

L'infezione causa la formazione di vegetazioni composte da detriti trombotici e microrganismi, che sono spesso associate alla distruzione dei sottostanti tessuti cardiaci.

**Classificazione:** acuta e subacuta

- La forma **acuta** è tipicamente causata da un microrganismo altamente patogeno che colpisce una valvola cardiaca anatomicamente normale provocando lesioni destruenti, ulcerate, necrotizzanti.
- La forma **subacuta** è meno distruttiva ed i microrganismi sono meno virulenti.

### Fattori predisponenti:

- Cardiopatia reumatica
- PVM
- Stenosi valvolare calcifica degenerativa
- VAB
- Protesi valvolari

### Eziologia:

Può essere dovuta ad agenti microbici (virali o batterici):

- Streptococcus viridans, che fa parte della normale flora batterica del cavo orale
- S. Aureus
- Enterococchi
- Gruppo HACEK (Haemophilus, Actinobacillus, Cardiobacterium, Eikenella e Kingella)
- S. Epidermidis (spesso su protesi valvolare)
- Bacilli gram negativi
- Funghi
- 10-15% emocultura negativa

### Fattori di rischio:

Un'infezione, una procedura chirurgica o odontoiatrica, scambio di aghi ecc..

Il segno caratteristico è la presenza di **vegetazioni** contenenti fibrina, cellule infiammatorie e microrganismi. Talvolta possono creare una cavità ascessuale (ascesso anulare).

Emboli possono essere liberati dalle vegetazioni in ogni momento causando infarti settici o aneurismi micotici.

Le vegetazioni della forma subacuta sono meno destruenti.

## ENDOCARDITIS

### Duke Criteria

#### MAJOR CRITERIA

Persistently +ve blood culture for typical organisms

ECHO: vegetation, dehiscence, abscess

New valvular regurgitation murmur

Coxiella burnetii infection

#### MINOR CRITERIA

Predisposing heart condition or IV drug use

Fever > 38.0°C

Vascular: emboli to organs / brain, hemorrhages

Immunologic: glomerulonephritis, Osler's nodes, Roth spots, rheumatoid factor

Positive blood cultures that do not meet specific criteria

#### DEFINITE ENDOCARDITIS

2 major clinical criteria

1 major & any 3 minor clinical criteria

5 minor clinical criteria

Histological findings

+ve Gram stain or cultures from surgery or autopsy

#### POSSIBLE ENDOCARDITIS

1 major and >1 minor clinical criteria

3 minor clinical criteria

#### REJECTED ENDOCARDITIS

Resolution within <4 days of Abx

Alternate diagnosis is made

No evidence of IE found at surgery or autopsy (after antibiotic therapy for ≤4 days)

Definite or possible criteria not met

### IMIG

### Diagnosi:

#### Clinica:

- Febbre
- Astenia
- Sepsi

#### Complicanze:

- Glomerulonefrite da complessi antigene-anticorpo
- Embolizzazione settica

### Endocardite trombotica non batterica

- Deposito di piccoli trombi sterili sui lembi delle valvole cardiache.

- Le vegetazioni non sono invasive e non provocano alcuna reazione infiammatoria, con scarso effetto locale.
- Possono causare emboli sistemici.
- Si riscontra spesso in pazienti debilitati (endocardite marantica).

## CARDIOPATIA DA CARCINOIDE

Manifestazione cardiaca di una sindrome sistemica causata dal tumore carcinomatoide.

Coinvolge le valvole del cuore destro associata ad episodi di arrossamento cutaneo improvviso, crampi, nausea, vomito e diarrea.

Presenza di ispessimenti fibrosi endocardici a placca sulla superficie interna delle camere cardiache e sulle valvole polmonare e tricuspidale (cuore destro). Sembra che i reperti clinici e patologici siano collegati alla sintesi da parte dei tumori carcinoidi di una varietà di prodotti bioattivi, come **serotonina, calcicreina, bradichinina, istamina, prostaglandine e tachichinine**.

## MALATTIE DEL PERICARDIO

Spesso sono malattie infiammatorie, sono molto importanti nei giovani e sono caratterizzate da un dolore toracico diverso da quello di natura ischemica, tuttavia può essere confuso. Molto spesso un'infezione del pericardio può andare ad intaccare le cellule del miocardio che, quando danneggiate, rilasciano troponina che è un marker utilizzato per la diagnosi dell'infarto miocardico. Il pericardio è costituito da 2 strati:

- **Pericardio fibroso** che è lo strato più esterno, composto da tessuto connettivo,
- **Pericardio sieroso** che è composto da:
  - Pericardio **viscerale** connesso strettamente con lo strato più esterno del cuore (epicardio).
  - Pericardio **parietale** che si fonde con il pericardio fibroso.

La cavità pericardica si trova tra il pericardio viscerale e quello parietale ed è ripiena di poco liquido pericardico che si presenta come liquido sieroso (circa 30-50 ml).

### Versamento pericardico

Il liquido pericardico si aggira normalmente intorno a 30-50 ml, è trasparente, di colore paglierino. In caso d'infezione, sanguinamenti o altro il colore del liquido può cambiare, pertanto è bene conoscere la giusta colorazione per poter escludere o confermare le varie cause scatenanti in seguito ad aspirazione. Quando questo liquido aumenta si parla di versamento pericardico.

Quando il liquido presente tra il pericardio parietale e quello viscerale aumenta, si parla di **versamento pericardico**.

È importante distinguere tra un versamento pericardico **cronico** e uno **acuto**.

Le forme acute possono avere infatti un impatto emodinamico notevole sul cuore (compressione di atri e/o ventricoli) con conseguente tamponamento cardiaco.

È più grave quando il liquido aumenta a livello acuto. Esistono versamenti pericardici cronici, anche di litri, che non danno problemi e versamenti pericardici acuti, di pochi ml, che danno problemi devastanti. Se c'è una compressione esterna, la parte delle camere cardiache che è più influenzata è l'atrio o il ventricolo (di solito prima gli atri) però la fase del ciclo cardiaco più danneggiata è la diastole. Ciò porta a dei problemi dal punto di vista della portata cardiaca, portando spesso alla morte del paziente. La cura è un drenaggio che va effettuato attraverso una pericardiocentesi in maniera tempestiva (in giro di pochi minuti). Infatti, molto spesso, il paziente muore in attesa che si organizzi una pericardiocentesi poiché non tutti gli operatori sono capaci di farla in quanto è una procedura molto pericolosa che si effettua dall'esterno con una siringa. È una procedura salvavita ma che deve essere fatta tempestivamente.

### **Le cause del versamento sono molteplici:**

**Emopericardio** (una delle cause più devastanti e difficili da curare). Dove la rottura della parete del cuore continua a far accumulare il liquido (in questo caso misto a sangue) anche in seguito a drenaggio). Se l'emostasi è efficace in questo caso, il liquido si può riassorbire naturalmente.

Emopericardio può essere dovuto a:

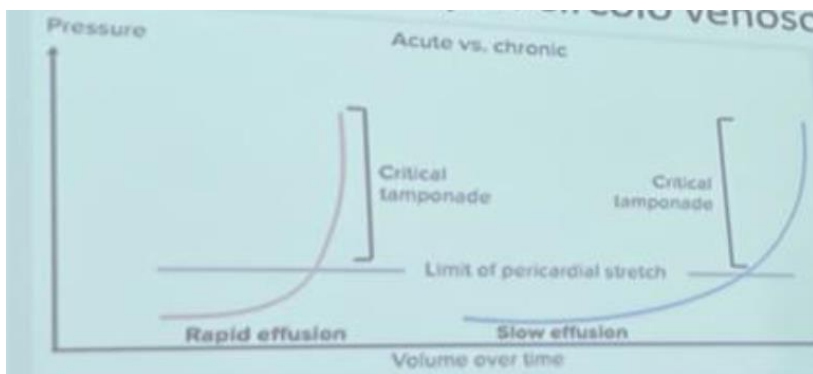
- Rottura cardiaca
- Trauma toracico
- Dissezione aortica
- Chirurgia

### **Versamento sieroso (infiammazione)**

- Idiopatico
- Pericardite acuta (infiammazione foglietti pericardici)
- Neoplasia
- Sindrome post-sternotomia
- Uremia
- Patologie autoimmuni
- Ipotiroidismo (rara)
- LES

### **Patofisiologia**

La velocità di riempimento dello spazio pericardico incide sulla capacità di adattamento del cuore. Se il liquido presente nel sacco pericardico aumenta, può alterare la capacità di riempimento diastolico del cuore. La risposta fisiologica iniziale consiste in un aumento della frequenza cardiaca e ristagno di sangue a monte (nel circolo venoso).



La diagnosi si fa attraverso:  
ECG: In questo può dare segni abbastanza tipici quando presenti, ossia bassi voltaggi del complesso QRS ed alternanza elettrica che consiste di complessi QRS che sono talvolta positivi, talvolta negativi nella stessa derivazione (tipico del versamento pericardico).  
RX torace: Slargamento della silhouette cardiaca

Ecocardiogramma: spazio ipo/anaecogeno (che non riflette/di colore nero) tra pericardio ed epicardio. In caso di tamponamento cardiaco sarà visibile un collasso dell'atrio destro e del ventricolo destro, variazioni respiratorie del Doppler trans-mitralico e tricuspidalico, dilatazione della vena cava inferiore.



Nell'immagine a fianco è possibile apprezzare l'anomalo accumulo di liquido tra i due foglietti pericardici che normalmente dovrebbero essere molto vicini fra loro, senza un enorme spazio nero (liquido) a separarli.

Da un punto di vista clinico, il versamento si manifesta con dispnea, ortopnea, ipoperfusione periferica, intolleranza all'esercizio, tachicardia, polso paradossale, triade di Beck's (quest'ultima caratterizzata da ipotensione, dolore alle giugulari e toni distanti e ovattati all'auscultazione cardiaca).

**Trattamento:** Le forme clinicamente significative possono essere sottoposte a pericardiocentesi o drenaggio chirurgico. Con una siringa si va a puntare la spalla sinistra del paziente. La siringa viene angolata di circa 15 gradi sotto il processo xifoideo. Da qui si deve cercare di raggiungere il sacchetto pericardico senza bucare il cuore e non determinare emopericardio eventualmente conseguente. Si effettua soprattutto nei casi di tamponamento cardiaco, dove il cuore è quasi impossibilitato a muoversi e versamenti acuti. Può essere effettuata da cardiologi e cardiocirurghi. È preferibile eseguire la procedura in maniera eco-guidata (con ecocardiogramma), tuttavia nei casi di emergenza/urgenza non sempre è possibile.



## PERICARDITE

È un'infezione del pericardio (dei foglietti che rivestono il cuore) che può causare versamento pericardico. Può essere primitiva o secondaria, e acuta o cronica, dovuta a diverse cause eziologiche quali:

- **Agenti infettivi:**  
virus, batteri piogeni, funghi, parassiti.
- **Immunomediata:**  
febbre reumatica, LES, scleroderma, post cardiectomia, post IMA (Sindrome di Dressler, ossia una pericardite post-infartuale tardiva che avviene al 30esimo giorno dopo un infarto miocardico acuto ST sopraslivellato), reazione a farmaci.
- **Altro:**  
IMA, uremia, neoplasia (la radioterapia effettuata nei pazienti con carcinoma mammario può sviluppare pericardite), trauma, irradiazione.

**Epidemiologia:** è di 1/1000 ospedalizzazione negli USA, inoltre è più comune negli adulti, rispetto ai bambini. La pericardite uremica è più comune in caso di IRC (insufficienza renale cronica). Il pericardio, rivestendo il cuore, ne impedisce un'eccessiva dilatazione. Genera una camera a pressione negativa che favorisce il riempimento atriale. Fornisce una protezione dalle strutture adiacenti. In caso di infiammazione si possono riscontrare, a livello microscopico, degli infiltrati di PMN e una aumentata produzione di liquido (versamento).

I sintomi sono febbre, tachipnea, tachicardia, diaforesi, dolore toracico che si irradia al trapezio o al collo, peggiora con la posizione supina, con la tosse o durante l'inspirazione (diverso da quello dell'infarto miocardico). Un segno tipico è lo sfregamento dei foglietti pericardici all'auscultazione. Per la diagnosi quindi si valutano dolore toracico + sfregamento pericardico + anomalie ECG.

I test di laboratorio permettono invece di identificarla attraverso il riscontro di:

- Leucocitosi
- Emocolture positive
- Aumento degli indici infiammatori (PCR, VES)
- Anomalie renali che possono indicare una possibile forma uremica.

L'ECG nella pericardite non è statico con caratteristiche sempre uguali, ma, in base allo stadio della patologia, ci sono anomalie elettrocardiografiche differenti.

- **Stadio 1:** c'è un tratto ST sopraslivellato in tutte le derivazioni tranne aVR e V1 dove c'è depressione (sottoslivellato). In questo caso, lo slivellamento ST si differenzia da quello di IMA per il fatto che le anomalie pericardiche si ritrovano in tutte le derivazioni

elettrocardiografiche a differenze di quelle di IMA. (Digressione derivazioni: Ci sono 12 derivazioni totali, quelle che analizzano la parte anteriore del cuore ad esempio, in seguito ad ischemia della coronaria discendente anteriore sono le derivazioni precordiali da V1 a V4). Questo ci permette di trattare il paziente in maniera diversa a seconda dei casi, distinguendo situazioni di urgenza (infarto) da situazioni meno gravi (pericarditi).

- *Stadio 2*: Il tratto ST si normalizza in una settimana.
- *Stadio 3*: Si può vedere un'inversione dell'onda T.
- *Stadio 4*: L'ECG ritorna normale dopo settimane o mesi.

La diagnosi differenziale viene fatta tenendo in considerazione:

- Sindrome coronarica acuta
- Spasmo esofageo
- GERD
- Embolia polmonare

Il trattamento della pericardite dipende dall'eziologia. Si utilizzano:

- FANS (Ibuprofene)
- Colchicina (nelle forme recidivanti) Se questa è utilizzata al primo episodio di pericardite, la colchicina può cronicizzare la patologia.
- Antibiotici (per le forme batteriche)
- Dialisi (per le forme uremiche)

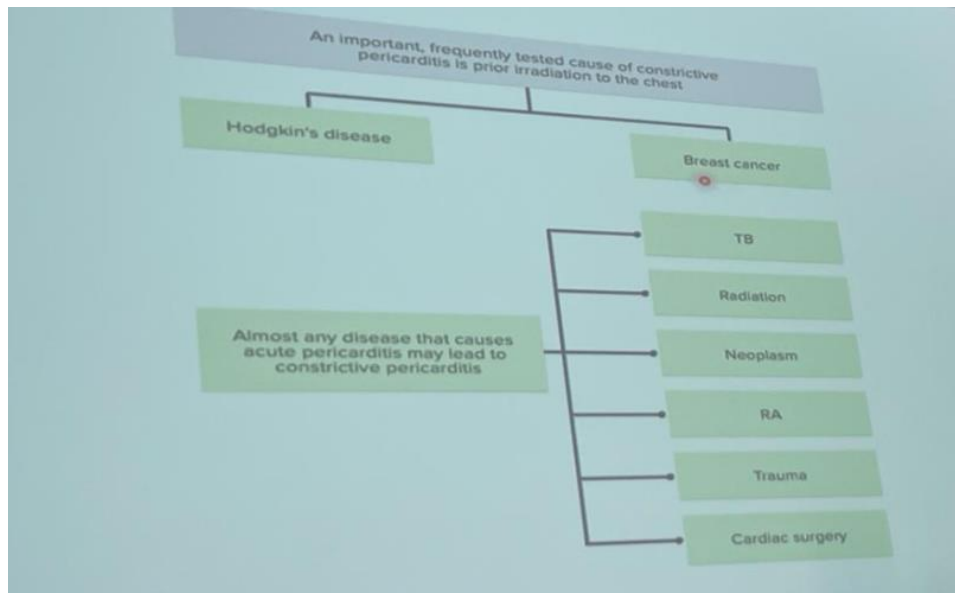
I CSS andrebbero evitati perché potrebbero favorire l'insorgenza di pericarditi ricorrenti.

La classificazione istopatologica è importante per capire le cause scatenanti. Distinguiamo:

- La **pericardite sierosa**: eziologia con LES, febbre reumatica, sclerodermia, tumori, uremia. Mentre nell'istologia, che non si fa come esame per diagnosticarla, ritroviamo un lieve infiltrato costituito da linfociti nel grasso epipericardico.
- Le **pericarditi fibrinose e sierofibrinose** rappresentano le forme più frequenti. Sono caratterizzate dall'accumulo di liquido sieroso + essudato fibrinoso. L'eziologia riguarda infarto miocardico acuto (IMA), sindrome di Dressler, uremia, irradiazione del torace, LES, traumi, intervento cardiocirurgico. Per quanto concerne la clinica, un segno tipico è la comparsa di un intenso rumore pericardico, dolore, febbre. Se il versamento è abbondante potrebbe nascondere lo sfregamento.
- La **pericardite purulenta** è causata da microrganismi che possono raggiungere il pericardio attraverso estensione diretta da focolai contigui, per disseminazione ematogena o penetrazione diretta in corso di pericardiotomia. Il liquido pericardico può essere francamente purulento. L'infiammazione può causare una mediastino-pericardite. Spesso evolve verso cicatrizzazione con possibile pericardite costrittiva, cioè quando i tessuti pericardici diventano più rigidi causando alterazioni diastoliche.
- La **pericardite emorragica** è formata da sangue e versamento fibrinoso o suppurativo. L'eziologia riguarda neoplasie, diatesi emorragica, TBC (tubercolosi), infezioni batteriche, intervento chirurgico.
- La **pericardite caseosa** è causata da TBC e infezioni fungine.

## PERICARDITE CRONICA

È un processo di organizzazione che provoca un ispessimento fibroso della membrana pericardica con possibili aderenze e sviluppo di pericardite costrittiva. Nella pericardite costrittiva il cuore appare incarcerato in una densa struttura cicatriziale che ne limita l'espansione diastolica e la gittata cardiaca. La pericardite costrittiva è molto meno comune della forma acuta. Circa il 10% delle forme acute progrediscono verso la forma costrittiva, motivo per cui non si somministra colchicina che predispone alla cronicizzazione.



È conseguenza della pericardite purulenta o iatrogena (post-chirurgica o radioterapia). Le cause tipiche della pericardite costrittiva sono il carcinoma mammario e la malattia di Hodgkin, le altre sono cause secondarie.

L'infiammazione del pericardio determina una maggiore produzione di fibrina e versamento che favoriscono l'ispessimento degli strati parietali e la fusione di questi. Il pericardio sclerotico non è in grado di espandersi e impedisce il corretto riempimento cardiaco durante la fase diastolica.

Dal punto di vista clinico ritroviamo sintomi come dispnea, ascite con epatomegalia, congestione epatica, astenia, dolore toracico e palpitazioni, distensione venosa giugulare, segno di Kussmaul, edema periferico, knock pericardico, polso paradossale.

La diagnosi è basata su:

- RX torace che mette in evidenza l'ispessimento degli strati pericardici e le calcificazioni.
- L'ecocardiogramma ci permette di capire in che fase della pericardite siamo. Permette di verificare:
  - Ispessimento pericardico (3-5 mm)
  - Anomalie di riempimento ventricolare
  - Atriomegalia bilaterale.
- Cateterismo cardiaco: anomalie di riempimento pressorio tuttavia aspecifico.
- RMN: nella quale la pericardite appare con peculiari caratteristiche.

La diagnosi differenziale si fa tenendo in considerazione il tamponamento cardiaco, la cardiomiopatia dilatativa, versamento pericardico, cardiomiopatia restrittiva.

Il trattamento dipende dalla causa sottostante. Nella pericardite acuta, per gestire il deficit della gittata cardiaca si effettua un carico di liquidi forza il meccanismo di contrazione cardiaca, il quale tuttavia è destinato a fallire nel breve tempo, fanno comunque guadagnare qualche minuto. Si somministrano contemporaneamente diuretici per evitare la formazione di un edema polmonare. È sintomatico con gestione del carico di liquidi e diuretici e pericardiectomia, che è l'unico trattamento curativo che permette di liberare il cuore dalla costrizione indotta dal pericardio. La



migliore strategia consiste nel trattarla più rapidamente possibile. Risponde poco alla terapia farmacologica.

## CENNI DI ANATOMIA E FISIOPATOLOGIA DEL SISTEMA VASCOLARE

Circolazione sistemica: Le camere della parte destra e sinistra del cuore sono separate dal **setto interatriale** ed **interventricolare**. Ogni camera ha una porzione di afflusso (atri) e una di efflusso (ventricoli). Il cuore destro riceve dalle vene sistemiche il sangue povero di O<sub>2</sub> e lo immette nella circolazione polmonare. Il cuore sinistro riceve dalle vene polmonari e lo immette nella circolazione sistemica che lo distribuisce a tutti i tessuti periferici.

### Circolazione sistemica

Per far fronte alle sollecitazioni dovute al flusso pulsatile e agli elevati valori pressori, le arterie sono dotate di pareti generalmente più spesse rispetto a quelle delle vene. Lo spessore si riduce gradualmente con il ridursi del diametro vascolare. La resistenza di un tubo è inversamente proporzionale alla quarta potenza del diametro (legge di Laplace), di conseguenza piccole variazioni del lume vascolare delle piccole arterie possono avere un profondo effetto. Le arteriole rappresentano il punto più importante di regolazione della resistenza al flusso ematico.

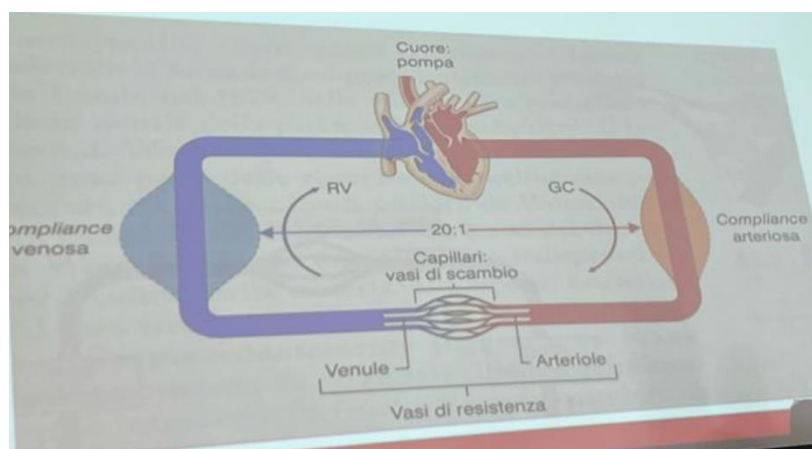
### Classificazione arterie

Possono essere:

- Grandi/elastiche (aorta, a. anonima, succlavia)
- Medie/muscolari (coronarie, a. renali)
- Piccole (arteriole)...

### Arterie

L'aorta e i principali vasi arteriosi prossimali sono caratterizzati da proprietà elastiche che consentono lo smorzamento dei polsi arteriosi. Arteriole e capillari offrono un'elevata resistenza al moto del sangue. I vasi elastici prossimali ed i vasi resistivi periferici convertono la gittata intermittente del cuore in un flusso pressoché continuo all'interno dei capillari. Con l'invecchiamento le arterie elastiche perdono la loro elasticità, dilatandosi meno facilmente.



**La compliance vascolare** esprime la capacità che hanno i vasi di dilatarsi elasticamente

Il **microcircolo** rappresenta quella componente del sistema vascolare che favorisce gli scambi gassosi a livello tissutale. È costituita dalle arteriole con diametro < 100 micrometri capillari e venule.

### Capillari

I capillari hanno un diametro simile a quello di un globulo rosso (7-9 micrometri), assenza di tonaca media, area totale di sezione molto grande che determina un rallentamento drastico del flusso.

La parete molto sottile favorisce un rapido scambio di sostanze.

Si possono classificare in:

- Primo tipo: presentano un endotelio continuo (tight junction) che poggiano su una sottile lamina basale, che non presenta soluzioni di continuità
- Secondo tipo: fenestrati. Le cellule endoteliali si presentano assottigliate e distanziate. La membrana basale è continua.
- Terzo tipo: discontinui. Le cellule endoteliali sono distanziate e la membrana basale può mancare.

## **Vene**

Dopo aver superato i capillari, il sangue fluisce nelle vene che si classificano in:

- Venule post capillari
- Vene di piccolo calibro
- Vene di medio calibro
- Vene di grosso calibro

Rispetto alle arteriole hanno un lume più grande, pareti più sottili, presentano delle valvole per contrastare l'inversione del flusso contro gravità e sono predisposte a dilatazione abnorme, compressione e facile penetrazione da parte di tumori e processi infiammatori.

## **Vasi linfatici**

Sono il sistema di drenaggio del nostro organismo. Tuttavia sono anche una via di disseminazione di malattie. Per quanto riguarda la componente cellulare dei vasi abbiamo 3 tonache: intima, media e avventizia

Le tre tonache concentriche (intima, media e avventizia) sono ben distinguibili nei vasi di grande calibro, soprattutto quelli arteriosi.

La tonaca intima è costituita da uno strato di cellule endoteliali e una piccola quantità di tessuto connettivo subendoteliale. È delimitata dalla tonaca muscolare da uno strato chiamato lamina elastica interna.

Le cellule della tonaca media più prossime al lume vasale ricevono ossigeno e nutrienti attraverso un processo di diffusione diretta dal lume, fenomeno facilitato dalla presenza di fori nella membrana elastica interna. Le porzioni più esterne della tonaca media dei vasi di calibro medio e grande sono irrorate da piccole arteriole che originano dall'esterno del vaso (**vasa vasorum**). Il limite esterno della media è rappresentato dalla lamina elastica esterna. Esternamente alla tonaca media è presente l'avventizia composta da tessuto connettivo.

## **3 processi importanti sono:**

**Vasculogenesi:** La formazione ex novo di vasi durante l'embriogenesi (gli emangioblasti ne rappresentano le cellule precursori). Il VEGF è il principale fattore di crescita.

**Angiogenesi:** formazione di nuovi vasi in un organismo maturo.

**Arteriogenesi:** rimodellamento di arterie esistenti in risposta a variazioni croniche di pressione e flusso.

**Le cellule endoteliali** hanno diverse funzioni tra cui:

- Mantenimento dell'omeostasi
- Funzione circolatoria
- Trombogenesi/trombolisi
- Resistenza vascolare
- Metabolismo ormonale
- Regolazione dell'infiammazione
- Crescita cellulare

L'endotelio vascolare è un tessuto multifunzionale. Le giunzioni inter-endoteliali sono sostanzialmente impermeabili, in alcune situazioni l'influsso di fattori emodinamici o agenti vasoattivi possono allentare le giunzioni favorendo il passaggio di elettroliti, cellule e proteine nei tessuti adiacenti.

Durante uno stato infiammatorio o infettivo, ad esempio, le cellule endoteliali possono subire delle modificazioni tali da favorire il passaggio di varie molecole o cellule nelle strutture sottostanti. Lo stato funzionale della cellula può modificarsi in relazione a diversi stimoli che può essere costitutivo (quiescente) o inducibile (attivazione).

Le cellule endoteliali influenzano la vasoreattività attraverso la produzione di fattori che favoriscono la vasodilatazione (ossido d'azoto) o la vasocostrizione (endotelina).

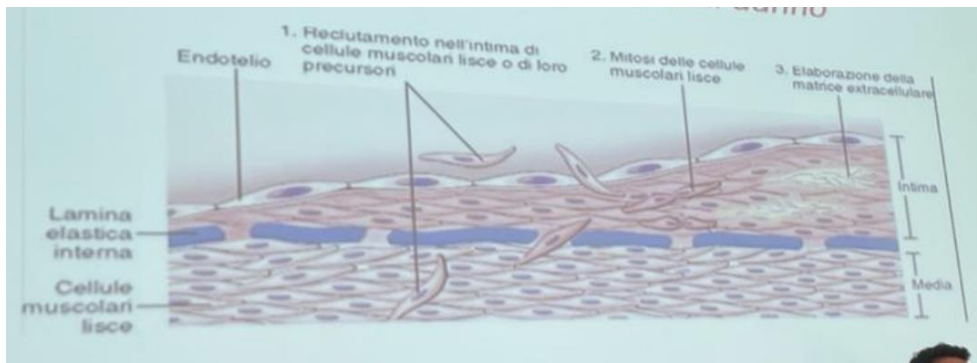
La normale funzione endoteliale è caratterizzata da un equilibrio di queste risposte.

Si può parlare di **disfunzione endoteliale** quando si manifesta un fenotipo alterato, che compromette la vasoreattività o induce uno stato trombogenico o di adesione nei confronti delle cellule infiammatorie.

**Le cellule muscolari lisce** hanno le seguenti funzioni:

- Sintesi di collagene, elastina, proteoglicani
- Sintesi di fattori di crescita e citochine
- Regolazione di vasocostrizione e vasodilatazione
- Stimolate da: PDGF, endotelina 1, trombina, FGF, INF-gamma, IL-1
- Inibite da: eparan-solfato, monossido di azoto, TGF-beta
- Atri regolatori: sistema RAA, catecolamine, recettori per estrogeni, osteopontina

## TEORIA RISPOSTA CELLULARE AL DANNO (Cellule muscolari lisce)



Le lesioni cellulari stimolano la crescita/migrazione delle cellule muscolari lisce e la sintesi di matrice che causa ispessimento dell'intima (neointima).

Le cellule endoteliali e le cellule muscolari lisce possono derivare da aree adiacenti o da precursori circolanti. L'ispessimento intinale rappresenta la risposta stereotipica della parete del vaso ad un insulto.

Il fenotipo delle cellule muscolari lisce della neointima è diverso da quello delle cellule muscolari lisce della tonaca media. Le prime non si contraggono come le seconde ma sono in grado di dividersi.

Con la persistenza o la ricorrenza di insulti, l'ispessimento può provocare restringimento o stenosi vascolare.