

Prosecuzione ideale della Patologia Generale.

Fisiopatologia dei vasi sanguigni

Si dividono in due categorie:

- **Restringimenti (stenosi):** Che possono essere improvvisi o cronici
- **Indebolimento delle pareti dei vasi (aneurismi):** Dilatazione/rottura.

Arteriopatie:

Si possono avere ostruzioni organiche o funzionali ed aneurismi.

Si hanno patologie localizzate o di natura sistemica.

Esempi

Patologia degenerativa delle arterie di medio e grosso calibro: **displasia fibro-muscolare**. Eziologia non chiarissima, probabilmente coinvolta componente genetica. Iperplasia e fibrosi della tonaca media della parete vascolare. Si creano alterazioni focali di inspessimento della parete ed ostruzione del lume. Induce effetti ipertensivi a monte (lui dice anche a valle) e quindi aneurismi a “collana di perle” a monte e a valle.

Sclerosi sistemica: Patologia su base autoimmune, ci sono dei loci associati alla predisposizione genetica. Si ha l’attivazione delle cellule CD4 che stimolano le cellule muscolari a produrre matrice connettivale tramite citochine. Fenomeno di Raynaud.

Per capire l’eziopatogenesi si deve indagare al livello cellulare, nell’ultimo esempio si deve ricercare nella capacità delle cellule muscolari lisce di sintetizzare matrice.

L’endotelio vascolare si attivano in condizioni diverse da quelle fisiologiche normali, purtroppo molte condizioni perturbano questi parametri causando l’attivazione endoteliale producendo alterazioni.

Componenti cellulari coinvolte nelle patologie vascolari:

Cellule endoteliali:

Il flusso fisiologico laminare genera due forze sulla parete vascolare: shear parallelo al flusso e pressione applicata perpendicolarmente alla superficie, in caso di flusso turbolento si generano stress anomali.

In corrispondenza delle curvature e delle biforcazioni sono presenti moti turbolenti anche in condizioni fisiologiche. Ad esempio nell’aorta si osservano cellule endoteliali allungate nella direzione del flusso dove il flusso si presenta laminare, e cellule più rotondeggianti “a ciottolato” dove il moto è turbolento.

Nelle cellule, spesso associate alla matrice, esistono molecole capaci di rilevare stress meccanici e di trasdurli in un segnale biochimico. Tali vie di segnalazione hanno la capacità di influenzare il ciclo vitale della cellula e la sua espressione genica.

Le cellule endoteliali in corrispondenza dei flussi turbolenti hanno una produzione di NO più bassa e livelli di P65 più alti, sono già in condizioni fisiologiche più prone a progredire verso stati patologici, ad esempio sviluppo di placche aterosclerotiche.

Teoria dello Shear stress set point:

A seconda della posizione le cellule endoteliali hanno meccanicettori organizzati diversamente per avere una tolleranza al flusso turbolento differente (sensibilità diversa agli stress).

Effetti del fumo di sigaretta:

Influenzano l’endotelio tramite:

- Composti aromatici policiclici.
- ROS

- Metalli (Al, Pb, Cd, Cu, Ni) che possono produrre direttamente stress ossidativo oppure interagire con le proteine ed alterarne la funzione.

La produzione di ROS può essere dovuta ad un aumento delle reazioni redox, all'aumento della NADPH ossidasi oppure al disaccoppiamento della eNOS che invece di produrre NO rilascia ROS. L'endotelio si attiva anche in condizioni di acidosi (es. metabolica ma soprattutto tissutale, indotta ad esempio dal danno da ischemia e riperfusione).

Il contatto con alti livelli di acidi grassi o colesterolo attiva alterazioni del fenotipo.

Continua e protratta attivazione endoteliale può far passare la situazione da compensazione a vera e propria disfunzione, che può arrivare fino alla morte della cellula endoteliale.

Cellule muscolari vascolari:

Cellule mesenchimali che si possono comportare da fibroblasti quindi proliferare, muoversi e sintetizzare collagene, elastina, proteoglicani, ecc...

In condizioni di stress della parete vascolare si osserva un processo detto "stereotipato" ovvero l'**ispessimento intinale** che parte dall'attivazione endoteliale disfunzionale, migrazione delle cellule muscolari nella tonaca intima e loro proliferazione seguita da produzione di matrice.

Transdifferenziamento: Transizione funzionale delle cellule muscolari che diventano miofibroblasti sotto lo stimolo di elementi profibrogenici.

Aterosclerosi:

In realtà si tratta di una famiglia di manifestazioni patologiche.

- 1) **Arteriolosclerosi:** Si divide in iperplastica e ialina, associati di solito al diabete, ipertensione e invecchiamento. Nell'**arteriolosclerosi di tipo ialino** si ha un accumulo di proteine plasmatiche (fortemente causato da alterazioni della permeabilità endoteliale) o della matrice nella tonaca intima dell'arteriola con stenosi del lume del vaso. Causato da stress ipertensivo o diabete. Nell'altro caso, quello **iperplastico** si ha una proliferazione anomale delle fibrocellule muscolari lisce. Si va incontro a necrosi fibrinoide. (patologia necrotizzante della parete cellulare).
- 2) **Sclerosi calcifica della tonaca media:** processo associato alla calcificazione della tonaca media. Il bersaglio non sono più arteriole ma arterie di grosso calibro, eziopatogenesi non chiara, associata a invecchiamento e disfunzioni renali.
- 3) **Aterosclerosi:** Ispessimento della tonaca intima dei vasi arteriosi, presenza di tipiche **placche ateromatose** o **ateromi** (poltiglia di detriti cellulari), malattia degenerativa progressiva, interessa solo le arterie di medio e grosso calibro, dove lo stress pressorio è maggiore.

Il processo degenerativo inizia presto e dura anni, negli stadi iniziali prende il nome di stria lipidica, ed è un accumulo di colesterolo nelle cellule endoteliali.

Un fattore di rischio per la aterosclerosi è il sesso maschile, si pensa a causa dei livelli di estrogeni.

Ipercolesterolemie:

Possono essere causate da una mutazione del recettore per le LDL, in mancanza di captazione le LDL rimangono circolanti, si genera un circolo vizioso perché quando è captata una LDL viene rilasciato colesterolo che inibisce la sintesi di colesterolo. Se la captazione non funziona viene a mancare il feedback negativo.

Può aumentare anche in caso di mutazione dell'apolipoproteina E.

Eccesso di colesterolemia porta a ateromi (accumulo nella parete vascolare) e xantomi (accumulo a livello del connettivo, derma e tendini).

Quando si accumulano LDL in posizioni non fisiologiche (ad esempio l'interstizio che ha caratteristiche più ossidanti rispetto al plasma) tendono ad ossidarsi e vengono riconosciute come DAMPs.

Le HDL lavorano per rimuovere colesterolo dalle pareti arteriose.

Fattori genetici che influenzano l'aterosclerosi: oltre 200 loci coinvolti, tra cui recettori, rimodellamento vascolare, ecc...

I fattori di rischio si possono far risalire a processi di natura infiammatoria o a disturbi della concentrazione di lipoproteine.

Iper-omocisteinemia

Intermedio nella interconversione tra cisteina e metionina, le reazioni di conversione dipendono da cofattori vitaminici, nello specifico B6, B12 e folato.

Tra le cause si possono avere alterazioni degli enzimi o carenze dei cofattori, difetti nello smaltimento (insufficienza renale), patologie neoplasiche, ecc...

L'omocisteina ha un gruppo redox attivo che può andare incontro a reazioni di auto-ossidazione, attivare NAPH-ossidasi, disaccoppiamento NOS, che forma ROS invece che NO.

L'omocisteina può legare NO, con l'effetto complessivo di ridurre il NO circolante, ne derivano proliferazione delle cellule muscolari lisce ed attivazione piastrinica.

Contemporaneamente l'arginina è convertita in un intermedio che è poi degradato da un'idrolasi, tale idrolasi è inibita dalle condizioni ossidative portando ad accumulo dell'intermedio, il quale a sua volta inibisce la sintesi di NO.

Nel complesso l'iper-omocisteinemia porta a riduzione della disponibilità di NO.

Lp(A):

Derivato delle LDL modificate tramite legame dell'APO-B100 con una molecola di APO-A.

L'APO-A legata all'LDL ha una coda di lunghezza variabile di composizione varia, più è lunga questa coda più è facile che la Lp(A) rimanga bloccata dentro all'epatocita. La lunghezza della coda di APO-A dipende da polimorfismi genetici.

I livelli di APO-A sono correlati a malattia coronarica o cerebrovascolare indipendentemente dai livelli di LDL e di colesterolo.

La coda di APO-A è simile al plasminogeno, inibendo il processo di fibrinolisi.

Inoltre Lp(A) sembra più prona ad andare incontro a fenomeni ossidativi.

Patologie come diabete, alcolismo, nefrosi (vedi Pompella) o ipotiroidismo facilitano lo sviluppo di aterosclerosi.

Com fa l'ipotiroidismo ad essere associato a dis-lipoproteinemie?

Nelle condizioni di alterato metabolismo dovuto ad ipotiroidismo sembra esserci alterazione dei recettori per le LDL che porta ad ipercolesterolemia atipica. Non si sa se sono dovute a regolazioni anomale o ad eccessivi livelli di TSH che attivano processi cellulari non presenti in condizioni fisiologiche.

Associazione ad estrogeni:

Gli estrogeni possono modulare funzioni cellulari legate all'ispessimento della parete vascolare (Duh) aiutando a mantenere una condizione fisiologica. Nel lungo termine però favoriscono processi pro-infiammatori. Tuttavia somministrando estrogeni a donne in menopausa non cambia il loro rischio cardiovascolare, non può essere esclusa dipendenza dal dosaggio o dall'età di inizio della terapia.

Patogenesi dell'aterosclerosi

Modello della "reazione al danno" l'endotelio attivato è più permeabile e può far passare più facilmente lipoproteine verso gli strati sottostanti, nello spazio sottoendoteliale non si trovano tutti gli agenti antiossidanti che sono nel plasma, inoltre l'endotelio attivato sta producendo ROS che passano nello spazio sottoendoteliale. Le LDL nello spazio sottoendoteliale si ossidano.

Riassumendo:

Endotelio attivato → aumento di permeabilità → extravasazione di LDL → accumulo di LDL ossidate e leucociti nell'intima → in qualche modo proliferano le fibrocellule muscolari.

All'inizio la malattia aterosclerotica si presenta come strie lipidiche.

Nell'intima i macrofagi fagocitano le LDL ossidate che sono difficili da degradare, tendono quindi ad accumulare colesterolo nel citoplasma e degenerano in cellule schiumose, se muore sversa all'esterno tutto il contenuto di colesterolo ossidato. Inizia un processo di attivazione linfocitaria e fagocitaria.

Nell'intima stanno migrando cellule muscolari dalla media che vanno incontro a trans-differenziazione diventando fibroblasti ed assumono attività fagocitaria diventando anch'esse cellule schiumose.

Nella placca matura il danno tissutale induce processo infiammatorio, contemporaneamente le fibrocellule muscolari producono matrice nel tentativo di riparazione.

Nella tonaca intima si distingue un core necrotico rivestito da matrice prodotta nel tentativo di riparazione (cappuccio fibroso).

La placca accumula sempre più materiale necrotico restringendo il lume del vaso. Il restringimento del lume disturba il flusso ematico che diventa turbolento e a sua volta produce alterazioni endoteliali (circolo vizioso).

Tra i fattori che lo stress meccanico produce nella parete vascolare c'è la modulazione del differenziamento delle staminali della parete (tramite meccanocettori). Le cellule staminali in condizioni di flusso laminare vengono indirizzate verso il differenziamento endoteliale, mentre il flusso turbolento ed i mediatori di infiammazione portano le cellule staminali a differenziarsi in fibroblasti.

Le LDL ossidate in realtà hanno varia natura: si possono avere ossidazioni a carico dei trigliceridi, della componente proteica, del colesterolo, ecc... A seconda della componente ossidata hanno effetti differenti. Le LDL ossidate attivano i macrofagi che proliferano (principale contributo al processo infiammatorio) e presentano l'antigene causando la produzione di anticorpi anti-LDL ossidate.

I macrofagi si differenziano in vari fenotipi: quelli che hanno attività fagocitaria (M1) si trovano per lo più al centro della placca, all'esterno si trovano più macrofagi M2, che tentano di riparare il tessuto.

Tipologie di placche:

Da un punto di vista morfologico si possono avere placche eccentriche (solo da un lato della parete) oppure concentrica (che interessa tutta la parete).

Placca vulnerabile: Condizione infiammatoria molto attiva, core necrotica grossa che preme contro il cappuccio fibroso, risente delle alterazioni di flusso.

Placca stabile: Core con infiammazione più debole, meno prona a rompersi.

Nella placca instabile si ha più probabilità di rottura o di morte endoteliale con esposizione di molecole sottoendoteliali altamente trombogeniche.

Erosione: perdite di endotelio, cascata coagulativa, trombosi, può diventare embolia se si staccano frammenti.

Fissurazione: rottura del cappuccio fibroso, sversamento del core necrotico in circolo, materiale altamente infiammatorio e trombogenico, embolia.

Non è infrequente che il trombo sia incluso nella parete arteriosa, ulteriore restringimento del lume del vaso.

All'interno della placca si possono formare precipitazioni di calcio oppure nuovi vasi sanguigni, molto permeabili e fragili, iniziano a far accumulare nella placca anche eritrociti ed elementi

figurati del sangue (emorragia intra-placca). La spinta all'angiogenesi è data dall'ipossia, causata dall'ispessimento della tonaca intima che impedisce il passaggio di ossigeno dal lume. Altro danno dovuto all'ipossia della tonaca media è la vasodilatazione e cedimento della parete vasale (aneurisma).

Anche la fessurazione può indurre emorragia intrapacca, stavolta dal lume del vaso, rendendo la placca più prona alla rottura.

Trombosi e aneurismi sono in realtà gli stadi terminali della malattia aterosclerotica, nelle prime fasi è del tutto asintomatica.

In caso di placca instabile si può avere trombosi/embolia, nel caso di patologia coronarica ad esempio si ha angina stabile, instabile e nei casi più gravi infarto del miocardio.

In caso di placca stabile il restringimento del lume può tradursi in occlusione completa in presenza di fattori pro-vasocostrittori (fattori dell'infiammazione oppure catecolamine), ad esempio infarto del miocardio a seguito di forti emozioni.

Le vene possono andare incontro a processi aterosclerotici ma le loro condizioni sono molto meno critiche rispetto al circuito arterioso, diventa evidente in caso di bypass coronarico, quando si usa un tratto di vena come donatore, nel tempo si può avere degenerazione aterosclerotica anche nel tratto trapiantato.

Cosa distingue una placca vulnerabile?

- Volume relativamente elevato.
- Rimodellamento verso l'esterno.
- Grande nucleo lipidico composto da cristalli di colesterolo.
- Infiammazione. (molto importante).

Aneurismi

Dilatazione patologica circoscritta di tutta la parete di un vaso sanguigno. Di natura congenita o acquisita.

Si dividono in sacciformi se interessano solo una parte della parete o fusiformi se interessano tutta la circonferenza. Spesso la causa è un deficit funzionale delle cellule muscolari lisce. Se invece la causa è un'alterata produzione di fibre collagene si può ricondurre a patologie ereditarie della produzione/maturazione del collagene. Anche lo scorbutto (carenza di vitamina C) può causare cedimento della parete vascolare. Aterosclerosi, ipertensione, infezioni possono causare stato di infiammazione e stress ossidativo che portano a polimorfismi delle metalloproteasi e produzione di citochine che inducono apoptosi delle VSMC (???) e alterata sintesi della matrice extracellulare. Quando si hanno patologie che interessano le arteriole (come ad esempio i vasa vasorum) si può produrre carenza di apporto di sangue alla parete dei grossi vasi e quindi i problemi già visti con l'aterosclerosi. Es. arteriolosclerosi (ispessimento delle pareti delle arteriole).

Infezioni sia batteriche che fungine possono produrre dilatazioni aneurismatiche in un'arteria di grosso calibro tramite infiammazione-stress ossidativo ecc... oppure tramite liberazione di trmbi settici che occludono i vasa vasorum. Possono esserci infezioni tissutali che si espandono alla parete dei vasi adiacenti. Possono esserci risposte anticorpo-mediate in caso di captazioni di complessi immuni da parte delle cellule endoteliali.

Indipendentemente dalla causa si ha perdita di funzionalità delle cellule muscolari della parete.

Quando la parete si assottiglia non riesce più a contrastare la pressione luminale e si allarga sempre più fino alla eventuale rotture.

I fattori di rischio sono importatni soprattutto per la progressione della dilatazione. La rottura è l'esito peggiore ma si possono avere danni anche senza, ad esempio danni ischemici causati dalla compressione che la dilatazione applica sulle strutture circostanti.

Si parla di aneurisma solo quando si ha assottigliamento della parete. Va distinto da altre condizione, come le dissecazioni: infiltrazioni di sangue nella tonaca intima che può espandersi fino

a formare un “falso canale” che in caso di cronicizzazione si riveste di cellule endoteliali e nei casi migliori sbocca di nuovo nel lume. Può degenerare con conseguenze molto gravi, come ad esempio il tamponamento cardiaco.

Pseudoaneurismi: Cedimento della parete del vaso (non assottigliamento) con accumulo di ematoma perivascolare contenuto dal tessuto perivascolare o dalla tonaca avventizia del vaso.

Flebopatie

Si possono avere problemi di natura occlusiva (trombosi) o di natura dilatativa (varici).

Varici: facilitate da prolungata stazione eretta, obesità o gravidanza. Aumento della pressione venosa, insufficienza valvolare e dilatazione. Il flusso diventa turbolento, attivazione endoteliale, viene facilitata la stasi e diventa probabile la trombosi e quindi la manifestazione ischemica.

Le sedi più diffuse sono gli arti inferiori (vene superficiali) oppure in caso di ipertensione portale i sistemi che drenano nella vena porta, es. vene esofagee. È abbastanza raro che le vene superficiali generino emboli ma può succedere.

Trombosi venosa profonda: Possono essere causate dalle stesse cause delle varici, da difetti nella cascata coagulativa, stasi, traumi e malattie infiammatorie, sindrome paraneoplastica, anemia falciforme, età avanzata.

Fisiopatologia dell'emostasi e del circolo

Deficit del sistema emostatico → manifestazioni emorragiche.

Eccessiva attività del sistema emostatico → manifestazioni trombotiche.

Cause dell'emorragia: trauma, eccesso di fibrinolisi, alterazione delle piastrine, deficit di coagulazione, fragilità vascolare (non ai livelli dell'aneurisma, qui si parla di emorragie più contenute).

- Cause dovute alla fragilità vascolare: sepsi o endocarditi infettive inducono sepsi con conseguenti vasculiti (possono essere prodotti dai patogeni stessi o dalla reazione del sistema immunitario in risposta all'infezione) e CID.

La vasculite può anche essere dovuta a reazioni a farmaci.

Un caso particolare è la porpora di Schonlein-Henoch di solito di origine virale, caratterizzata da accumulo di materiale contenente IgA.

La fragilità vascolare può essere dovuta ad amiloidosi. L'amiloidosi si deposita nell'interstizio ma principalmente in sede perivascolare, perché è necessario che siano presenti proteine che facilitino l'assemblaggio di fibrille amiloidi, queste proteine si trovano nella tonaca avventizia dei vasi.

Porpore si possono produrre anche nella sindrome di Cushing a causa dell'accelerata degradazione proteica (sono degradate anche le proteine che formano la parete dei vasi).

Cause genetiche: **Teleangectasia emorragica ereditaria:** Polimorfismi di BMP9 o mutazioni del recettore che (???) producono fragilità vascolare.

- Cause di origine emostatica:

- Trombocitopenie da diminuita produzione: Cause varie, dalle malattie ereditarie alle carenze vitaminiche. Tra le piastrinopenie di base genetica si possono avere anche difetti del citoscheletro (problemi nella frammentazioni dei megacariociti). Es. **Anomalia di May-Hegglin**, collegata alla catena pesante 9 della miosina, si presenta con megatrombocitopenia.

Altra malattia genetica che causa trombocitopenia è la **Sindrome di Wiskott-Aldrich**, deficit di proteina WASP che si presenta con microtrombocitopenia ed immunodeficienza.

- Trombocitopenie da aumentata distruzione:

- Porpora immune trombocitopenica: autoanticorpi contro GpIb e GpIIb che portano ad attivazione del complemento (lisi intravascolare), opsonizzazione. Si presenta in

due forme: forma cronica generalmente benigna e forma acuta che può produrre emorragie cerebrali. Nel caso di HIV (???) la trombocitopenia è molto più grave perché può infettare direttamente i megacariociti.

- Trombocitopenia da farmaci: es. eparina, che riduce l'aggregazione piastrinica e può complessarsi con PF4 formando un complesso PF4-eparina che può indurre risposta immune. Si ha trombocitopenia ma laddove le piastrine si aggregano ed attivano si rischia trombosi.
- Attivazione del complemento e lisi diretta (emoglobinuria parossistica notturna).
- Trombocitopenie da aumentato consumo: es. porpora trombotica trombocitopenica e sindrome emolitico-uremica. Spesso si associano a forme di anemia emolitica a causa dei microtrombi diffusi che danneggiano gli elementi figurati al loro passaggio.
- **Porpora trombotica trombocitopenica:** In condizioni normali enzimi proteolitici mantengono i multimeri di fattore di Von Willebrand di dimensioni ridotte, quando uno di questi enzimi manca (ADAMTS13) per difetti genetici o per reazioni autoimmuni, il fattore VW si aggrega in complessi ad alto peso molecolare che producono forte attivazione piastrinica.
- **Sindrome emolitico-uremica:** Gastroenteriti emorragiche da E. coli o Shigella dysenteriae producono tossine a livello del tratto intestinale che vengono immesse in circolo e producono attivazione endoteliale con produzione di trombi i quali colpiscono principalmente il microcircolo renale. Seguono emolisi, ematuria, uremia e piastrinolisi.
- Alterata distribuzione nell'organismo: sequestro splenico