

## ASPETTI MORFOLOGICI

# ASPETTI ANATOMO-PATOLOGICI, CELLULARI E ULTRAISTRUTTURALI DELL'ATEROSCLEROSI

EUGENIO GAUDIO, GUIDO CARPINO

## Introduzione

L'aterosclerosi è un processo patologico infiammatorio cronico caratterizzato dalla formazione di alterazioni della parete dei vasi arteriosi (1). Le lesioni aterosclerotiche si sviluppano seguendo fasi progressive che, nel corso degli anni, sono state definite in dettaglio nelle loro caratteristiche morfologiche (2). La conoscenza della morfologia delle lesioni è essenziale per lo studio della patogenesi della malattia, per l'individuazione delle lesioni clinicamente rilevanti e per la stratificazione del rischio clinico.

## Cenni storici

L'ispessimento delle pareti arteriose dovuto alla deposizione di sostanze sul versante interno delle arterie fu descritto inizialmente da *Karl von Rokitansky* (1804-1878) che lo individuò quale responsabile della formazione di obliterazioni spontanee del lume delle arterie (3). *Rudolf Virchow* (1821-1902) intuì per primo che l'infiammazione fosse un elemento fondamentale del processo patologico ed introdusse il termine di "*endoarterite cronica deformante o nodosa*". Il patologo tedesco individuò anche la posizione sub-endoteliale dell'ispessimento intimale dimostrand

do come esso non potesse essere conseguenza di una deposizione di sostanze circolanti a contatto con la superficie interna dei vasi (3).

Il termine *aterosclerosi* fu introdotto da *Felix Marchand* (1846-1928) nel 1904, mentre la prima classificazione delle lesioni aterosclerotiche fu opera di *Ludwig Aschoff* (1866-1942). Egli individuò uno spettro progressivo di lesioni vascolari distinguendo due componenti principali (lipidica e fibrotica); pertanto, designò con il termine "*aterosi*" (o "*ateromatosi*") le lesioni caratterizzate dalla sola componente lipidica, riservando il termine di "*aterosclerosi*" alle lesioni in cui la componente fibrotica si sovrappone alla presenza di depositi lipidici (3).

Nel 1958, l'*Organizzazione Mondiale della Sanità* (OMS) propose una classificazione basata sulla sequenza: stria lipidica - aterosoma - placca fibrosa - placca complicata. L'OMS introdusse così il concetto di "*placca complicata*" per indicare le lesioni aterosclerotiche morfologicamente caratterizzate dalla presenza di emorragie, fessurazioni, ematomi o trombi (3).

## La classificazione dell'American Heart Association

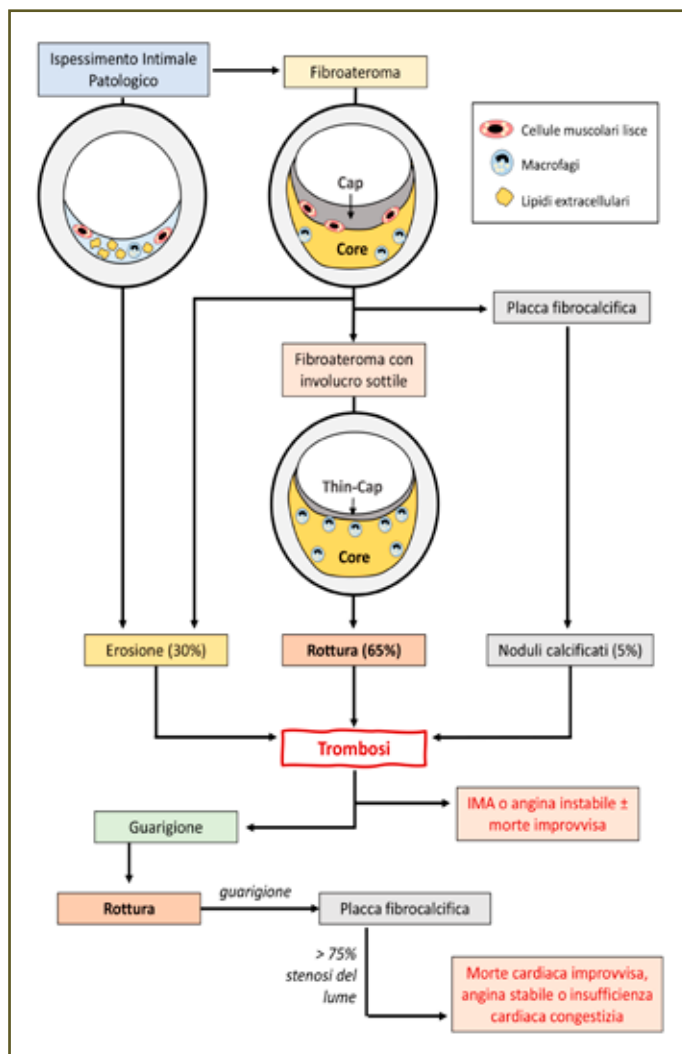
Nel 1994, l'American Heart Association (AHA) propose una classificazione delle

lesioni aterosclerotiche, che prevede 8 categorie di lesioni morfologicamente distinte, basandosi sull'evoluzione fisiopatologica del processo morboso (4, 5).

Le lesioni Tipo I, o *intimal thickening* (*ispessimento intimale*), sono lesioni microscopiche in cui macrofagi contenenti vescicole lipidiche si accumulano in sede sub-endoteliale (5). Le lesioni Tipo II, o *fatty streak* (*strie lipidiche*), equivalgono

alle lesioni già descritte da Aschoff. Le lesioni Tipo III, o *intermediate lesion* (*pre-ateromi*), sono caratterizzate dalla presenza di lipidi extracellulari nell'intima delle arterie (5).

Nelle lesioni Tipo IV, o *advanced atheroma* (*ateromi*), i lipidi extracellulari si accumulano nella formazione del cosiddetto "core lipidico", causando un aumento dello spessore della parete del vaso (4). Le lesioni Tipo V, o *fibroatheroma* (*fibroateromi*), sono caratterizzate dallo sviluppo di un *involucro fibroso* neoformato (*fibrous cap*) che avvolge il core lipidico, generalmente responsabile della riduzione del lume arterioso. Le lesioni Tipo VI-VII-VIII, o *complicated plaque* (*lesioni complicate*), sono placche a cui si associano fenomeni di fissurazione, ulcerazione, emorragie con formazione di trombi (Tipo VI), calcificazioni (Tipo VII) o fibrosi del core lipidico (Tipo VIII) (4).



**Figura I** - Lo schema riassume la classificazione delle lesioni aterosclerotiche progressive nelle arterie coronarie.

IMA: infarto miocardico acuto. Figura adattata da referenza #1.

#### *Innovatività e limiti della classificazione AHA*

La classificazione AHA ha permesso di uniformare terminologie disparate e poco puntuali; le lesioni possono così essere raggruppate in *lesioni precoci* (Type I e II), *intermedie* (Type III) e *avanzate* (Type IV, V, VI, VII e VIII), quest'ultime clinicamente rilevanti; la classificazione riflette la progressione nel tempo delle lesioni vascolari mettendo in luce l'evoluzione e la fisiopatologia della malattia.

Il limite maggiore della classificazione AHA risiede nella mancanza di descrittori morfologici che individuino le lesioni potenzialmente causa di eventi cardiovascolari clinicamente rilevanti: il concetto di *placca vulnerabile* (*vulnerable plaque*) come lesione predisposta alla rottura non coincide con nessuna delle categorie descritte. Inoltre, la classificazione AHA non considera alcuni importanti aspetti alla base del-

la formazione dei trombi luminali, quali rotture, guarigioni ed erosioni.

### Moderna classificazione delle lesioni aterosclerotiche

Lo schema delle lesioni aterosclerotiche sviluppato da Virmani R, et al. a partire dal 2000 ha il merito di superare i limiti della classificazione AHA e di incorporare le più recenti conoscenze ottenute da studi patogenetici e clinici (*Figura 1 e Tabella 1*) (6). Le lesioni AHA Type I-IV sono sostituite da termini descrittivi: *adaptive intimal thickening* (Type I), *intimal xanthoma* (Type II), *pathological intimal thickening* (Type III), *fibroatheroma* (Type IV) (6). Le lesioni AHA Type V-VIII sono escluse dalla classificazione poiché non ritenute capaci

di descrivere al meglio i tre principali fenomeni che portano alla formazione di trombi. Infine, la classificazione introduce:

- 1) la categoria “*thin-cap fibroatheroma*” per individuare le lesioni più propense alle rotture e clinicamente indicate come *placche vulnerabili*;
- 2) il concetto di progressione ed accrescimento della placca a seguito di ripetute rotture e guarigioni (*healed plaque rupture*) (7-9).

### Lesioni intimali non progressive

#### *Adaptive Intimal Thickening*

#### - *Ispessimento Intimale Adattivo*

È una tipica alterazione riscontrabile in tutte le arterie che per motivi anatomici ed emodinamici sono predisposte a sviluppa-

**Tabella 1 - Lesioni aterosclerotiche: classificazione e breve descrizione morfologica.**

	Tipo di lesione	AHA	Descrizione morfologica
Lesioni intimali non progressive	<i>Ispessimento intimale adattivo</i>	I	Ispessimento fisiologico dell'intima con accumulo di cellule muscolari lisce in assenza di lipidi.
	<i>Xantoma intimale</i>	II	Accumulo intimale di cellule schiumose in assenza di un pool di lipidi extracellulari.
Lesioni aterosclerotiche progressive	<i>Ispessimento patologico dell'intima</i>	III	Comparsa di focali accumuli lipidici extracellulari senza formazione di un core. La lesione è ricca di cellule muscolari lisce e di matrice extracellulare.
	<i>Fibroateroma</i>	IV V	Formazione di un core necrotico per confluenza del pool lipidico ed apoptosi cellulare. Formazione di un involucro fibroso ricco di collagene. Presenza di numerose cellule muscolari lisce e macrofagi.
	<i>Fibroateroma con involucro sottile</i>	N/A	Involucro fibroso sottile*, ricco di macrofagi ed assenza di cellule muscolari lisce. Core necrotico ampio. Placca vulnerabile.
Lesioni con trombi	<i>Rotture</i>	VI	Rottura dell'involucro fibroso sottile. Trombo luminale in continuità con core necrotico esposto.
	<i>Erosioni</i>		Trombo luminale su placca con erosione dell'endotelio superficiale. Non comunicazione del trombo con il core. Insorge anche su lesioni del tipo ispessimento intimale patologico e fibroateroma.
	<i>Noduli calcificati</i>		Evoluzione di un nodulo calcificato in una placca fibrocalcifica.
Lesioni con rotture ed esiti di guarigioni		N/A	Presentano morfologia variabile. Contengono numerose cellule muscolari lisce in una matrice ricca di proteoglicani e collagene di tipo III. Possono contenere calcificazioni diffuse, avere un involucro fibroso discontinuo ed avere un core di piccole dimensioni.

**AHA:** American Heart Association; **N/A:** non applicabile \*Spessore involucro: <65 µm (placche nelle coronarie) e <165 µm (placche nelle carotidi).

re lesioni aterosclerotiche (arterie coronarie, carotidi, iliache, aorta). Tale lesione è considerata una risposta fisiologica al flusso sanguigno piuttosto che una vera e propria fase del processo aterosclerotico. L'ispessimento intimale adattivo è già presente nelle arterie dei lattanti e può accrescersi con l'avanzare dell'età. Morfologicamente, è caratterizzato dalla presenza di macrofagi contenenti vescicole lipidiche (*cellule schiumose* o *foam cells*) isolati o in piccoli gruppi nella tonaca intima (7-9).

#### *Intimal Xantoma - Xantoma Intimale (o stria lipidica)*

È una lesione caratterizzata dalla presenza in sede intimale di gruppi di macrofagi schiumosi a cui si associano, in minor misura, cellule muscolari lisce ripiene di lipidi (*cellule schiumose*).

È presente nei bambini in corrispondenza dell'arco aortico e nella aorta discendente; generalmente, nelle arterie coronarie, gli xantomi intimali si presentano a partire dai 15 anni di età.

È stato dimostrato che questo tipo di lesioni possa regredire (7-9).

#### **Lesioni aterosclerotiche progressive**

##### *Patological Intimal Thickening*

##### *- Ispessimento Intimale Patologico*

È la più precoce lesione aterosclerotica con tendenza alla progressione, caratterizzata da:

- 1) accumulo nell'intima di residui cellulari provenienti dall'apoptosi di cellule muscolari lisce schiumose;
- 2) modificazione della matrice extracellulare con deposizione di proteoglicani (biglicano, decorina e versicano) e collagene di tipo III;
- 3) presenza di lipidi extracellulari (lipidi neutri e colesterolo libero) non confluenti (7-9).

La più accreditata origine dei depositi

lipidici extra-cellulari è rappresentata dalle membrane cellulari delle cellule muscolari lisce in apoptosi; la presenza di macrofagi indica uno stadio più avanzato del processo patologico ed è più frequentemente riscontrata nelle lesioni localizzate in vicinanza dei punti di biforcazione delle arterie interessate (1).

#### *Fibroatheroma - Fibroateroma*

Rappresenta una fase progressiva dell'aterosclerosi ed è caratterizzato dalla formazione di un *core necrotico* acellulare a seguito dell'apoptosi di cellule schiumose infiltratesi nel pool lipidico extra-cellulare. Il fibroateroma è anche caratterizzato da un involucro (*cap*) fibroso che racchiude il core necrotico e funziona da contenimento del materiale necrotico ed emorragico del core rispetto al lume del vaso. L'involucro fibroso può essere formato da collagene di tipo I e/o di tipo III e può essere soggetto ad assottigliamento e rottura (7-9).

#### *Thin-Cap Fibroatheroma (TCFA)*

##### *- Fibroateroma con involucro sottile*

È il corrispettivo morfologico del termine clinico di *placca vulnerabile*. Per *placca vulnerabile* si intende una lesione aterosclerotica predisposta alla rottura che implica l'insorgenza di eventi clinicamente rilevanti (7-9). Morfologicamente, il fibroateroma con involucro sottile è caratterizzato da:

- 1) un grande core necrotico (23% dell'area della placca);
- 2) un involucro fibroso *intatto* e *sottile* (55-84  $\mu\text{m}$ ) costituito prevalentemente da collagene di tipo I; uno *spessore* dell'involucro fibroso  $<65 \mu\text{m}$  è considerato un indicatore di *vulnerabilità della placca*;
- 3) numerosi macrofagi ( $>26$  per campo microscopico ad alto ingrandimento);
- 4) assenza o scarsità di cellule muscolari lisce.

Inflammatione, proteolisi, emorragia e necrosi all'interno dell'intima sembrano essere alla base del processo di formazione di tali lesioni. Clinicamente, la presenza di un fibroateroma con involucro sottile è correlata ad alti livelli di colesterolo totale (TC), un alto rapporto TC/HDL, diabete, ipertensione, fumo di sigaretta, età >50 anni nelle donne, elevati livelli di proteina C-reattiva (1).

### Morfologia delle placche con trombi

La trombosi della placca aterosclerotica nel circolo coronarico è una causa maggiore di morte cardiaca improvvisa e di sindromi coronariche acute. Studi autoptici hanno evidenziato che la trombosi coronarica è associata a tre peculiari caratteristiche morfologiche delle lesioni aterosclerotiche: *rottture*, *erosioni* e *noduli calcificati* (7-9).

La *rottura di una placca aterosclerotica* implica la discontinuità (lesione) dell'involucro fibroso con esposizione del core necrotico. Le rottture dell'involucro fibroso sono le lesioni più frequentemente associate a trombi nei soggetti deceduti per morte cardiaca improvvisa (65% dei casi). Il trombo si sviluppa per il contatto del sangue circolante con il core necrotico, altamente trombogenico, e può o meno determinare ostruzione significativa del lume del vaso colpito. Le rottture di una placca aterosclerotica si presentano principalmente in quelle lesioni caratterizzate da un involucro fibroso sottile (<65 µm) costituito da collagene di tipo I e da un numero elevato di macrofagi e rare cellule muscolari lisce (thin-cap fibroatheroma). In corrispondenza del sito di rottura, il trombo è prevalentemente costituito da piastrine (*trombo bianco*). Con il tempo, i trombi possono spostarsi a monte o a valle del sito di rottura e si organizzano arricchendosi di strati di fibrina e globuli rossi (*trombi rossi*) (7-9).

Le *erosioni* sono contraddistinte dall'assenza di un sito di rottura della placca ladove un trombo luminale è in diretto contatto con una superficie dell'intima *priva di epitelio* e costituita da cellule muscolari lisce e proteoglicani (7-9). Nei soggetti deceduti per morte cardiaca improvvisa, le erosioni associate a trombi si riscontrano meno frequentemente (30% dei casi) delle rottture dell'involucro fibroso. Morfologicamente, le placche con erosione hanno una tonaca media intatta e presentano meno infiammazione rispetto alle lesioni con rottture dell'involucro fibroso. Molto differente è anche la composizione biochimica e cellulare dell'intima nelle placche con erosione; l'intima contiene una matrice ricca di proteoglicani, acido ialuronico e versicano, e l'involucro fibroso è perlopiù costituito da collagene di tipo III; numerose sono, inoltre, le cellule muscolari lisce presenti, meno frequenti le calcificazioni (40%). Infine, a differenza delle lesioni con rottture dell'involucro fibroso, i trombi luminali sono più frequentemente in uno stadio di organizzazione avanzato (trombi rossi); la (micro-)embolizzazione distale è frequente (71%). Le erosioni si presentano più frequentemente in giovani donne e nei fumatori; le placche con erosioni non sono correlate con un *profilo dislipidemico*.

I *noduli calcificati* rappresentano la causa meno frequente di trombosi coronarica nei soggetti deceduti per morte cardiaca improvvisa (5%) (7-9). I noduli calcificati sono più frequenti in individui anziani e colpiscono più sovente l'arteria coronaria destra nel suo tratto intermedio e l'arteria discendente anteriore. I noduli calcificati non devono essere confusi con la calcificazione nodulare, quest'ultima non implica la formazione di trombi luminali seppure possa causare alterazione della tonaca media dell'arteria coinvolta.



### Aspetti morfologici alla base della progressione delle lesioni aterosclerotiche

Numerose evidenze suggeriscono come la morte cardiaca improvvisa dovuta a trombosi coronarica sia il culmine di una serie di eventi multipli silenti. Nelle *sindromi coronariche acute* - angina instabile, infarto del miocardio, o morte cardiaca improvvisa - la lesione scatenante è generalmente associata ad una riduzione del lume arterioso >75% con la frequente presenza di un trombo luminale ed ulteriori aspetti di emorragie intra-placca e fissurazioni (7-9).

I pazienti con *angina stabile* generalmente presentano lesioni con restringimento severo del lume arterioso in uno o più vasi coronarici per la presenza di placche fibrocalcifiche e con esiti di guarigione da rotture (*healed plaque rupture*) (9).

La progressione delle lesioni aterosclerotiche può implicare l'insorgenza di ripetuti episodi di rottura con trombi luminali *silenti* e successiva guarigione (*Healed Plaque Rupture: HPR*). La presenza di questi eventi ripetuti è associata ai fibroateromi con involucro sottile (4).

In tali casi, il trombo luminale è in genere piccolo e non occlusivo (silente); la placca si organizza con un tessuto di granulazione grazie all'attivazione delle cellule muscolari lisce. La guarigione procede con un'iniziale deposizione di proteoglicani e collagene di tipo III; quest'ultimo viene progressivamente sostituito da collagene di tipo I. Episodi di rotture-guarigioni ripetuti determinano la crescita dimensionale della placca (7-9).

Le fissurazioni e le emorragie intra-placca sono fenomeni frequenti che determinano espansione del core necrotico. Esse rappresentano - insieme ai trombi luminali - una delle cause di aumento improvviso delle dimensioni della placca responsabili di sindrome coronarica acuta (7-9).

Le *fissurazioni* non coincidono con le

rotture; infatti, le fissurazioni sono discontinue a carico di regioni periferiche di una placca eccentrica caratterizzata da un core necrotico di piccole dimensioni. Esse determinano l'ingresso di sangue nella lesione con eventuale formazione di un trombo rosso all'interno dell'intima (7-9).

Le *emorragie intra-placca* sono molto più frequenti delle fissurazioni e derivano dai vasa vasorum che dall'avventizia si estendono nella tonaca intima (*neoangiogenesi*) e sono associate a core necrotico in fase avanzata (7-9).

Le *calcificazioni* nelle lesioni aterosclerotiche possono presentarsi con morfologia polimorfa ed estensione variabile. Calcificazioni diffuse sono tipiche delle placche con ripetuti episodi di rotture-guarigioni. Le calcificazioni sono più frequentemente riscontrabili in soggetti anziani e di sesso maschile (7-9).

### Aterosclerosi negli impianti di vena safena e neoaterosclerosi negli stent

Gli impianti di vena safena per bypass coronarico sono molto suscettibili allo sviluppo di lesioni aterosclerotiche caratterizzate da una progressione estremamente rapida. Entro il primo anno dall'impianto, tutte le vene mostrano un ispessimento intimale come risposta adattiva ad un flusso ad alta pressione. Dopo un anno circa dall'impianto, compaiono cellule schiumose che precedono la formazione di un core necrotico, che si osserva solitamente dopo 2-5 anni. Episodi di rottura si manifestano tra i 5 ed i 10 anni dall'impianto chirurgico (1).

L'aterosclerosi "*in stent*" o "*neoaterosclerosi*" è caratterizzata da macrofagi schiumosi carichi di lipidi con l'eventuale formazione di un core necrotico e calcificazioni all'interno della tonaca intima in fase di rigenerazione (1). La neoaterosclerosi è caratterizzata da emorragie intra-placca ed assottigliamento dell'involucro fibroso

con possibile formazione di una lesione del tipo *thin-cap fibroatheroma*. Le calcificazioni sono riscontrabili mentre l'erosione è un fenomeno raro (1).

In sintesi, l'aterosclerosi in vene safena impiantate e la neoaterosclerosi negli stent si differenzia dalle lesioni che colpiscono le arterie native per i seguenti aspetti:

- *rapida progressione*: da qualche mese a pochi anni;
- *non* evolvono attraverso lesioni del tipo *ispessimento intimale patologico*;
- il *core necrotico* è situato in posizione più superficiale nell'intima;
- si presentano *con core in stadio avanzato* (emorragie e calcificazioni);
- rare erosioni.

### Aterosclerosi carotidea

Le placche aterosclerotiche nel territorio carotideo rappresentano la causa principale di accidenti cerebrovascolari (10). Le placche che insorgono a carico delle arterie carotidi condividono molti aspetti morfologici con le lesioni del circolo coronarico; purtuttavia, la rilevanza clinica di alcuni elementi morfologici che contraddistinguono le placche carotidee ne giustifica una trattazione accurata (*Tabella 2*) (10).

Le placche carotidee risultano sede di fenomeni infiammatori in grado di determinare l'assottigliamento progressivo del-

l'involucro fibroso, la rottura dell'involucro con formazione di trombi luminali e di emorragie intra-placca (10). Clinicamente, questi aspetti sono associati a placche sintomatiche. Pertanto, il concetto del *fibroatheroma con involucro sottile* (*placca vulnerabile*) può essere applicato anche alle lesioni carotidee. Nel territorio carotideo, il *thin-cap fibroatheroma* è definito da un involucro con spessore <165 µm e dalla presenza di >25 macrofagi per campo microscopico ad alto ingrandimento (10). Tuttavia, nel territorio carotideo, il fibroatheroma con involucro sottile non sempre si associa a stenosi significativa del lume del vaso; infatti, solo il 40% di tali lesioni si presenta in arterie con una stenosi >75%. Inoltre, seppure la trombosi acuta delle lesioni carotidee si associ più frequentemente alla rottura dell'involucro fibroso, essa non risulta correlata con il quadro clinico (10).

Tali osservazioni implicano che, nel distretto carotideo, il significato clinico del fibroatheroma con involucro sottile sia di più difficile inquadramento (10). Infatti, il meccanismo fisiopatologico alla base degli accidenti cerebrovascolari si basa su un processo patologico a carico di vasi arteriosi di grande diametro e su fenomeni di embolizzazione distale, differendo significativamente dalla sequenza trombosi - infarto miocardico del distretto coronarico (10).

Un aspetto peculiare delle placche caro-

**Tabella 2 - Lesioni aterosclerotiche: peculiarità del distretto carotideo.**

	Aterosclerosi Coronarica	Aterosclerosi Carotidea
Fibroatheroma con involucro sottile	<i>Spessore involucro</i> : <65 µm	<i>Spessore involucro</i> : <165 µm
	<i>Macrofagi</i> >26 per HPF	<i>Macrofagi</i> >25 per HPF
	<i>Stenosi significativa</i> : 70%	<i>Stenosi significativa</i> : 40%
Lesioni con trombi	<i>Rotture</i> : correlate con sintomi	<i>Rotture</i> : non correlate con sintomi
	<i>Ulcerazioni</i> : rare	<i>Ulcerazioni</i> : frequenti
	<i>Erosioni</i> : 30%	<i>Erosioni</i> : rare
	<i>Noduli calcificati</i> : 5%	<i>Noduli calcificati</i> : frequenti ma raramente con trombi (6-7%)

**HPF**: High Powered Field: campo microscopico ad alto ingrandimento.

tidee, raramente riscontrabile nelle lesioni coronariche, è la presenza di *ulcerazioni*, morfologicamente definite da una profonda escavazione del core necrotico con un involucro fibroso discontinuo (10). Le ulcerazioni sono dovute all'alta velocità del flusso sanguigno tipica del distretto carotideo ed in grado di "embolizzare" un trombo luminale (10).

I trombi insorgono raramente su placche con aspetti di erosione dell'involucro fibroso e dell'endotelio (10); i noduli calcificati, seppur più frequenti rispetto al territorio coronarico, raramente causano la formazione di trombi (6-7%) nelle placche carotidee (*Tabella 2*).

Gli episodi ripetuti di rottura con guarigione e di calcificazione sono frequenti e rappresentano fenomeni chiave per la stenosi progressiva del lume carotideo (10). Similmente, le emorragie intra-placca sono associate ad una rapida progressione delle lesioni e alla conseguente stenosi del lume arterioso (10).

Da un punto di vista clinico, la morfologia delle lesioni carotidee è più difficile da inquadrare rispetto al territorio coronarico (10). Generalmente, l'intervento chirurgico di endoarteriectomia si differisce di alcune settimane dall'acuzie dell'incidente cerebrovascolare; pertanto, i fenomeni di guarigione delle lesioni determinano modificazioni tali da rendere difficile l'individuazione di aspetti morfologici peculiari per l'esatta descrizione delle lesioni clinicamente rilevanti (10).

Inoltre, la presentazione clinica nel distretto carotideo non necessariamente riflette la morfologia della lesione aterosclerotica, poiché sia lesioni vulnerabili sia lesioni stabili possono indifferentemente osservarsi in pazienti sintomatici ed asintomatici (10).

Da un punto di vista emodinamico, le arterie carotidi hanno dimensioni maggio-

ri e un flusso sanguigno più rapido rispetto alle arterie coronarie: ciò determina un maggior contributo dei fenomeni embolici nella patogenesi e nella clinica degli accidenti cerebrovascolari e la possibilità che piccoli trombi su lesioni carotidee possano non determinare sintomi clinici (10).

Infine, un'importante implicazione risiede nel fatto che la stratificazione dei pazienti basata sulla percentuale di stenosi possa non fornire sufficienti informazioni sul rischio di sviluppare una patologia ischemica cerebrale (10). Pertanto, l'individuazione di aspetti morfologici peculiari per il riconoscimento di placche ad alto rischio rappresenta un aspetto chiave per il management clinico e chirurgico dei pazienti con aterosclerosi carotidea.

## Le cellule nella placca

### Le cellule endoteliali

L'endotelio viene fisiologicamente sottoposto alle forze generate dal flusso sanguigno (*shear stress*) (11). Nelle zone dove è presente un flusso laminare ridotto o laddove il flusso si presenti turbolento, le cellule endoteliali appaiono ultrastrutturalmente alterate (3, 11):

- 1) assumono una forma cuboidale;
- 2) mostrano un reticolo endoplasmatico rugoso molto sviluppato;
- 3) presentano numerosi corpi di Weibel-Palade (sede del fattore di von Willebrand).

Nell'aterosclerosi queste modificazioni sono presenti a partire dalle lesioni precoci e contribuiscono alla patogenesi, determinando:

- 1) aumento della permeabilità della parete;
- 2) partecipazione alla produzione della matrice extracellulare;
- 3) regolazione della reattività vascolare attraverso il rilascio di sostanze vasoattive (Endotelina-1, Ossido Nitrico);



- 4) aumento dell'adesività endoteliale e partecipazione al processo infiammatorio attraverso l'espressione di numerose molecole di adesione (3, 11).

### Le cellule muscolari lisce

Nelle arterie, le cellule muscolari lisce sono situate nella tonaca media e partecipano in vario modo alla progressione delle lesioni aterosclerotiche (12).

*Lesioni non progressive:* le cellule muscolari lisce mostrano un cambiamento fenotipico da cellule contrattili a cellule con aspetto secretivo (12). Ultrastrutturalmente, si osserva la riduzione dei miofilamenti e l'aumento delle cisterne del reticolo endoplasmatico rugoso e dell'apparato di Golgi. Lo *switch* fenotipico implica la secrezione di proteoglicani ed altri componenti della matrice extracellulare responsabili dell'ispessimento intimale. Il fenotipo secretivo è contraddistinto da una ridotta capacità di metabolizzare i lipidi che determina l'ulteriore trasformazione delle cellule muscolari lisce in cellule schiumose (12).

*Lesioni progressive:* le cellule muscolari lisce schiumose entrano in contatto con il pool di lipidi extra-cellulari e la fagocitosi di LDL ossidate ne induce l'apoptosi (12). La presenza di cristalli di colesterolo e di microcalcificazioni nell'*ispessimento intimale patologico* sembra riconducibile all'apoptosi di tali cellule. Nel *fibroateroma*, le cellule muscolari lisce depositano fibre collagene per la formazione dell'involucro fibroso. Inoltre, possono produrre una serie di citochine che stimolano il reclutamento dei macrofagi nella placca e l'infiammazione. Infine, l'assottigliamento progressivo dell'involucro fibroso è associato alla scomparsa delle cellule muscolari lisce (12).

### I macrofagi

I macrofagi sono state le prime cellule infiammatorie ad essere associate all'atero-

sclerosi e hanno un ruolo importante in tutte le fasi di progressione delle lesioni (11). Diverse modalità di attivazione dei macrofagi sono descritte nei processi infiammatori: nella patogenesi dell'aterosclerosi, i macrofagi M1 promuovono la formazione di un core lipidico di grandi dimensioni e l'assottigliamento dell'involucro fibroso, mentre i macrofagi M2 promuovono il rimodellamento della matrice extracellulare ed il reclutamento dei fibroblasti. Alcuni studi in modelli animali hanno suggerito un ruolo di queste cellule nei fenomeni di regressione delle lesioni vascolari (1).

### Piastrine

Le piastrine sono reclutate nella sede della lesione dall'aumento della secrezione del fattore di Von Willebrand da parte delle cellule endoteliali in risposta, in genere, a stimoli infiammatori e possono influenzare la progressione della placca aterosclerotica mediante il reclutamento di cellule infiammatorie (monociti e linfociti) all'interno della lesione vascolare. Inoltre, le piastrine attivate sono in grado di rilasciare metalloproteasi della matrice, di sintetizzare diverse chemochine quali l'interleuchina 1 $\beta$  ed il Platelet Factor 4 e di stimolare la produzione di radicali liberi (3, 9, 12).

### Conclusioni e prospettive

Lo studio della morfologia delle lesioni vascolari ha importanti implicazioni nella patogenesi e nella clinica dell'aterosclerosi. Da un punto di vista patogenetico, la conoscenza dei meccanismi che determinano il progressivo assottigliamento dell'involucro fibroso e la sua successiva rottura è ancora incompleta; similmente, ancora poco chiare sono le cause che determinano la trombosi nelle placche con erosioni.

Da un punto di vista clinico, lo studio morfologico della placca e le misurazioni

delle sue dimensioni potrebbero migliorare la stratificazione del rischio cardiovascolare e cerebrovascolare permettendo tempestive scelte preventive e terapeutiche nei soggetti ad alto rischio. A tale riguardo, il continuo sviluppo delle metodiche di indagine non invasive per lo studio della morfologia della placca aterosclerotica risulta fondamentale per poter sviluppare strategie clinico-terapeutiche sempre più *personalizzate*.

### Bibliografia

1. Yahagi K, et al. Pathophysiology of native coronary, vein graft, and in-stent atherosclerosis. *Nat Rev Cardiol.* 2016; 13: 79-98.
2. Falk E, et al. Update on acute coronary syndromes: the pathologists' view. *Eur Heart J.* 2013; 34: 719-728.
3. Gaudio E, et al. Morphological aspects of atherosclerosis lesion: past and present. *Clin Ter.* 2006; 157: 135-142.
4. Sary HC, et al. A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation.* 1995; 92: 1355-1374.
5. Sary HC, et al. A definition of initial, fatty streak, and intermediate lesions of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation.* 1994; 89: 2462-2478.
6. Virmani R, et al. Lessons from sudden coronary death: a comprehensive morphological classification scheme for atherosclerotic lesions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2000; 20: 1262-1275.
7. Virmani R, et al. Pathology of the vulnerable plaque. *J Am Coll Cardiol.* 2006; 47: C13-8.
8. Burke AP, et al. Coronary risk factors and plaque morphology in men with coronary disease who died suddenly. *N Engl J Med.* 1997; 336: 1276-1282.
9. Naghavi M, et al. From vulnerable plaque to vulnerable patient: a call for new definitions and risk assessment strategies: Part I. *Circulation.* 2003; 108: 1664-1672.
10. Kolodgie FD, et al. High-risk carotid plaque: lessons learned from histopathology. *Semin Vasc Surg.* 2017; 30: 31-43.
11. Back M, et al. Inflammation and its resolution in atherosclerosis: mediators and therapeutic opportunities. *Nat Rev Cardiol.* 2019; 16: 389-406.
12. Basatemur GL, et al. Vascular smooth muscle cells in atherosclerosis. *Nat Rev Cardiol.* 2019; 16: 727-744.