

Ischemia

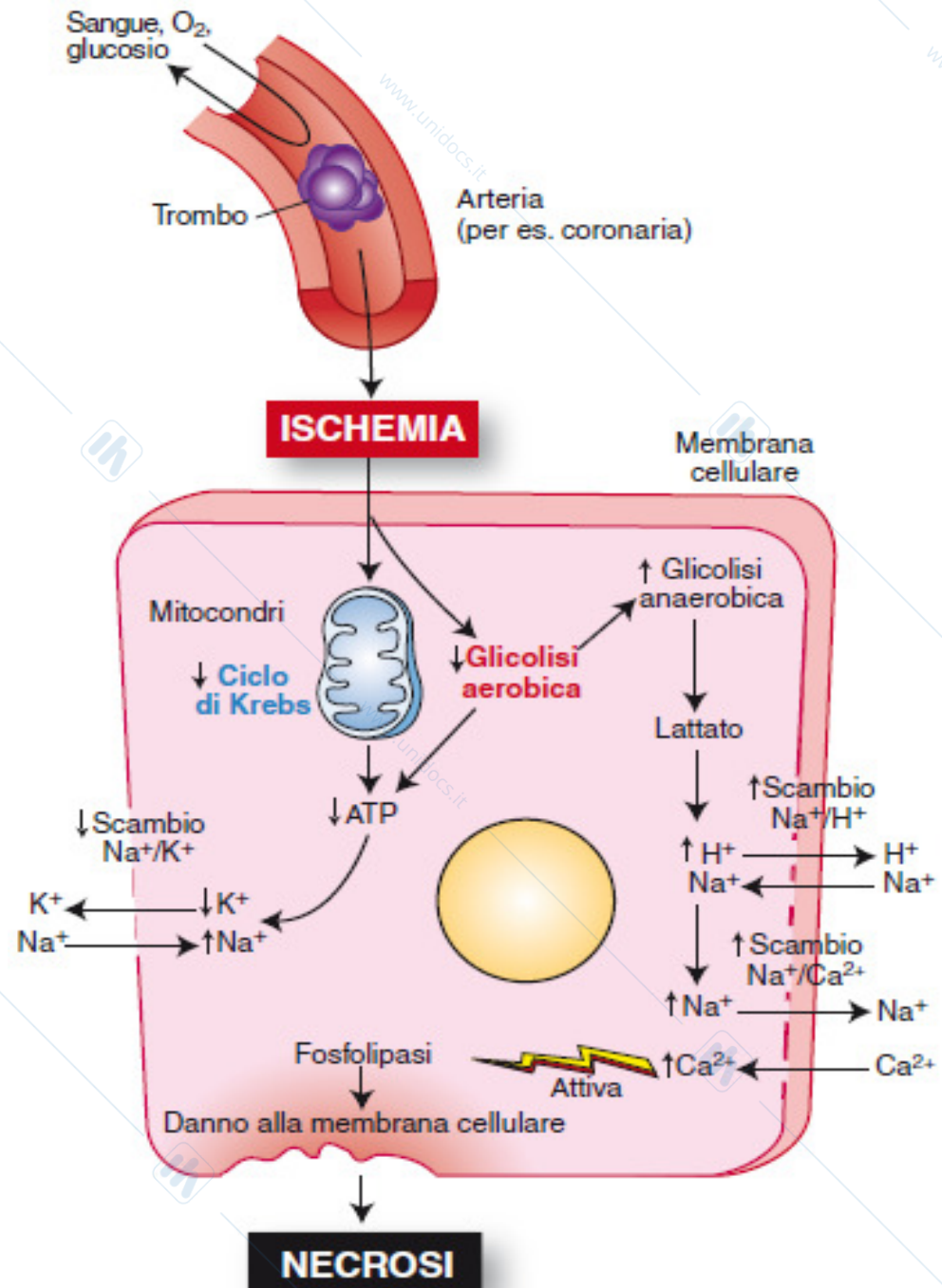
Riduzione di apporto di sangue ad un tessuto o ad un organo

L'ischemia può essere:

- **diffusa** per:
 - riduzione del flusso ematico per arresto cardiaco, emorragie, shock
 - uno stato ipossico generalizzato (soffocamento, intossicazione da CO)
- **focale** per occlusione di un vaso per placca ateromasica, trombo o embolo.

Ischemia

Può essere causa di danno e sofferenza cellulare fino alla morte della cellula



Processi degenerativi cellulari

Alterazioni di morfologia e funzione cellulare in risposta a diversi stimoli.

Rigonfiamento torbido

Fenomeno **reversibile** provocato da **ipossia**, composti tossici o agenti infettivi.

La cellula presenta citoplasma gonfio e granulare; sono rigonfiati anche i mitocondri con alterazione della respirazione cellulare.



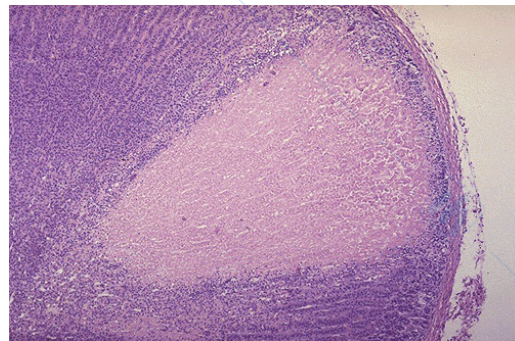
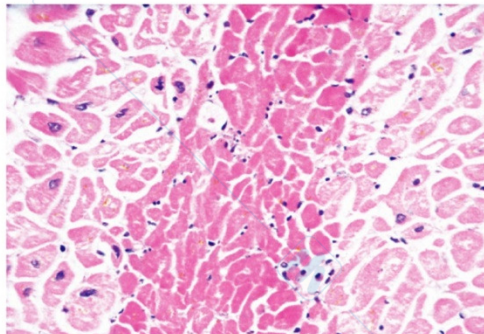
Degenerazione vacuolare

Condizione **irreversibile** indotta dalle stesse cause che provocano il rigonfiamento torbido.

Si verifica degenerazione di tutti gli organelli citoplasmatici, danno di **membrana e morte cellulare per necrosi**.

Necrosi coagulativa

Perdita del nucleo e **conservazione della forma delle cellule**, così da lasciare riconoscibili i profili delle cellule e l'architettura del tessuto. Si verifica in seguito ad improvvise e gravi ischemie in organi compatti quali cuore e rene.



Necrosi colliquativa

Si manifesta con la **completa digestione del tessuto per azione di enzimi idrolitici** rilasciati dalle cellule in necrosi e da cellule infiammatorie. Tipica del danno ischemico a carico del tessuto cerebrale

Infarto

- **Area localizzata di necrosi ischemica acuta** in un tessuto per improvvisa diminuzione dell'apporto di sangue arterioso
- Frequentemente in seguito a stenosi per aterosclerosi, trombosi o embolia

Area di necrosi →

- **risposta infiammatoria acuta**
- **eliminazione delle cellule necrotiche da parte di neutrofili e macrofagi**
- **formazione di tessuto di granulazione**
- **formazione di una cicatrice fibrosa.**
- **La cicatrice persisterà per tutta la vita e contraendosi o cedendo all'azione di forze meccaniche, potrà provocare deformazioni e insorgenza di altre patologie.**

Tipi di infarto

- Infarto anemico (bianco): area di necrosi coagulativa per occlusione arteriosa in tessuti compatti (cuore, milza, reni) nei quali lo stravasamento ematico è minimo
- Es. gangrena secca della gamba, infarti nel rene o nel cuore
- Infarto emorragico (rosso): area di necrosi conseguente a occlusione arteriosa in organi con doppia circolazione (es. polmone) o con circoli collaterali.
- Può verificarsi nel cuore quando l'area infartuata è riperfusa, in seguito a lisi, spontanea o da farmaci, del trombo occludente.

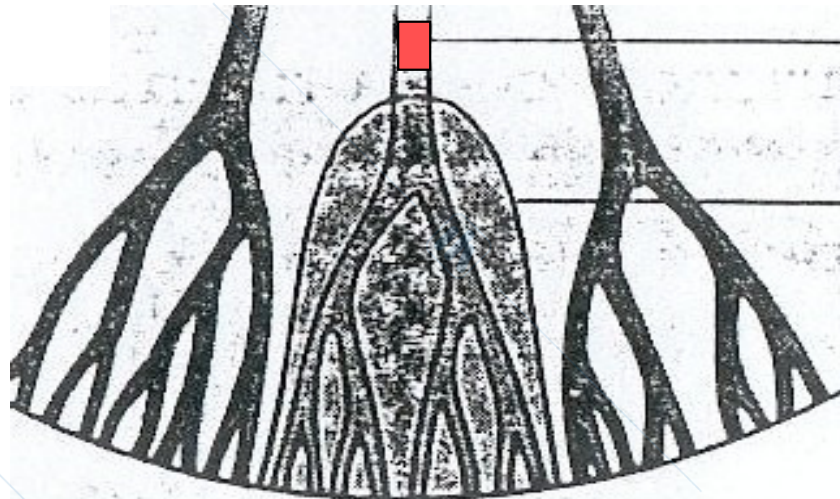
Fattori che condizionano l'intensità delle lesioni da occlusione vasale

- 1) **condizioni generali del sangue e del sistema cardiovascolare:**
anemia, ipossia, diminuzione della pressione sanguigna, aumentano il rischio di necrosi
- 2) **tipo anatomico dell'apporto vascolare**
 - apporto ematico doppio ai polmoni (arterie polmonari e bronchiali) e al fegato (arteria epatica e vena porta)
 - sistemi arteriosi paralleli: es. avambraccio (arterie ulnare e radiale)
 - anastomosi interarteriose nell'intestino tenue
 - arterie finali (es. nel rene e nella milza): **favoriscono l'infarto**
- 3) **rapidità dell'occlusione:** più è lenta, più è tollerata per possibilità di instaurare circoli collaterali alternativi
- 4) **vulnerabilità dei tessuti all'ischemia:** neuroni della corteccia cerebrale e cerebellare e cellule miocardiche sono molto sensibili al danno ischemico

**Prevengono
l'infarto**

La circolazione collaterale può prevenire l'infarto

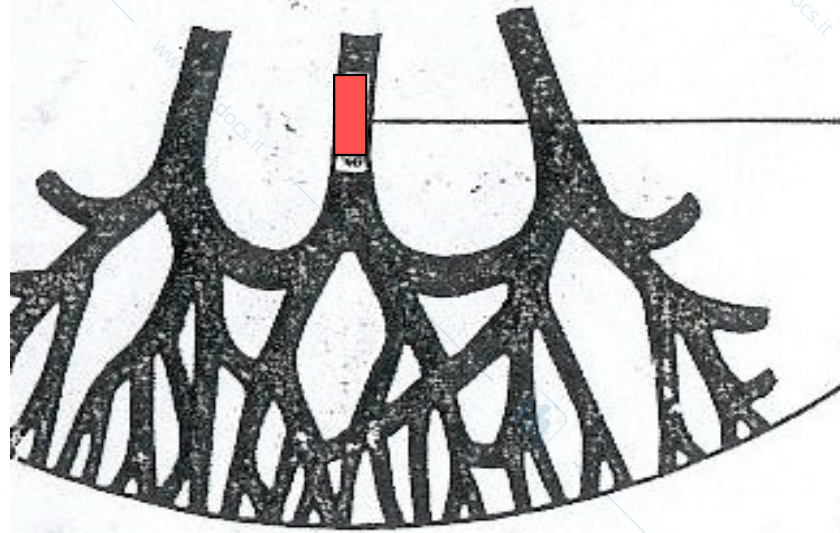
Arteria terminale



Trombo o embolo

Area di infarto

Circuiti collaterali



Trombo o embolo

La riperfusione dopo ischemia può provocare danno

- **Danno da ischemia/riperfusione (IR)**
- Problematica clinica frequente che insorge in conseguenza a varie condizioni ischemiche
- L'ischemia produce danno cellulare, stress, **modificazioni biochimiche** (sistema della xantina ossidasi) e **infiammazione** (afflusso di neutrofili)
- Nella **riperfusione** si verifica afflusso di una notevole quantità di O_2 che permette la generazione di una elevata quantità di radicali liberi derivati dall'ossigeno (ROS) e di altre specie reattive tossiche per il tessuto riperfuso

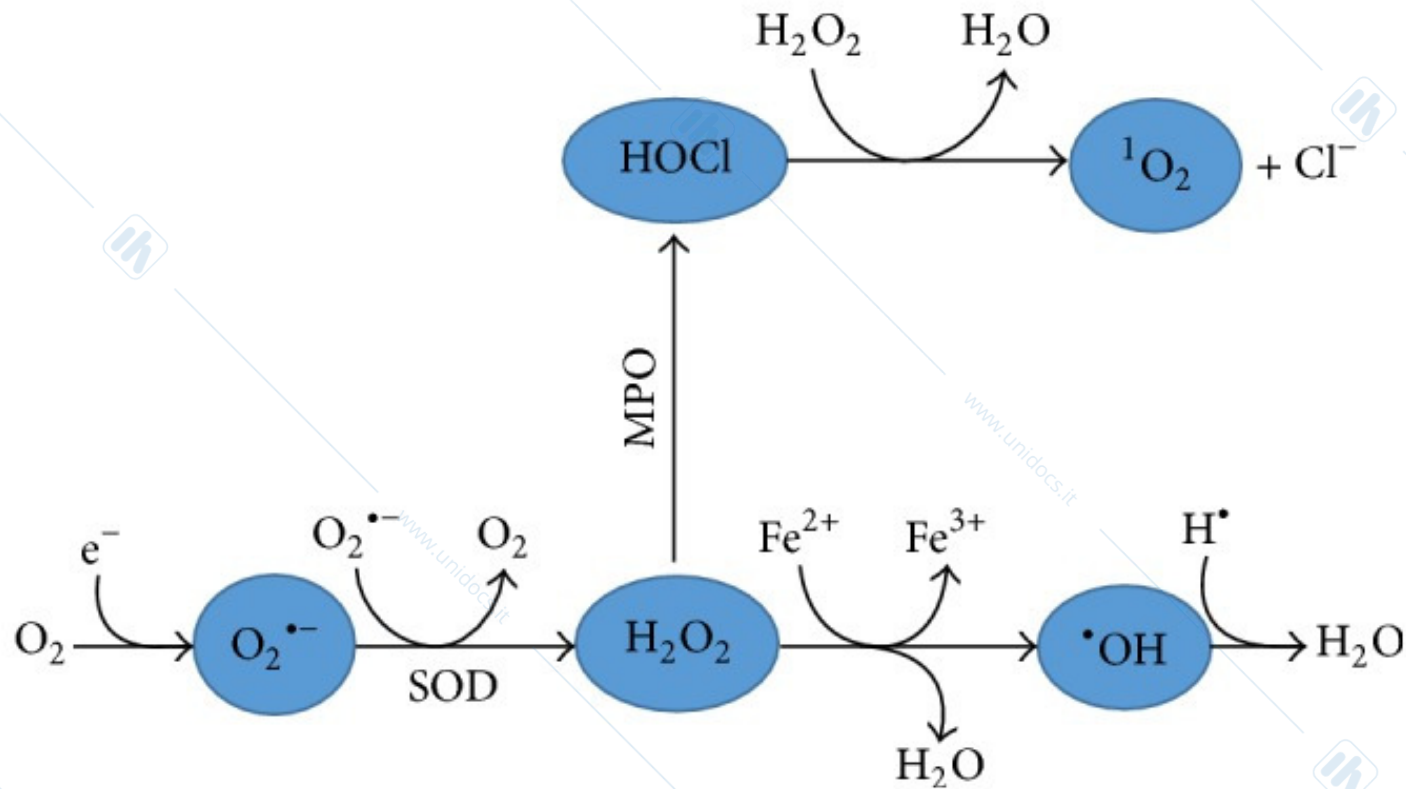
La riperfusione dopo ischemia può provocare danno

- Durante la fase di ischemia la **deplezione di ATP** provoca riduzione della attività della pompa Na^+/K^+ ATPasi.
- Il conseguente **accumulo intracellulare di Na^+** porta al rigonfiamento osmotico della cellula.
- Per ridurre il danno osmotico il sodio intracellulare in eccesso viene scambiato, tramite scambiatori $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$, con il Ca^{2+} extracellulare, del RE e mitocondriale
- L'incremento del Ca^{2+} citosolico porta all'attivazione di numerosi enzimi calcio-dipendenti (proteasi, fosfolipasi, endonucleasi).

La riperfusione dopo ischemia può provocare danno

- Tra gli enzimi calcio-dipendenti attivati vi è la calpaina, una proteasi, che converte l'enzima xantina-deidrogenasi nell'isoforma xantina-ossidasi.
- La xantina ossidasi ossida la ipoxantina (prodotta nel metabolismo delle purine) ad acido urico usando come substrato l'ossigeno
- Nella reazione viene prodotto perossido di idrogeno, dal quale originano diversi ROS
- I ROS prodotti possono reagire con l'NO prodotto dalle cellule endoteliali in risposta all'ischemia, formando altre specie reattive (perossinitriti)

Radicali dell'ossigeno (ROS)



Ruolo della Xantina ossidasi (XOS) nell'I/R

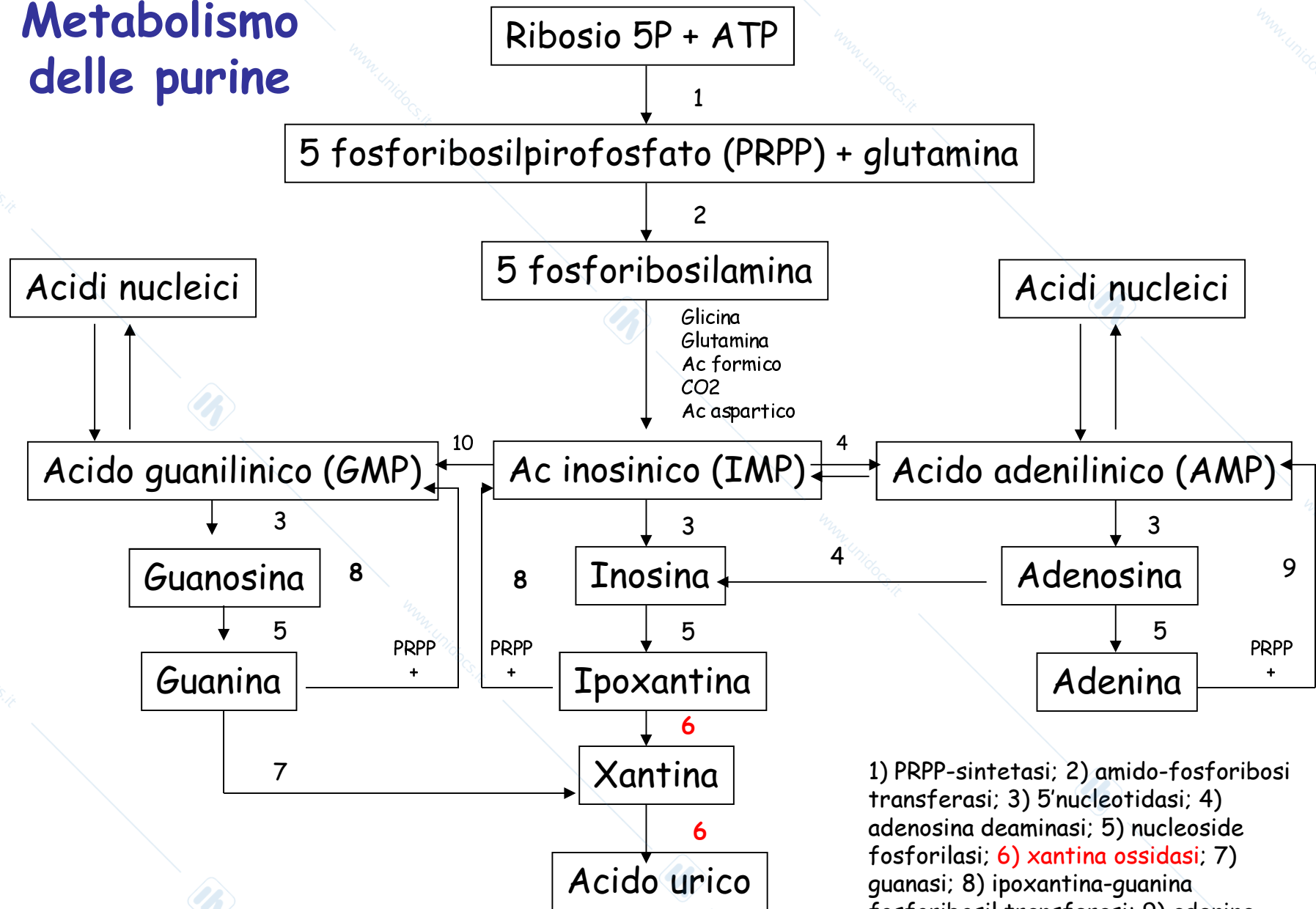
- Durante l'ischemia si verificano
 - aumento della concentrazione di purine, in particolare di ipoxantina, derivate dal catabolismo dell'ATP
 - Conversione, ad opera della calpaina, della xantina deidrogenasi (XDH) in xantina ossidasi (XOS),

La XOS catalizza le seguenti reazioni:



- Nella fase di **riperfusion** l'apporto di O_2 permette alla XOS di utilizzare le purine accumulate con produzione di altri ROS.

Metabolismo delle purine



- 1) PRPP-sintetasi; 2) amido-fosforibosi transferasi; 3) 5'nucleotidasi; 4) adenosina deaminasi; 5) nucleoside fosforilasi; 6) **xantina ossidasi**; 7) guanasi; 8) ipoxantina-guanina fosforibosil transferasi; 9) adenina fosforibosil-transferasi; 10) inosina mono-fosfato deidrogenasi

La riperfusione dopo ischemia può provocare danno

- Le fosfolipasi calcio-dipendenti attivate provocano danni alla membrana mitocondriale che, insieme agli squilibri della concentrazione del calcio, determinano alterazioni alla catena di trasporto degli elettroni ed aumentata instabilità mitocondriale.
- Seguono:
 - incrementata produzione di ROS
 - ridotta sintesi di ATP
 - innesco dell'apoptosi
- **Potenziamento della infiammazione**

Ruolo dell'infiammazione nell'I/R

- Durante l'**ischemia** si verificano modificazioni degli endoteli vascolari con adesione ed attivazione dei **neutrofili** circolanti che migrano nei tessuti producendo **ROS** ed enzimi idrolitici (infiammazione)
- La **riperfusion** permette l'arrivo di **nuovi neutrofili** con incremento del danno ai tessuti precedentemente in ischemia.
- Attivazione della NOS → produzione di **NO** che reagendo con i ROS forma specie reattive altamente tossiche (perossinitriti)
- Vengono inoltre rilasciate citochine infiammatorie **IL-1**, **TNF- α** , **PAF**, **endotelina** che potenziano la risposta infiammatoria → **danno cellulare/tessutale**

Possibili esiti del danno da I/R

1. **La fase di ischemia determina danno letale**
2. **Periodo ischemico breve** → modificazioni biochimiche ridotte → riperfusione con recupero completo dell'integrità di cellule/tessuti
3. **Ischemia prolungata** → alterazioni biochimiche maggiori → danno con necrosi nella fase di riperfusione

Il danno cellulare/tessutale letale si verifica così durante la riperfusione

[Adv Med.](#) 2016;2016:9152732. Epub 2016 Sep 28.

Reactive Oxygen Species: A Key Hallmark of Cardiovascular Disease.

[Panth N](#)¹, [Paudel KR](#)¹, [Parajuli K](#)¹.

[Int J Mol Sci.](#) 2015 Nov 20;16(11):27770-80. doi:
10.3390/ijms161126059.

Redox Roles of Reactive Oxygen Species in Cardiovascular Diseases.

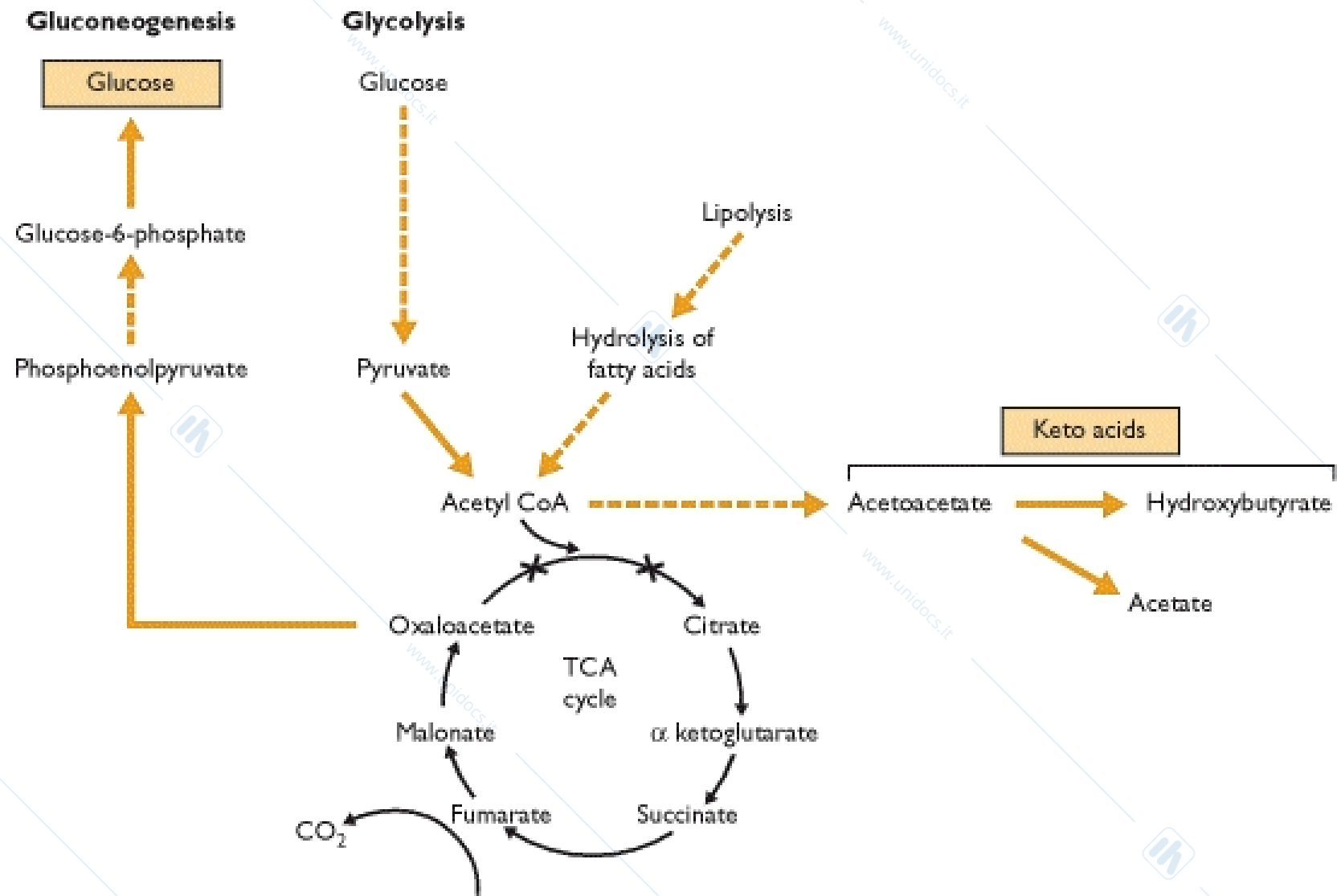
[He F](#)¹, [Zuo L](#)^{2,3}.

Metabolismo cerebrale

- Il sistema nervoso riceve il 15% della gittata cardiaca ed **utilizza il 20% dell'O₂**.
- Quantità di O₂ richiesta costante e indipendente dalla attività mentale
- Il cervello è l'organo metabolicamente più attivo dell'organismo per l'elevata richiesta energetica
- **Metabolismo energetico** è limitato ai substrati che attraversano la barriera emato-encefalica:
 - Glucosio: 103 g/giorno
 - Corpi chetonici (durante il digiuno)
- Nei neuroni è presente il trasportatore **GLUT-3** con elevata affinità per il glucosio
- L'attraversamento delle membrane da parte del glucosio è dipendente dalla sua concentrazione e **indipendente dalla insulina**

Metabolismo cerebrale

- Il glucosio viene utilizzato per glicolisi (90%) e via del pentoso fosfato (10%) per la sintesi di NADPH; scarsa la glicogenosintesi, assente la gluconeogenesi
- La dipendenza del cervello dal glucosio è particolarmente evidente nell'ipoglicemia.
- Per valori di glicemia < 60 mg/dl si ha riduzione della attenzione con fame, sonnolenza e sudorazioni.
- Per valori < 40 mg/dl si può arrivare a coma, convulsioni, danni permanenti e morte.
- In caso di digiuno prolungato il cervello utilizza i corpi chetonici (acetoacetato, beta-idrossibutirrato, e acetone), in particolare beta-idrossibutirrato



Ischemia cerebrale

Inappropriata perfusione cerebrale

a) Ischemia diffusa:

- riduzione del flusso ematico per cause extracraniche
- stato ipossico generalizzato

b) Ischemia focale

- difetto cerebrovascolare occlusivo (trombosi o embolia arteriosa cerebrale)

a) Ischemia cerebrale diffusa

- **Casi lievi: stato confusionale transitorio con ripristino completo e mancanza di danno irreversibile**
- **Casi lievi-moderati: possibili danni a carico di alcune popolazioni neuronali.**
- **Casi gravi: estese aree di necrosi (infarti).**
In caso di sopravvivenza residuano difetti neurologici importanti fino al coma profondo (stato vegetativo persistente).

b) Ischemia cerebrale focale

Possibili cause

- **Trombosi:** complicanza di ATS, frequentemente associata ad ipertensione e diabete. Solitamente infarto bianco (senza emorragia)
- **Embolia:** principalmente legata a trombi murali cardiaci, aortici o carotidei responsabili di embolia sistemica. Può provocare infarto, generalmente emorragico
- L'esito è influenzato dall'adeguatezza dei flussi collaterali, principalmente dal circolo del Willis.

b) Ischemia cerebrale focale

Possibili effetti

- **Attacco ischemico transitorio (TIA):** disfunzione cerebrale focale che dura da pochi minuti ad un massimo di 24 ore.
Seguito da completa "restitutio ad integrum".
Il paziente presenta però un rischio maggiore di infarto cerebrale
- **Ictus completo: deficit neurologico cronico conseguente ad infarto:** emiplegia, deficit sensoriale, cecità, afasia, altri sintomi
All'infarto fanno seguito rimozione dell'area di necrosi da parte dei macrofagi e formazione di una cavità cistica delimitata da gliosi.

Encefalopatia ipertensiva

- **Placche ateromasiche stenosanti in arterie ed arteriole danneggiate dall'ipertensione.**
→ **piccoli infarti multipli** che possono compromettere lo stato di coscienza ed essere alla base della **"demenza multinfartuale"**: demenza, alterazioni della marcia, deficit neurologici focali.
- L'ipertensione può anche provocare danni a questi vasi arteriosi con **piccole emorragie** (petecchie) che complicano la malattia vascolare di fondo.

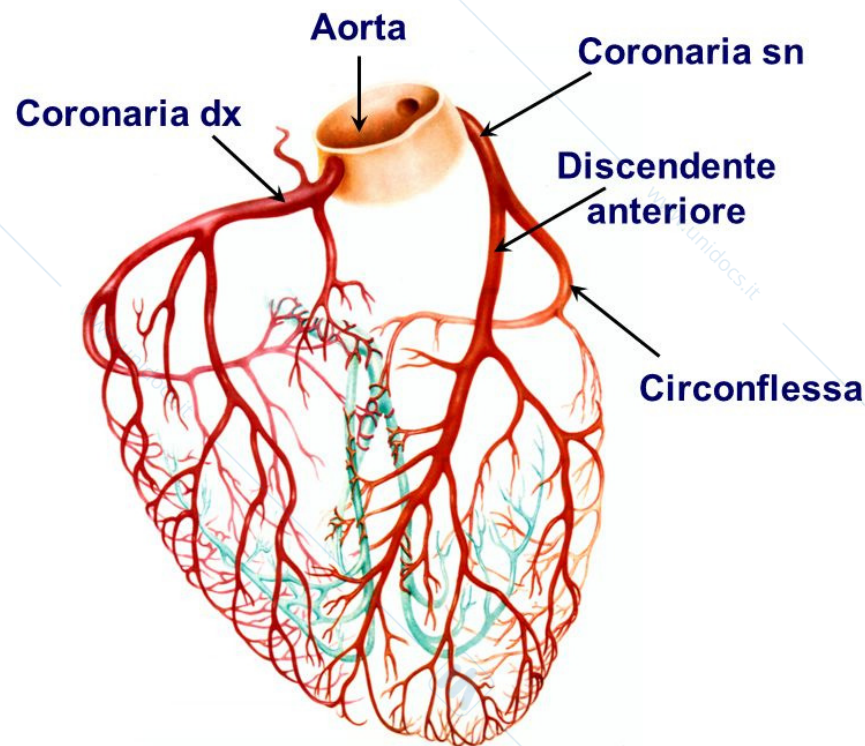
Ischemia cardiaca

Premesse

- Il **flusso coronarico** si attua soprattutto in **diastole** poiché in **sistole** i rami intramurali vengono virtualmente occlusi dalla **contrazione ventricolare**.
- La **tachicardia**, accorciando il tempo di diastole, predispone allo sviluppo di ischemia
- Gli **strati sottoendocardici** sono i più esposti all'**ischemia**, perché meno efficacemente perfusi e maggiormente esposti alla **pressione sistolica endocavitaria**

Ischemia cardiaca

- **Cardiopatía ischemica: riduzione di apporto di sangue al miocardio per occlusione di una coronaria**

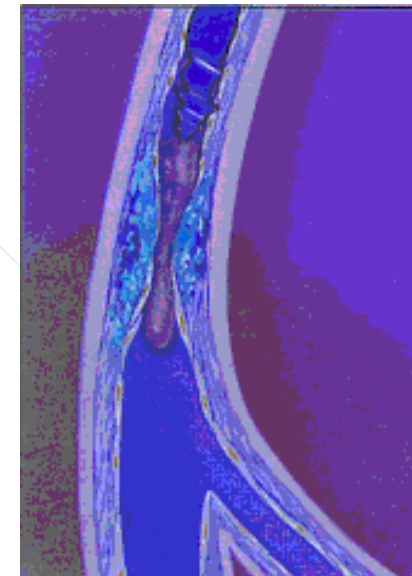
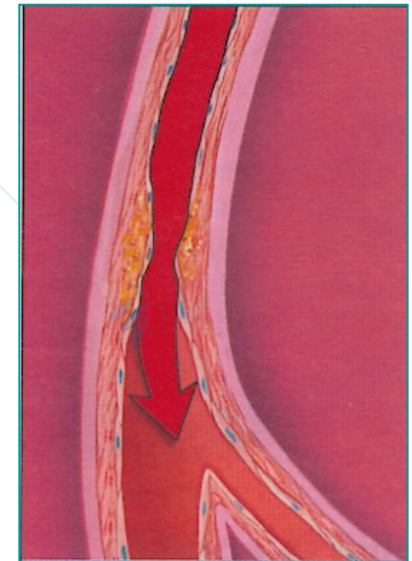


Ischemia cardiaca

- Diverse possibili manifestazioni cliniche in funzione del grado di occlusione del vaso e della estensione dell'area interessata:
 1. **Ischemia silente**
 2. **Angina pectoris**
 3. **Infarto acuto del miocardio (IMA)**
 4. **Insufficienza cardiaca congestizia (ICC)**
 5. **Morte improvvisa**

Ischemia cardiaca

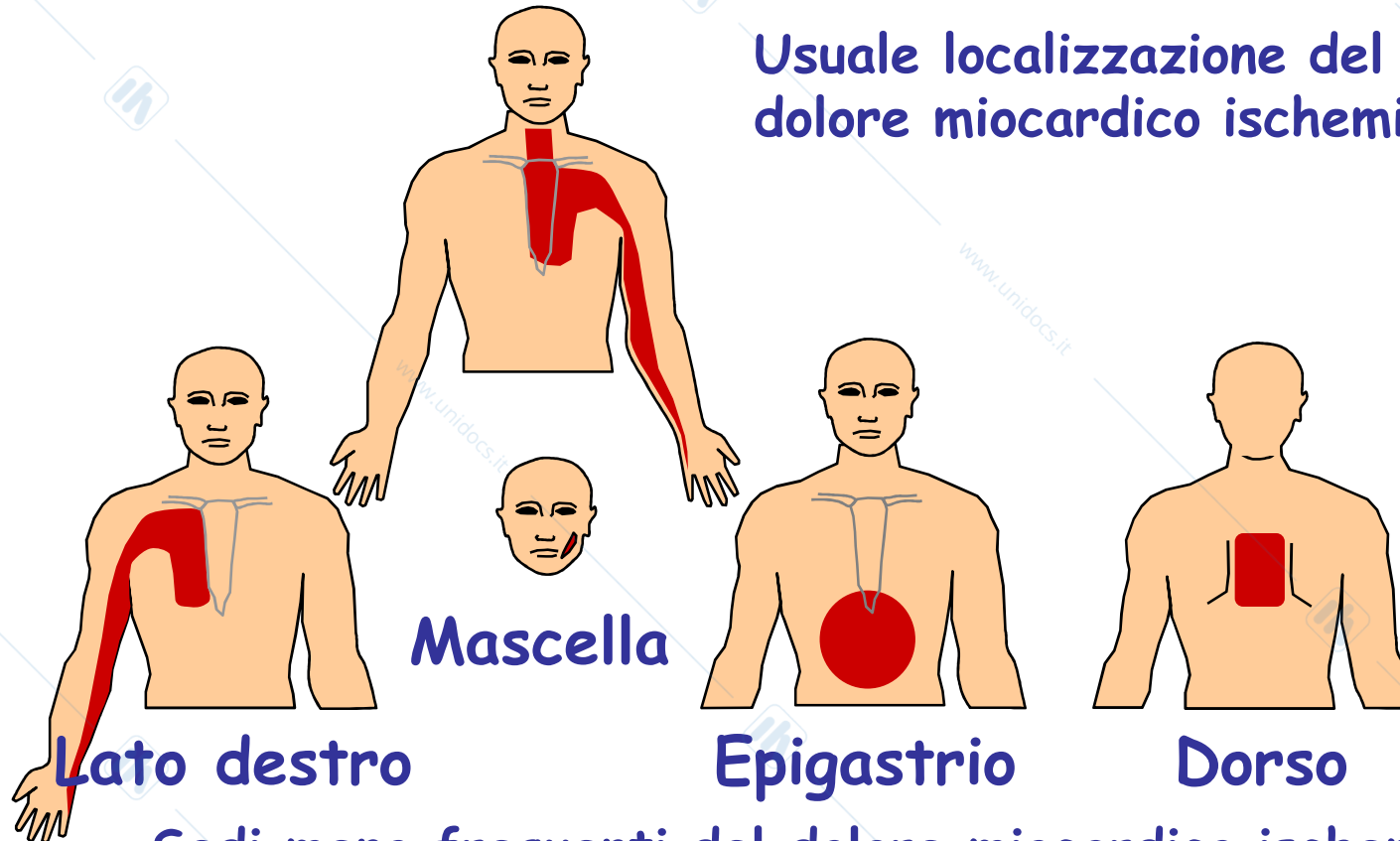
- ❖ Una **placca ateromasica** nelle coronarie determina riduzione del flusso sanguigno al cuore.
- ❖ Se la **stenosi è minima** la quantità di sangue che arriva al cuore ne consente ancora un normale funzionamento e il soggetto può non percepire alcun sintomo (**ischemia silente**).
- ❖ L'**ispessimento progressivo della placca** provoca ulteriore restringimento del vaso con parziale ostacolo al flusso sanguigno. Il soggetto può percepire i sintomi **dell'angina pectoris**, dolore toracico che compare quando una parte di tessuto muscolare cardiaco soffre a causa di una temporanea carenza di ossigeno.



Angina pectoris

Il dolore si manifesta tipicamente nella parte sottosternale del torace e può irradiarsi al braccio sx e all'epigastrio.

Usuale localizzazione del dolore miocardico ischemico



Sedi meno frequenti del dolore miocardico ischemico

Angina pectoris

Squilibrio transitorio tra domanda metabolica ed apporto al miocardio.

L'ischemia è reversibile e non provoca danno anatomico permanente.

- **Angina stabile:** dolore da ischemia miocardica acuta transitoria, legata a **sforzo fisico o emozione**.
Può essere associata a respiro corto, vertigini, palpitazioni, debolezza.
Durata di 5-20 min, scompare con il riposo.
- **Angina instabile:** dolore a riposo o nel sonno, associato a **formazione di trombi non occlusivi** in corrispondenza delle placche ateromasiche.
Se non viene rimossa la causa può evolvere a IMA
- **Angina variabile:** dolore spontaneo a riposo, provocato da **spasmo coronarico** che solitamente interessa arterie con ATS ma che può verificarsi anche in vasi normali.

Ischemia cardiaca

- **Infarto del miocardio (IMA)** conseguente ad ischemia protratta → necrosi ischemica dell'area del miocardio irrorata dalla arteria interessata.

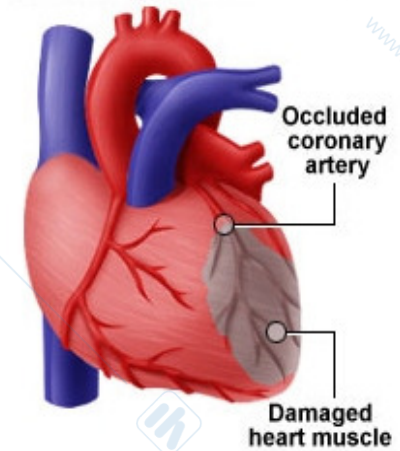
Dolore: sintomo frequente all'esordio dell'IMA.

Presente nell'85% dei casi: caratteristiche tipiche del dolore anginoso, più intenso e prolungato con una durata di solito superiore a 20-30 min.

- **Insufficienza cardiaca congestizia (ICC) cronica** conseguente a danno ischemico miocardico progressivo. Nell'anamnesi sono presenti frequenti episodi di IMA
- **Arresto cardiaco** in caso di ischemia estesa e grave: l'insufficienza cardiaca acuta provoca collasso circolatorio e morte improvvisa del paziente (shock cardiogeno).

Infarto del miocardio (IMA)

- **Occlusione di una coronaria** → necrosi del tessuto a valle, che diviene elettricamente e meccanicamente inerte.
- Può essere preceduto da episodi di *angina pectoris*,
- l'IMA può anche essere la prima manifestazione della ischemia
- Il principale obiettivo per il trattamento dell'IMA è l'identificazione rapida dei pazienti da sottoporre alla riapertura dell'arteria coronaria (riperfusione)



mioglobina (Mgb).
Rappresenta un indice precoce di infarto miocardico (aumenta dopo 1-2h, picco entro 7-10h)

troponina cardiaca (cTn)
indice specifico di IMA, aumenta dopo 4-8h, picco dopo 24-48h

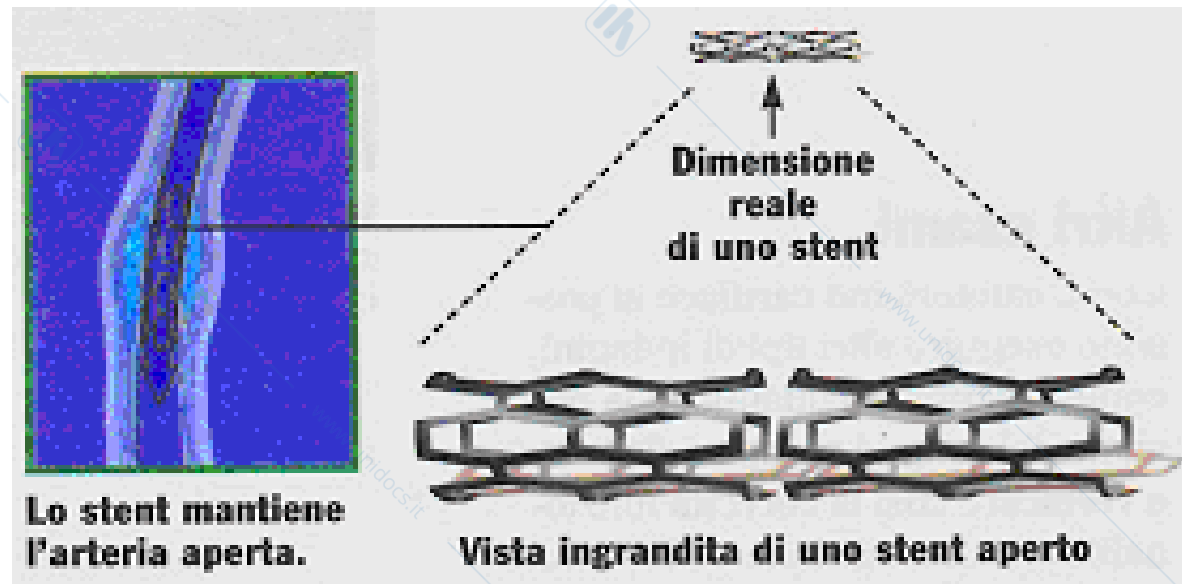
Creatin fosfochinasi (CPK):
indice della entità dell'infarto

Riperfusione nell'IMA

- La riapertura dell'arteria deve avvenire rapidamente:
 - limitare i danni provocati dal mancato apporto di ossigeno al miocardio.
 - ridurre il possibile danno da I/R
- Il miocardio è in grado di sopravvivere in mancanza di O_2 per poche ore oltre le quali i danni divengono irreversibili.
- La riperfusione si può ottenere
 - con farmaci **fibrinolitici** che provocano la dissoluzione del trombo (es. t-PA)
 - meccanicamente (**angioplastica**) con l'applicazione nel lume del vaso di un supporto metallico denominato "stent", capace di ripristinare la pervietà del vaso e di ridurre la probabilità di ri-occlusione dell'arteria.

Angioplastica

Uno stent è una piccola "rete cilindrica" di metallo montata su un catetere a palloncino utilizzato per l'inserimento nella arteria occlusa.

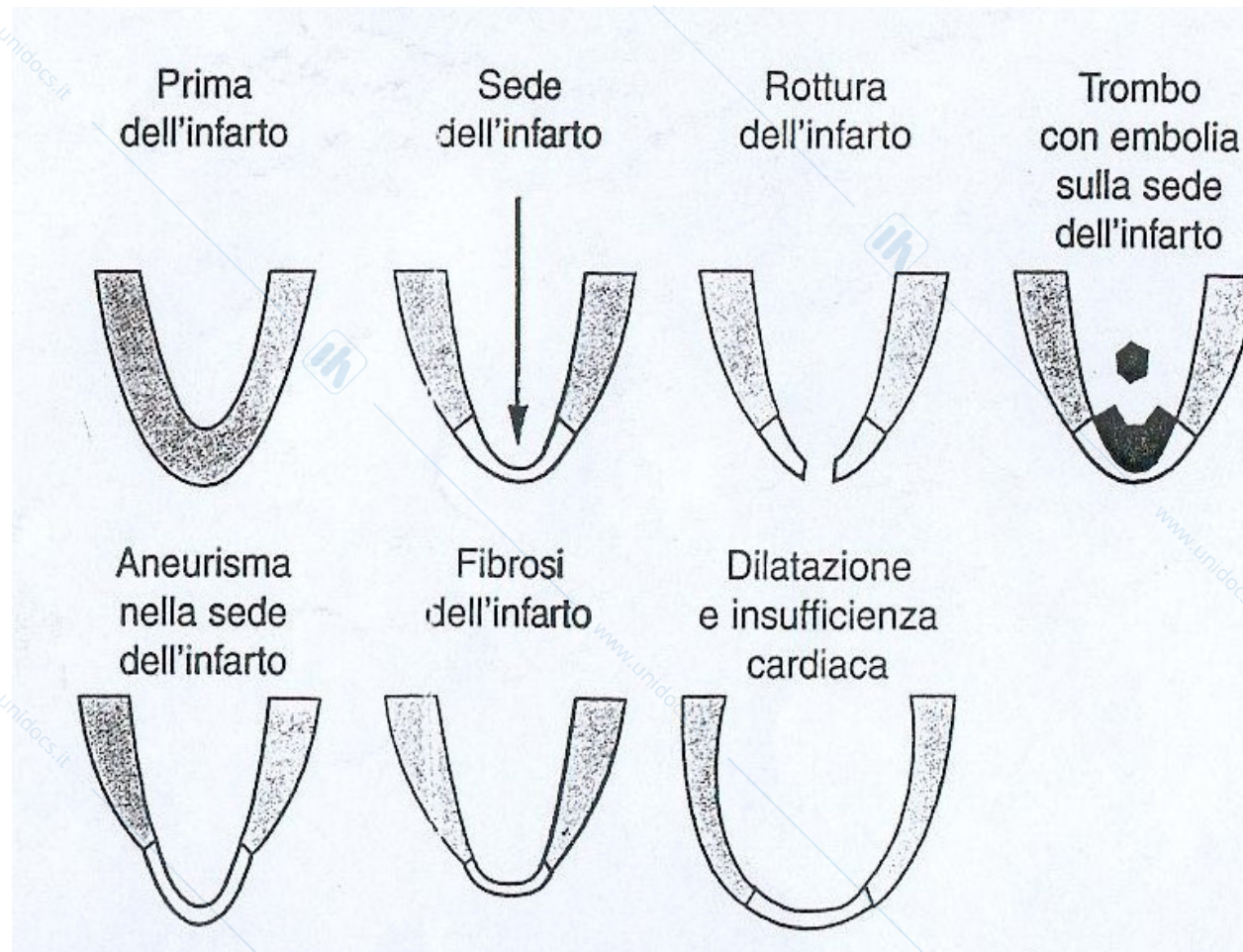


Gli stent possono dispensare farmaci che prevengono il rischio di re-stenosi

Infarti del miocardio

- Possono presentarsi pallidi o rossi, a seconda della entità di riperfusione dell'area infartuata.
- Possono essere
 - **Sottoendocardici per ischemia prolungata da lesioni aterosclerotiche stenosanti delle coronarie** in condizioni nelle quali la richiesta di ossigeno ne supera l'apporto.
La necrosi è limitata al terzo interno o alla metà interna della parete ventricolare
 - **transmurali derivanti dalla occlusione completa di una coronaria extramurale principale.**
La necrosi interessa la parete ventricolare a tutto spessore nel territorio di distribuzione dell'arteria occlusa
- **Infarti transmurali possono iniziare come zone di necrosi subendocardica ed estendersi poi all'intero spessore della parete.**

Possibili complicanze dell'IMA



Nei 20 giorni successivi ad un infarto, nel periodo in cui l'area necrotica viene rimossa dalla reazione infiammatoria e sostituita da una cicatrice, il paziente è a rischio di rottura del cuore con emorragia cardiaca, emopericardio e tamponamento cardiaco.

Ischemia degli arti inferiori

- **Aterosclerosi delle arterie degli arti inferiori** (arterie ileofemorale e poplitea) molto frequente nel diabete.
- La riduzione del flusso causa ipossia dei muscoli del polpaccio quando il loro fabbisogno di ossigeno aumenta, (es. camminata veloce o corsa).

Comparsa di **dolore crampiforme da sforzo** dei muscoli del polpaccio che scompaiono con il riposo (***claudicatio intermittens***).

- L'occlusione completa, generalmente per **trombosi secondaria ad ATS**, provoca **gangrena** (necrosi ischemica del tessuto) che si manifesta come lesione blu-porpora, dolorosa della cute, seguita da annerimento dei tessuti.

La necrosi parte dagli alluci con alterazioni in senso prossimale fino ad una linea nel punto in cui l'ossigenazione è adeguata

Gangrena

- **Gangrena secca: necrosi ischemica** della parte distale degli arti, generalmente di quelli inferiori, conseguente ad arresto della circolazione.

L'area ischemica non è ancora colonizzata da microrganismi. Inizialmente di colore rosso, diventa rapidamente nerastra con aspetto mummificato

- **Gangrena umida: complicanza infettiva della necrosi secca** che comporta colliquazione dei tessuti che vanno incontro a putrefazione



Gangrena gassosa: complicanza più grave determinata da **contaminazione dei tessuti necrotici da parte di spore di germi anaerobi** (es. clostridi) presenti nel terreno.

Infarti polmonari

- Solo il 10% circa degli emboli polmonari danno origine a sintomatologia clinica riferibile ad infarto, solitamente dopo occlusione di una arteria polmonare di medio calibro.
- Si ha infarto se la circolazione delle arterie bronchiali non compensa in maniera adeguata la perdita di apporto ematico da parte delle arterie polmonari.

Si presentano con **tosse, dolore pleurico, tachipnea, emottisi, insufficienza respiratoria**

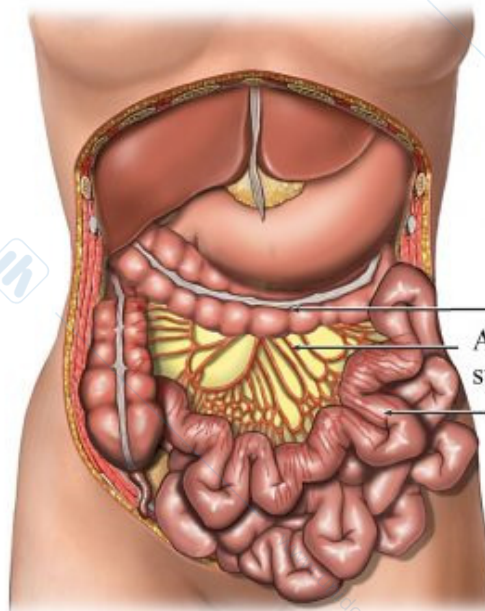
Infarti intestinali

- Le prime modificazioni nell'ischemia intestinale sono la necrosi apicale dei villi dell'intestino tenue e della mucosa superficiale nell'intestino crasso.
- L'ischemia grave porta a necrosi emorragica della sottomucosa e della *muscularis mucosae*.
- Gli infarti lievi guariscono in pochi giorni mentre i più gravi possono andare incontro ad ulcerazioni.
- Si presenta con violento dolore addominale, vomito, occlusione intestinale, diarrea sanguinolenta
- Necrosi trasmurale grave può determinare sanguinamento massivo, perforazione intestinale e, spesso, sepsi, shock e morte.

Infarti intestinali

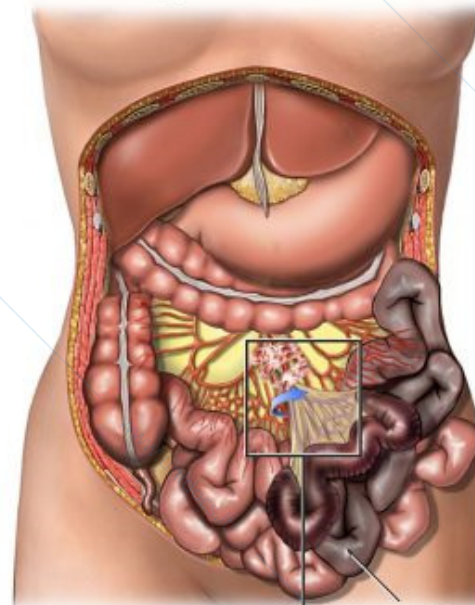
Infarto intestinale

Sano



Colon trasverso
Arteria mesenterica superiore
Intestino tenue

Riduzione dell'apporto di sangue all'intestino



Apporto di sangue ridotto
Torsione intestinale e aderenze