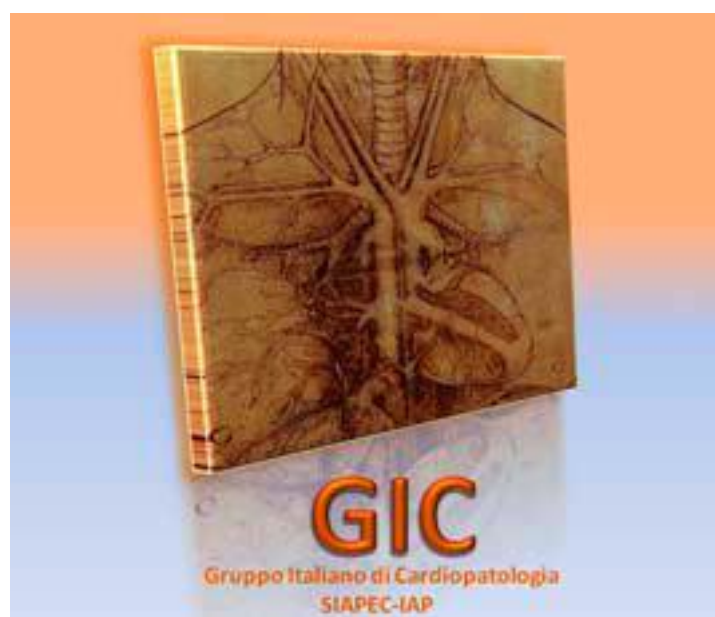


CRITERI DIAGNOSTICI ANATOMO-PATOLOGICI NELLA PATOLOGIA DELL'AORTA

*Documento di consenso
del Gruppo di Studio SIAPeC-IAP di Cardiopatologia*



PREMESSA

Il progetto di lavorare ad un Documento di consenso sui criteri diagnostici anatomo-patologici nella patologia aortica prende le mosse da una proposta del Board del Gruppo di Studio SIAPeC/IAP di Cardiopatologia, approvata successivamente dall'Assemblea dei Soci tenutasi a Bari nel Settembre del 2008, nel corso della quale è stato nominato un gruppo di lavoro ad hoc.

La scelta del tema della patologia aortica per iniziare un percorso di lavoro comune all'interno della Società degli anatomo-patologi nasce dall'esigenza di sistematizzare questo vasto capitolo della patologia, spesso lasciato troppo in disparte al di fuori dei circuiti specialistici di settore, nel quale si intrecciano in modo complesso patologie infiammatorie, "degenerative", genetiche e neoplastiche.

Negli anni più recenti, inoltre, un adeguato confronto sugli aspetti anatomo-patologici di tali malattie è stato trascurato anche all'interno del gruppo stesso dei patologi cardiovascolari, con la conseguenza di un insufficiente aggiornamento su alcune tematiche, in rapporto alla crescente complessità delle emergenti esigenze cliniche e alle tecniche diagnostiche disponibili. La mancanza di sistematicità nell'affrontare tali problematiche in maniera concordata ha avuto anche l'effetto di una progressiva approssimazione nella uniformità terminologica e nell'uso dei criteri diagnostici di riferimento.

Il progetto si propone alcuni scopi principali:

1. *sistematizzare e concordare nelle varie condizioni patologiche che interessano l'aorta:*
 - la nomenclatura
 - le classificazioni di riferimento
 - i parametri diagnostici macroscopici ed istologici
2. *definire e standardizzare le modalità di invio, prelievo ed allestimento dei campioni di aorta*
3. *concordare la metodologia dello studio istopatologico e lo schema di refertazione*
4. *aggiornare alcune problematiche su temi che hanno oggi acquisito particolare rilevanza clinica.*

Il Documento finale prevederà la trattazione completa dei criteri classificativi e diagnostici relativi sia all'esame macroscopico che istopatologico.

Ma, data la vastità della materia, si è programmato di articolare il lavoro in due fasi:

- la prima include la trattazione dei soli **criteri diagnostici istopatologici**,
- la seconda comprende anche gli aspetti macroscopici e quelle tematiche che sono state provvisoriamente accantonate.

La prima parte del lavoro si è conclusa con il presente testo, che sarà reso disponibile *online* sul sito web della Società e discusso al Congresso SIAPeC del 2010. Il Documento finale ancora *in itinere* sarà successivamente pubblicato dopo la richiesta di patrocinio SIAPeC/IAP.

NOTA BENE: Dalla fine del mese di Agosto verranno rese disponibili in rete le immagini di alcuni casi rappresentativi di "aree grigie" della diagnostica istopatologica aortica, che saranno poi discussi a Settembre al Congresso di Bologna.

GRUPPO DI LAVORO

Coordinatore del Gruppo di Studio SIAPEC-IAP di Cardiopatologia:

Pietro Gallo

Coordinatrice del Documento di Consenso sui “Criteri diagnostici anatomicopatologici nella patologia aortica”:

Ornella Leone

Autori dei capitoli:

Lucio Agozzino

Giovanni Bartoloni

Cristina Basso

Giulia D’Amati

Ornella Leone

Angela Pucci

Revisori:

Gilda Caruso

Gaetano Thiene

INDICE

<i>Aterosclerosi aortica</i>	5
<i>Aortiti ed aneurisma infiammatorio</i>	11
<i>L'infiammazione nella patologia aortica</i>	17
<i>Aortopatie degenerative</i>	30
<i>I tumori primitivi delle grandi arterie</i>	36
<i>Modalità di studio e refertazione dei campioni chirurgici</i>	42

ATEROSCLEROSI AORTICA

DEFINIZIONE. L'aterosclerosi è una malattia complessa, multifattoriale ed a carattere evolutivo delle arterie elastiche e muscolari di grande e medio calibro, caratterizzata da lesioni intimali (definite comunemente placche), che possono essere inizialmente rappresentate da minute aree di ispessimento (**lesioni elementari**), ma la cui evoluzione può causare **lesioni complicate** (1-3). L'aterosclerosi è oggi ritenuta una malattia infiammatoria cronica, secondo la teoria di Ross, e biomarkers circolanti di infiammazione, come la Proteina C-Reattiva, sono considerati possibili indicatori dello stato della malattia aterosclerotica (4-8). Diversi fattori, sia genetici (come l'ipercolesterolemia familiare, l'omocistinuria, malattie della coagulazione), sia ambientali (dieta, fumo, ipertensione, malattie dismetaboliche, stress, abitudini di vita) hanno un importante ruolo eziopatogenetico (9-16).

CLASSIFICAZIONE. Le lesioni aterosclerotiche sono classificate morfologicamente nei seguenti tipi, secondo la classificazione proposta dall'American Heart Association (AHA) per le arterie coronarie (17,18) e modificata da Virmani et al. (19,20) per applicarla all'aterosclerosi aortica:

AHA

Tipo I - *Lesione iniziale*
Tipo II - *Stria lipidica (Lesione iniziale)*

Tipo III - *Lesione intermedia*
Lesioni avanzate
Tipo IV - *Ateroma*

Tipo IV/V - *Fibroateroma*

Tipo VI - *Lesione complicata*
Tipo VI - *Lesione complicata*
Tipo V_c-*VII - *Lesione calcifica*
**talora indicata come Tipo VII*

Virmani et al.

Lesioni intimali non progressive

Ispessimento intimale adattativo
Xantoma intimale

Lesioni aterosclerotiche progressive

Ispessimento intimale patologico

Fibroateroma precoce

Fibroateroma avanzato

Fibroateroma con cappuccio sottile

Rottura di Placca

Rottura di Placca in riparazione

Placca fibrocalcifica

Per la presente trattazione, faremo riferimento alla classificazione sec. Virmani et al., seguita dalla corrispondente definizione sec. l'AHA e dall'eventuale termine di uso comune se non corrisponde ad uno dei due termini classificativi sopra riportati.

LESIONI INTIMALI NON PROGRESSIVE

Ispessimento intimale adattativi - Lesione di tipo I. Si presenta macroscopicamente come ispessimento biancastro sulla superficie intimale. Microscopicamente, è costituito da fibrocellule muscolari lisce nel contesto di una matrice contenente glicosoaminoglicani e collagene. La membrana elastica interna è integra. Tale lesione viene rilevata frequentemente in giovani adulti, nell'aorta toracica (21,22).

Xantoma intimale - Lesione di tipo II - Macchie e Strie lipidiche. Le macchie lipidiche sono formazioni macroscopicamente evidenti come lesioni piane, giallastre e nette di diametro massimo <1 mm. All'esame microscopico, risultano essere costituite da piccoli accumuli di macrofagi schiumosi. Le strie lipidiche sono macroscopicamente evidenti come lesioni leggermente rilevate, di diametro maggiore rispetto alle macchie lipidiche (tra 3 e 5 mm, ma anche fino ad 1 cm). Sono costituite da cellule schiumose che contengono

esteri del colesterolo e, meno frequentemente, da lipidi extracellulari. Possono essere associati elementi infiammatori (T-linfociti CD3-positivi), in genere scarsi, ed accumuli limitati di sostanza amorfa (glicosaminoglicani). Le macchie e le strie lipidiche si riscontrano nell'aorta toracica, anche in età neonatale e nei giovani (23,24).

LESIONI ATEROSCLEROTICHE PROGRESSIVE

Ispessimento intimale patologico - Lesione di tipo III (Placca Fibrosa). Macroscopicamente, si presenta come un ispessimento biancastro, a margini netti e di consistenza dura, cui corrisponde all'esame istologico un'abbondante deposizione di collagene commisto a fibrocellule, a sparsi elementi infiammatori mononucleati e ad eventuali depositi lipidici extracellulari (aghi di colesterolo) (25,26). La lamina elastica interna può essere alterata. La lesione è comune in corrispondenza dell'imbocco delle arterie intercostali.

Fibroateroma precoce - Lesione di tipo IV. Macroscopicamente si presenta come una lesione rilevata dell'intima, di colore bianco-giallastro, di forma spesso irregolare con margini netti, di dimensioni variabili (anche di pochi mm). La parte centrale è costituita dal core lipidico e necrotico (detto anche ateroma), di colore giallastro e consistenza molliccia, talora poltaceo. La porzione periferica, sul versante del lume vascolare, è costituita da un cappuccio fibroso. Microscopicamente, il core è formato prevalentemente da lipidi (colesterolo e suoi esteri, anche sotto forma di aghi di colesterolo) e detriti necrotici, cui si associano numerosi macrofagi schiumosi ed, in quantità e proporzioni variabili, T-linfociti. Il cappuccio fibroso è formato da collagene, fibre elastiche, sostanza amorfa ricca di glicosaminoglicani e fibrocellule muscolari lisce.

Fibroateroma avanzato - Lesione di tipo IV-V. Durante la progressione della patologia, le placche possono fondersi o comunque aumentare di dimensioni, fino a rivestire ampie aree e misurare diversi cm nelle fasi avanzate. La lesione può essere multistratificata, per effetto di deposizioni multiple e successive delle diverse componenti lipidiche e fibrotiche della placca. Oltre alla presenza di infiltrati macrofagici e T-linfocitari significativi, sono generalmente presenti neoangiogenesi (capillari neoformati, fenomeno in genere particolarmente evidente nella c.d. spalla della placca, al passaggio laterale tra il core lipidico ed il cappuccio), aree emorragiche o esiti emorragici (emosiderofagi) (27,28). La tonaca media adiacente è spesso assottigliata, almeno nelle placche di maggiori dimensioni. Le lesioni di questo tipo sono più frequenti nell'aorta addominale, soprattutto distalmente all'origine delle arterie renali.

Fibroateroma con cappuccio sottile. L'assottigliamento del cappuccio fibroso della placca fibroateromasica è condizione predisponente alla rottura di placca. Nell'aorta è considerato sottile un cappuccio di spessore <155 µm. Nel cappuccio sottile non sono generalmente presenti cellule muscolari lisce; nel tessuto connettivo che lo compone, si osservano frequentemente cellule infiammatorie (T-linfociti e macrofagi) ed il sottostante core è solitamente ampio. Un ruolo importante nella rottura della placca hanno sia la presenza di infiltrati infiammatori nel cappuccio (attraverso il rilascio di citochine e metalloproteinasi) sia un significativo contenuto di lipidi extracellulari (≥50% del volume totale della placca)(5,29-32).

La **rottura di placca** è una soluzione di continuo del cappuccio fibroso, cui corrisponde la formazione di un trombo, che si continua con il sottostante core. In genere, sono lesioni caratterizzate da abbondante core necrotico e da infiltrazione del cappuccio (generalmente sottile) da parte di linfociti e macrofagi. La rottura può determinare, oltre alla trombosi, imbibizione emorragica della placca con conseguente rapido accrescimento volumetrico (33-36). Anche se non citata nella classificazione, va tenuta distinta **l'erosione di placca**: in questa tipo di lesione, il trombo si forma in corrispondenza di una erosione (lesione superficiale) dell'endotelio, in assenza di una vera soluzione di continuo

del cappuccio; quest'ultimo è composto sia da cellule muscolari lisce che da cellule infiammatorie, in genere in minima quantità e costituite da T-linfociti e macrofagi come nella rottura, e può sottendere una placca fibrosa o fibroateromasica. La rottura e l'erosione di placca con trombosi non comportano occlusione dell'aorta, visto il diametro del vaso ma espongono a rischio di complicanze tromboemboliche. L'aorta addominale è una delle sedi più frequenti di aterosclerosi e di complicanze trombotiche (19,20,29).

Rottura di placca in riparazione. La rottura di placca può andare incontro spontaneamente a riparazione ad opera delle cellule muscolari lisce vascolari, che secernono una matrice extracellulare ricca di glicosaminoglicani (19,20). Nelle placche con rottura del cappuccio, questo è sostituito, in corrispondenza della soluzione di continuo, da cellule muscolari lisce, proteoglicani e collagene. Lipidi, stratificazioni di collagene, fibrina e piastrine possono essere o meno presenti. Possono inoltre conseguire fenomeni di retrazione e costrizione del segmento vascolare coinvolto, anche se nell'aorta questo non determina stenosi del lume.

Placca fibrocalcifica - Lesione Tipo V_c o VII. Nel processo di progressione ed evoluzione delle placche aterosclerotiche aortiche, sono frequenti fenomeni di calcificazione sotto forma di grossolani depositi di sali di calcio, evidenti anche microscopicamente, nell'ambito di una placca prevalentemente fibrosa, che viene definita placca fibrocalcifica.

COMPLICANZE DELLA PLACCA ATEROSCLEROTICA

Le alterazioni e il rimaneggiamento della parete aortica nelle placche estese e complicate possono coinvolgere la tonaca media, determinando la c.d. ulcera penetrante, oppure contribuire alla dilatazione aneurismatica del tratto aortico interessato dall'aterosclerosi. Nell'aorta, l'anatomia del vaso ed, in particolare, il suo calibro fanno sì che i fenomeni di trombosi e di embolizzazione distale abbiano rilevanza maggiore delle stenosi.

Ulcera aterosclerotica penetrante. L'ulcera di una placca si estende per un breve tratto nella tonaca media, formando un cratere sulla superficie luminale, senza che si verifichi una distensione della superficie esterna del vaso (37). La frequenza di tale lesione non è nota, ma sembra essere poco comune. La sede preferenziale è l'aorta addominale, che può presentarsi occlusa in seguito a trombosi. Tuttavia, se la placca aterosclerotica ulcerata danneggia in maniera estesa la media, può causare un aneurisma sacculare, in genere di piccole dimensioni e con lume oblitterato dal trombo, oppure la dissezione della tonaca media con rottura nell'avventizia e formazione di uno pseudoaneurisma.

Aneurismi aterosclerotici. Gli aneurismi che insorgono in aorte aterosclerotiche sono aneurismi veri, nei quali la parete è dilatata ed assottigliata, ma costituita da tutte le sue componenti. I meccanismi eziopatogenetici non sono interamente noti: esiste una predisposizione genetica e fattori di rischio sono rappresentati dall'ipertensione, il fumo, il diabete ed il sesso maschile (38,39). Nella maggioranza dei casi, gli aneurismi dell'aorta addominale sono aterosclerotici, singoli e localizzati nel tratto infrarenale; nell'aorta toracica, invece, la malattia aneurismatica è più frequentemente dovuta ad altre cause (40). Nella popolazione anziana maschile dei Paesi sviluppati, gli aneurismi dell'aorta addominale hanno una prevalenza del 3-8% e rappresentano l'1% delle cause di morte. Microscopicamente, l'aorta adiacente all'aneurisma presenta generalmente gravi lesioni aterosclerotiche, ipotrofia della tonaca media, angiogenesi, flogosi, calcificazioni e talora metaplasia ossea; nella tonaca avventizia, si riscontrano spesso fibrosi ed una moderata reazione infiammatoria (41). Le complicanze sono essenzialmente correlate con la rottura, l'infezione e l'embolizzazione. Nel tratto addominale, dove la rottura può risultare fatale, la sede più frequente è rappresentata dalla porzione laterale sinistra della parete aortica, in un tratto compreso tra 2 e 5 cm dall'origine delle arterie renali: l'emorragia che ne consegue può estendersi nello spazio retroperitoneale, provocando uno shock

ipovolemico, o risultare contenuta dai tessuti molli periaortici per un periodo di tempo non prevedibile. L'infezione si sviluppa generalmente nel trombo murale, trovando la porta d'ingresso nelle placche ulcerate, ma può originare anche da altri siti attraverso la via ematica. Nella maggior parte dei casi la fonte dell'infezione non viene identificata. Le infezioni batteriche (prevalentemente da *Salmonella*, *Staphylococcus*, *Escherichia coli* o *Bacteroides*) sono rare.

Malattia embolia. L'aterosclerosi può nell'aorta essere fonte di emboli periferici o viscerali, di tipo ateromasico o trombotico (2,42). Le placche fibroateromasiche ulcerate rilasciando il loro contenuto nel torrente circolatorio, provocando embolizzazione distale, con possibili conseguenze di tipo atrofico, ischemico o infartuale, a seconda dello sviluppo dei vasi collaterali.

A livello viscerale, l'embolismo ateromatoso delle arterie renali può causare piccoli infarti multipli, ipertensione ed insufficienza renale progressiva; la frequenza di malattia clinicamente significativa è bassa, mentre quella riscontrata in studi autoptici è del 4.7-15 %. Ancora meno frequenti sono le manifestazioni intestinali da embolia ateromasica (<1 %), che si localizza preferenzialmente a livello degli osti delle arterie celiache e mesenteriche (43): in tali distretti anatomici, la presenza di circoli collaterali tra le arterie celiaca e mesenterica superiore, mesenterica superiore ed inferiore, fa sì che siano clinicamente sintomatici solo i casi con coinvolgimento di tutti e tre i vasi. Ancora più raro è l'infarto cerebrale da embolia colesterinica a partenza dall'aorta.

BIBLIOGRAFIA

1. Gallo P, di Gioia C. Patologia dei vasi. In: Anatomia Patologica- La sistematica. Eds: Gallo P, d'Amati G. UTET 2008.
2. Atherosclerosis. In: Cardiovascular Pathology. Ed: Silver M. Lippincott 2002
3. Lüscher AJ. Atherosclerosis. Nature 2000;407:233–241.
4. Ross R. Atherosclerosis - an inflammatory disease. N Engl J Med. 1999; 340: 115-126.
5. Woollard KJ, Geissmann F. Monocytes in atherosclerosis: subsets and functions. Nat Rev Cardiol 2010;7:77-86.
6. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. Nature. 2002;420:868-874.
7. Corti R, Hutter R, Badimon JJ, Fuster V. Evolving concepts in the triad of atherosclerosis, inflammation and thrombosis. Journal of Thrombosis and Thrombolysis 2004;17:35-44.
8. Ridker PM, Silvertown JD. Inflammation, C-Reactive Protein Levels and Atherothrombosis. J Periodontol 2008;79:1544-1551.
9. Glass CK and Witztum JL. Atherosclerosis the road ahead. Cell 2001; 104: 503-516.
10. Richter B., Niessner A., Penka M., Grdić M., Steiner S., Strasser B., Ziegler S., Zorn G., Maurer G., Simeon-Rudolf V., Wojta J., Huber K. Endurance training reduces circulating asymmetric dimethylarginine and myeloperoxidase levels in persons at risk of coronary events. Thromb. Haemost 2005; 94: 1306–1311.
11. Roberts C.K., Ng C., Hama S., Eliseo A.J., Barnard R.J.: Effect of a short-term diet and exercise intervention on inflammatory/anti-inflammatory properties of HDL in overweight/obese men with cardiovascular risk factors. J Appl Physiol 2006; 101: 1727–1732.
12. Wierda RJ, Geutskens SB, Jukema JW, Quax PH, van den Elsen PJ. Epigenetics in atherosclerosis and inflammation. J Cell Mol Med 2010 Jan 30. [Epub ahead of print]

13. Turunen MP, Aavik E, Ylä-Herttuala S. Epigenetics and atherosclerosis. *Biochim Biophys Acta* 2009;1790:886-91.
14. Bäck M, Ketelhuth DF, Agewall S Matrix metalloproteinases in atherothrombosis. *Prog Cardiovasc Dis* 2010;52:410-28.
15. Reddy KJ, Singh M, Bangit JR, Batsell RR. The role of insulin resistance in the pathogenesis of atherosclerotic cardiovascular disease: an updated review. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2010 Feb 16. [Epub ahead of print]
16. Nofer JR, Brodde MF, Kehrel BE. High density lipoproteins (HDL), platelets and the pathogenesis of atherosclerosis. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2010 Mar 12. [Epub ahead of print]
17. Strydom HC, Chandler AB, Glagov S, Guyton JR, Insull W Jr, Rosenfeld ME, Schaffer SA, Schwartz CJ, Wagner WD, Wissler RW. 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;89:2462-78.
18. Strydom HC, Chandler AB, Dinsmore RE, Fuster V, Glagov S, Insull W Jr, Rosenfeld ME, Schwartz CJ, Wagner WD, Wissler RW. 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;92:1355-74.
19. Van Dijk RA, Virmani R, von der Thülen JH, Schaapherder AF, Lindeman JHN. The natural history of aortic atherosclerosis: A systematic Histopathological evaluation of the peri-renal region. *Atherosclerosis* 2010; 210: 100-6.
20. Virmani R, Kolodgie FD, Burke AP, Farb A, Schwartz SM. Lessons from sudden coronary death: a comprehensive morphological classification scheme for atherosclerotic lesions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20: 1262-75.
21. Movat HZ, More RH, Haust MD. The diffuse intimal thickening of the human aorta with aging. *The American Journal of Pathology* 1958;34:1023–31.
22. Natural history of aortic and coronary atherosclerotic lesions in youth. Findings from the PDAY Study. Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth (PDAY) Research Group. *Arteriosclerosis Thrombosis Vascular Biology* 1993;13:1291–8.
23. Strydom HC. Lipid and macrophage accumulations in arteries of children and the development of atherosclerosis. *Am J Clin Nutrition* 2000;72:1297S–306S.
24. McGill Jr HC. Fatty streaks in the coronary arteries and aorta. *Lab Invest* 1968;18:560–4.
25. Strydom HC. Natural history and histological classification of atherosclerotic lesions an update. *Arteriosclerosis Thrombosis Vascular Biology* 2000;20:1177–8.
26. Virmani R, Avolio AP, Mergner WJ, et al. Effect of aging on aortic morphology in populations with high and low prevalence of hypertension and atherosclerosis. Comparison between occidental and Chinese communities. *Am J Pathol* 1991;139:1119–29.
27. Moulton KS, Vakili K, Zurakowski D, et al. Inhibition of plaque neovascularization reduces macrophage accumulation and progression of advanced atherosclerosis. *PNAS* 2003;100:4736-41.
28. Khurana R, Zhuang Z, Bhardwaj S, et al. Angiogenesis-dependent and independent phases of intimal hyperplasia. *Circulation* 2004;110:2436-43.
29. van der Wal AC, Becker AE. Atherosclerotic plaque rupture – pathologic basis of plaque stability and instability. *Cardiovasc Res* 1999;41:334-344.
30. Davies MJ, Richardson P, Woolf N, Katz D, Mann J. Risk of thrombosis in human atherosclerotic plaque: role of extracellular lipid, macrophages and smooth muscle cell content. *Br Heart J* 1993;69:377-381.

31. Kolodgie FD, Burke AP, Farb A, et al. Differential accumulation of proteoglycans and hyaluronan in culprit lesions: insights into plaque erosion. *Arteriosclerosis Thrombosis Vascular Biology* 2002;22:1642–8.
32. Moreno PR, Purushothaman R, Fuster V, et al. Plaque neovascularization is increased in ruptured atherosclerotic lesion of human aorta. Implication for plaque vulnerability. *Circulation*. 2004;110:2032-8.
33. Virmani R, Kolodgie FD, Burke AP, et al. Atherosclerotic plaque progression and vulnerability to rupture: angiogenesis as a source of intraplaque hemorrhage. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 2005;25:2054–61.
34. Schrijvers DM, De Meyer GRY, Herman AG, Martinet W. Phagocytosis in atherosclerosis: molecular mechanisms and implications for plaque progression and stability. *Cardiovasc Res* 2007;73:470–80.
35. Virmani R, Burke AP, Farb A, Kolodgie FD. Pathology of the vulnerable plaque. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:13–8.
36. Falk E, Fernandez-Ortiz A. Role of thrombosis in atherosclerosis and its complications. *Am J Cardiol*. 1995;75:3B-11B.
37. Sundt TM. Intramural hematoma and penetrating atherosclerotic ulcer of the aorta. *Ann Thorac Surg* 2007;83:S835-41.
38. Sakalihasan N, Limet R, Defawe OD. Abdominal aortic aneurysm. *Lancet* 2005;365:1577-1589.
39. Urbonavicius S, Urbonaviciene G, Honore B, Henneberg EW, Vorum H, Lindholt JS. Potential Circulating Biomarkers for Abdominal Aortic Aneurysm Expansion and Rupture - a Systematic Review. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2008;36:273-280.
40. Elefteriades JA. Thoracic aortic aneurysm: reading the enemy's playbook. *Curr Probl Cardiol* 2008;33:203-277.
41. Moreno PR, Purushothaman KR, Fuster V, O'Connor WN. Intimomedial interface damage and adventitial inflammation is increased beneath disrupted atherosclerosis in the aorta: implications for plaque vulnerability. *Circulation* 2002;105:2504–11.
42. Rutherford RB. Atheroembolism and microthromboembolic syndromes. In: Jeffrey LK ed.; *Vascular Surgery*, fifth edition. Philadelphia: Saunders, 2000; pp 836–45.
43. Kealy WF. Atheroembolism. *J Clin Pathol* 1978;31: 984

AORTITI ED ANEURISMA INFIAMMATORIO

DEFINIZIONE DI AORTITE. Con il termine di aortite definiamo un'infiammazione della parete aortica che coinvolge invariabilmente la tonaca media. La flogosi è associata in maniera variabile ad altri reperti istopatologici, come la distruzione delle fibre elastiche, la necrosi e la fibrosi. L'interessamento della giunzione medio-intimale e dell'intima è frequente, mentre quello dell'avventizia è variabile. La classificazione più seguita delle aortiti, adottata anche da questo gruppo di esperti, si basa sull'eziologia (aortiti infettive e non infettive, Tab.1) ed offre il vantaggio di essere funzionale alla terapia di queste affezioni (1).

AORTITI INFETTIVE.

Tra le forme infettive (2,3), quelle batteriche (più frequentemente causate dai diversi ceppi di Salmonella e Stafilococco e dallo *Streptococcus pneumoniae*) e quelle fungine (in particolare da *Candida* ed *Aspergillus*) interessano in genere segmenti della parete aortica sede di patologie preesistenti, come gli aneurismi aterosclerotici o le protesi vascolari. L'infezione può essere secondaria sia alla diffusione ematica che alla propagazione diretta dei microorganismi alla parete aortica, come ad esempio in corso di endocardite infettiva. L'aortite luetica, causata dall'infezione da *Treponema pallidum*, è attualmente rarissima nei paesi occidentali; si localizza tipicamente nell'aorta toracica dove può essere associata alla formazione di aneurismi, stenosi degli osti coronarici ed insufficienza valvolare aortica. L'aortite tubercolare è una complicanza rarissima di questa infezione.

Sebbene sia un'evenienza rara, la possibilità di un'eziologia infettiva dell'aortite deve essere presa in considerazione, poiché le strategie terapeutiche sono completamente diverse rispetto alla controparte non infettiva.

QUADRI ISTOLOGICI

Aortite batterica. L'aspetto istologico si caratterizza per un marcato infiltrato flogistico granulocitario, con disgregazione delle fibre elastiche, che favorisce la dilatazione aneurismatica del vaso (c.d. aneurisma micotico). I batteri possono essere individuati tramite il metodo di Gram nel contesto della flogosi. Il quadro infiammatorio è generalmente sovrapposto a quello di una patologia aortica preesistente.

Aortite luetica. Le fasi istologiche iniziali sono caratterizzate dalla presenza di un infiltrato infiammatorio linfo-plasmocitario intorno ai *vasa vasorum*, con diffusione alla tonaca media. Nel contesto dell'infiltrato infiammatorio sono presenti, con frequenza variabile, microgranulomi caratterizzati da aree di necrosi, circondate da macrofagi a palizzata, linfociti e plasmacellule. I treponemi sono difficilmente identificabili all'interno dei granulomi, anche con il ricorso alla metodica di impregnazione argentea di Whartin-Starry. L'infiammazione causa una progressiva distruzione della tonaca media, che viene sostituita da tessuto fibroso. Anche la tonaca intima presenta una notevole fibrosi, con il caratteristico aspetto macroscopico "a corteccia d'albero", che non è però specifico dell'aortite luetica, ma può essere frequentemente osservato in altre aortiti.

Aortiti fungine. Il quadro istologico si caratterizza per la presenza di colonie fungine, evidenziabili con le specifiche colorazioni (PAS, Grocott) sulla superficie intimale aortica.

AORTITI NON INFETTIVE.

I dati disponibili in letteratura sull'epidemiologia delle arteriti-aortiti riguardano le forme non infettive, più frequenti, e presentano una notevole variabilità tra le casistiche di riferimento. Ciò dipende in parte dalla diversità delle caratteristiche etniche e geografiche delle varie casistiche ed in parte, verosimilmente, dalla mancanza di uniformità dei criteri diagnostici istopatologici adottati. In ampie casistiche relative ad interventi chirurgici sull'aorta

ascendente e toracica (4-9) la prevalenza dell'aortite all'esame istologico varia dal 4.1 al 9%, percentuale non trascurabile che sottolinea l'importanza di esaminare sistematicamente i campioni chirurgici di parete aortica.

In base al quadro clinico e alle caratteristiche istopatologiche, le aortiti non infettive possono essere raggruppate in: *aortiti gigantocellulari* (malattia di Takayasu ed aortite a cellule giganti); *aortiti associate a malattie autoimmuni sistemiche* (artrite reumatoide, lupus eritematoso sistemico, spondilite anchilosante, sindrome di Reiter, malattia di Behcet, malattia autoimmune sistemica IgG4 correlata); e *aortiti linfo-plasmacellulari aspecifiche*.

QUADRI ISTOLOGICI

Vengono brevemente riportati i quadri istologici delle aortiti, con la necessaria premessa che esiste una notevole sovrapposizione tra di loro e che quindi la diagnosi eziologica da parte del patologo spesso richiede la conoscenza dell'età del paziente e dell'eventuale quadro clinico sistemico associato. E' da sottolineare inoltre l'importanza di un adeguato campionamento della parete aortica e dell'esecuzione di sezioni seriate dalle inclusioni in paraffina, come indicato nella sezione "modalità di studio e refertazione dei campioni chirurgici".

Arterite di Takayasu:

Fase attiva: è caratterizzata da edema ed infiltrato infiammatorio diffuso a livello della tonaca media, della giunzione medio-intimale e della tonaca avventizia, dove è frequente il coinvolgimento dei *vasa vasorum*. L'infiltrato è composto da linfociti, plasmacellule, istiociti e rari eosinofili. Una caratteristica costante dell'infiltrato flogistico è la presenza di cellule giganti multinucleate, con frequente formazione di granulomi. A livello della tonaca media sono spesso presenti focolai di necrosi delle cellule muscolari lisce (necrosi laminare acellulata) con frammentazione delle fibre elastiche (10).

Fase tardiva: in questa fase, la tonaca media mostra aree di fibrosi cicatriziale, con frammentazione e disorganizzazione delle fibre elastiche residue; alle alterazioni della tonaca media si associa la presenza di fibrosi avventiziale, a volte marcata. La tonaca intima mostra un notevole ispessimento fibroso, spesso con sovrapposizione di placche fibro-ateromasiche; la combinazione delle due alterazioni causa l'aspetto "a corteccia d'albero" della superficie intimale, alterazione morfologica sovrapponibile a quella che si osserva nell'aortite luetica.

E' evidente che esistono *fasi intermedie* nell'evoluzione del processo infiammatorio, in cui gli infiltrati flogistici e la necrosi coesistono con aspetti di fibrosi cicatriziale della parete.

Aortite a cellule giganti:

Fase attiva: è caratterizzata da un infiltrato infiammatorio multifocale, localizzato prevalentemente a livello della tonaca media, dove sono frequenti focolai di necrosi laminare acellulata circondati da linfociti, macrofagi e cellule giganti multinucleate. L'infiltrato è costituito inoltre da linfociti, plasmacellule ed istiociti. Il reperto di granulomi è variabile (10).

Fase tardiva: L'aspetto istologico è simile a quello che si osserva nella malattia di Takayasu, ma si differenzia per un minor grado di fibrosi avventiziale.

Anche in questo caso è possibile che l'esame istologico evidenzi la coesistenza di quadri attivi di malattia con lesioni cicatriziali.

E' importante sottolineare il concetto che il quadro istologico non consente di dirimere con certezza tra le due malattie e che la diagnosi differenziale si avvale dell'integrazione con i dati clinici.

Aortiti associate a malattie autoimmuni sistemiche.

Per quanto riguarda questo gruppo di affezioni, è opportuno puntualizzare che il coinvolgimento aortico è relativamente raro rispetto a quello dei vasi di calibro minore. La sovrapposizione dei quadri istologici (infiltrato infiammatorio multifocale o diffuso, necrosi laminare acellulata della tonaca media, presenza di cellule giganti) non consente generalmente di dirimere l'eziologia di queste aortiti, né di formulare una diagnosi differenziale certa con il gruppo delle aortiti gigantocellulari, in assenza di notizie cliniche. In letteratura vengono occasionalmente riportati aspetti distintivi tra i quadri istologici delle aortiti associate alle diverse malattie autoimmuni (11-13); tuttavia è opinione condivisa dal presente gruppo che casi sporadici ed osservazioni personali non siano sufficienti per formulare dei criteri definitivi di diagnosi differenziale istologica.

Un caso a parte è rappresentato dall'*aortite linfo-plasmacellulare*: questa categoria diagnostica fa riferimento ad un quadro flogistico diffuso o plurifocale composto da linfociti e plasmacellule, in assenza di cellule giganti ed associato a necrosi della tonaca media. Dati recentemente pubblicati indicano un'associazione tra questo quadro istologico e la malattia autoimmune sistemica correlata alle immunoglobuline IgG4, che presenta un quadro clinico polimorfo, con pancreatite cronica autoimmune, colangite sclerosante, pseudotumore orbitale e scialoadenite. I casi di aortite linfo-plasmacellulare associata a questa condizione mostrano un profilo immunoistochimico caratterizzato dalla presenza nell'infiltrato infiammatorio di plasmacellule positive per le IgG4 (14, 15).

IL RUOLO DEL PATOLOGO NELLA DIAGNOSI DELLE AORTITI NON INFETTIVE

Il patologo si trova a porre diagnosi di aortite in due diversi contesti: nel primo, meno frequente, il paziente ha già una diagnosi clinica di malattia di Takayasu, di arterite gigantocellulare, o di una malattia autoimmune sistemica. Si tratta in questo caso di confermare la presenza dell'aortite e di definirne lo stato evolutivo basandosi sull'esame istopatologico. Nel secondo caso, l'aortite rappresenta un reperto inatteso: l'esame istopatologico consente, in una percentuale variabile di questi casi, di ipotizzare una diagnosi eziologica, e comunque guida gli ulteriori approfondimenti diagnostici di tipo clinico. Ciò sottolinea l'importanza di condurre sistematicamente la valutazione istologica dei campioni chirurgici di parete aortica. Infatti, un dato importante che emerge dall'analisi della letteratura è che, molto spesso (dal 47% [4] al 92% [5] dei casi), l'aortite costituisce un reperto incidentale all'analisi istologica di campioni chirurgici provenienti da interventi su aneurismi dell'aorta ascendente e/o toracica (7); in questi casi la diagnosi di aortite viene posta quindi esclusivamente sulla base dell'esame istologico in pazienti che al momento dell'intervento chirurgico non risultano apparentemente affetti da malattie autoimmuni (cosiddetta "aortite isolata") (4,7). L'esame istologico, oltre a mettere in luce la presenza di una patologia infiammatoria, consente di verificare od escludere una possibile eziologia infettiva, con utili ricadute terapeutiche, e di fornire informazioni circa lo stato di attività di malattia, che possono essere utili per la previsione di eventuali recidive aneurismatiche.

Basandosi sul fatto che spesso il patologo si trova a porre diagnosi di aortite su campioni chirurgici di aorta aneurismatica in assenza di notizie cliniche, Burke et al. (16) hanno recentemente proposto una classificazione puramente istologica, secondo la quale le aortiti vengono suddivise in forme necrotizzanti e non necrotizzanti, in base alla presenza o meno di necrosi della media in associazione all'infiltrato flogistico. In base all'analisi retrospettiva dei dati demografici e clinici di 52 casi, Burke et al. propongono che la suddivisione in forme necrotizzanti e non necrotizzanti correli con l'eziologia delle aortiti, suggerendo che l'aortite non necrotizzante si identifichi con l'arterite gigantocellulare e che

la forma necrotizzante sia più frequentemente associata alla sindrome di Takayasu o a malattie autoimmuni sistemiche.

Una classificazione istologica delle aortiti non infettive è senz'altro auspicabile, ma deve essere basata sulla revisione di ampie casistiche, corredate dai dati clinici e dal *follow up* dei singoli casi. In questo senso, appare opportuna l'istituzione di un *database* nazionale per la raccolta dei casi. Infatti, l'accesso ad un'ampia casistica di aortiti, studiate in maniera omogenea da un punto di vista metodologico, costituisce il presupposto fondamentale per la formulazione di una classificazione istologica informativa e condivisibile.

ANEURISMA INFIAMMATORIO DELL'AORTA

L'aneurisma infiammatorio dell'aorta, entità individuata nel 1972 da Walker nell'aorta addominale (17) e successivamente descritta anche in quella toracica (18, 19), è una patologia aneurismatica infiammatoria, la cui incidenza varia in letteratura dal 3% all'11% dei casi operati per aneurisma dell'aorta addominale ed è caratterizzato da lesioni aterosclerotiche avanzate e complicate e da un marcato infiltrato infiammatorio parietale, prevalente nella tonaca avventizia, a sua volta estesamente fibrotica. La diagnosi è difficile utilizzando i soli studi di imaging non invasivo, per cui l'esame istopatologico è necessario per confermare la presenza della patologia (20).

La patogenesi è ancora sconosciuta, ma numerose sono le ipotesi avanzate (19-22):

- variante degli aneurismi aterosclerotici con risposta immuno-mediata a componenti della placca
- infiammazione peri-avventiziale primitiva complicata dall'aterosclerosi
- infezione virale (Herpes Simplex, Citomegalovirus; virus di Epstein Barr)
- ischemia focale e fibrosi periaortica
- localizzazione di una vasculite sistemica
- malattia autoimmune.

Per questa patologia, è stato anche utilizzato il termine di "periaortite cronica" che, dai dati riportati in letteratura, include un gruppo di malattie infiammatorie con un aspetto morfologico analogo: la fibrosi retroperitoneale idiopatica, la fibrosi retroperitoneale peri-aneurismatica, gli aneurismi infiammatori dell'aorta addominale e verosimilmente anche gli aneurismi infiammatori idiopatici descritti nell'aorta ascendente o toracica (19, 21-24). Il concetto di periaortite cronica si riferisce alla presenza, in alcuni casi di aneurisma aterosclerotico, di fibrosi avventiziale e marcata flogosi, nel cui contesto si rinvengono numerose plasmacellule e follicoli linfoidi con centri germinativi.

Poiché la presenza di infiammazione avventiziale aortica è un fenomeno comune, pur con gradi variabili di evidenza clinica (25, 26), il termine di periaortite cronica potrebbe essere più appropriatamente impiegato per descrivere la presenza di reazione infiammatoria e fibrotica avventiziale/periaortica, riservando il termine di aneurisma infiammatorio dell'aorta ai casi con evidenza istologica di **aterosclerosi avanzata**, con grave infiammazione e fibrosi avventiziale e periaortica.

Va sottolineato, inoltre, che la diagnosi di aneurisma infiammatorio non può essere posta con certezza sulla sola base istologica, ma deve avvalersi anche dei reperti riscontrati con le indagini di *imaging* o al momento dell'intervento chirurgico, costituiti dalla presenza di tenaci aderenze fibrotiche con le strutture anatomiche circostanti: a livello addominale, queste possono riguardare il duodeno, la vena cava inferiore, la vena renale sinistra, gli ureteri e sono spesso associate alla fibrosi retroperitoneale idiopatica (22); a livello toracico, per quanto i casi citati in letteratura siano molto scarsi, le aderenze si sviluppano con la vena cava superiore, l'arteria polmonare e il tessuto mediastinico (19).

BIBLIOGRAFIA

1. Gornik HL, Creager MA. Aortitis. *Circulation* 2008; 117: 3039-3051.
2. Foote EA, Poster RG, Greenfield RA, Bronze MS. Infectious aortitis. *Curr Treat Opt in Cardiovasc Med*, 2005; 7:89-97.
3. Lopes RJ, Almeida J, Dias PJ, Pinho P, Maciel MJ. Infectious thoracic aortitis: a literature review. *Clin Cardiol*, 2009; 32:488-90.
4. Miller DV, Isotalo PA, Weyand CM, Edwards WD, Aubry MC, Tazelaar HD. Surgical pathology of noninfectious ascending aortitis: a study of 45 cases with emphasis on an isolated variant. *Am J Surg Pathol*. 2006 Sep;30(9):1150-8.
5. Pacini D, Leone O, Turci S, Camurri N, Giunchi F, Martinelli GN, Di Bartolomeo R. Incidence, etiology, histologic findings, and course of thoracic inflammatory aortopathies. *Ann Thorac Surg*. 2008; 86 (5): 1518-23.
6. Tavora F, Burke A. Review of isolated ascending aortitis: differential diagnosis, including syphilitic, Takayasu's and giant cell aortitis. *Pathology*. 2006 Aug;38(4):302-8.
7. Rojo-Leyva F, Ratliff NB, Cosgrove DM 3rd, Hoffman GS. Study of 52 patients with idiopathic aortitis from a cohort of 1.204 surgical cases. *Arthritis Rheum* 2000; 43:901-07.
8. Homme JL, Aubry M-C, Tazelaar HD, et al. surgical pathology of the ascending aorta: a clinicopathologic study of 513 cases. *Am J Surg Pathol* 2006; 30:1159-1168.
9. Nesi G, Anichini C, Tozzini S, Boddi V, Calamai G, Gori F. Pathology of the thoracic aorta: a morphologic review of 338 surgical specimens over a 7-year period. *Cardiovasc Pathol* 18: 134-139, 2009.
10. Virmani R, Burke AP. Nonatherosclerotic diseases of the aorta and miscellaneous diseases of the main pulmonary arteries and large veins. In: Silver MD, Gotlieb AI, Schoen FJ, eds. *Cardiovascular Pathology*. Philadelphia, PA: Churchill Livingstone, 2001: 119-37.
11. Lee I, Park S, Hwang I, Kim MJ, Nah SS, Yoo B, Song JK. Cardiac Behcet disease presenting as aortic valvulitis/aortitis or right heart inflammatory mass: a clinicopathologic study of 12 cases. *Am J Surg Pathol* 2008; 32:390-98.
12. Gravallesse EM, Corson JM, Coblyn JS et al. Rheumatoid aortitis: a rarely recognized but clinically significant entity. *Medicine (Baltimore)*. 68: 95-106, 1989.
13. Reimer KA, Rodgers RF, Oyasu R. Rheumatoid arthritis with rheumatoid heart disease and granulomatous aortitis. *JAMA* 235:2510-2512, 1976.
14. Stone JH, Khosroshai A, Hilgenberg A, Spooner A, Isselbacher EM, Stone JR. IgG4-related systemic disease and lymphoplasmacytic aortitis. *Arthritis Rheum* 60:3139-45, 2009.
15. Stone JR, Khosroshai A, Deshpande V, Stone JH. Thoracic lymphoplasmacytic aortitis is often associated with IgG4-related systemic disease. *Modern Pathology*, 23 (Supplement 1) 84A, 2010.
16. Burke AP, Tavora F, Narula N, Tomaszewski JE, Virmani R. Aortitis and ascending aortic aneurysm: description of 52 cases and proposal of a histological classification. *Hum Pathol*, 39:514-26, 2008.
17. Walker DI, Bloor K, Williams G, Gillie I. Inflammatory aneurysms of the abdominal aorta. *Br J Surg*. 1972; 59: 609-14.
18. Roth M, Lemke P, Bohle RM, Klovekorn WP, Bauer EP. Inflammatory aneurysm of the ascending thoracic aorta. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002; 123: 822-4.
19. Yoshida M, Mukohara N, Honda T, Ozaki N, Shida T. Inflammatory aneurysm of the ascending aorta: report of a case. *Surg Today*. 2007; 37: 794-7.

20. Rasmussen TE, Hallett JW Jr. Inflammatory aortic aneurysms. A clinical review with perspectives in pathogenesis. *Ann Surg* 1997;225:155-64.
21. Meier P, Vogt B, Blanc E. Rethinking the triggering inflammatory processes of chronic periaortitis. *Nephron Exp Nephrol* 2007; 105: e17-e23.
22. Koch AE, Haines GK, Rizzo RJ, Radosevich A, Pope RM, Robinson PG, Pearce WH. Human abdominal aortic aneurysms. Immunophenotypic analysis suggesting an immune-mediated response. *Am J Pathol.* 1990; 137: 1199-1213).
23. Vaglio A, Buzio C. Chronic periaortitis: a spectrum of diseases. *Curr Opin Rheumatol* 2005; 17: 34-40.
24. Gasparovic H, Nascimben L, Kindelberger DW, Byrne JG. Idiopathic inflammatory aneurysms of the ascending aorta. *Ann thorac Surg* 2005; 80: 1912-4.
25. Parums DV. The spectrum of chronic periaortitis. *Histopathology.* 1990; 16: 423-31.
26. Diseases of the aorta. In: Sheppard MN, Davies MJ (eds). *Practical Cardiovascular Pathology*, ch 7, 171-190, Tenon & Poler Colour Scanning, London 1998.

TABELLA 1. CLASSIFICAZIONE DELLE AORTITI.

(Modificato da Gornik HL, Creager MA. Aortitis. Circulation 2008; 117: 3039-3051).

INFETTIVE

Batteriche

Salmonella

Stafilococco

Streptococco Pneumoniae

Luetica (Treponema pallidum)

Tubercolare (Mycobacterium tuberculosis)

Fungina

NON INFETTIVE

Aortite a cellule giganti

Aortite di Takayasu

Aortiti associate a malattie autoimmuni sistemiche

Artrite reumatoide

Spondilite anchilosante

Lupus eritematoso sistemico

Malattia di Behcet

S. di Reiter

Malattia autoimmune sistemica IgG4 correlata

Aortite linfo-plasmacellulare

L'INFIAMMAZIONE NELLA PATOLOGIA AORTICA

PREMESSA

E' esperienza comune nella pratica diagnostica istologica riscontrare infiltrati infiammatori nei campioni chirurgici di aorta e, con relativa frequenza, fenotipi istopatologici in cui aspetti infiammatori si affiancano ad altre lesioni istologiche elementari parietali.

Numerose sono le novità introdotte, negli ultimi due decenni, dalla ricerca di base sul ruolo svolto dai processi infiammatori nella patologia aortica: tali acquisizioni rappresentano uno stimolo ad adottare criteri interpretativi aggiornati nella valutazione dei substrati istopatologici, anche in virtù del ruolo ponte dell'istopatologia fra la ricerca biologica di base e la clinica, nella comprensione degli eventi etiopatogenetici e dei processi evolutivi nella patologia aortica.

INTRODUZIONE E DATI DI LETTERATURA

I processi infiammatori intervengono frequentemente nella patologia vascolare, interagendo con i complessi sistemi biologici attivi nella parete vascolare o all'interfaccia fra parete vasale e sangue.

Negli ultimi due decenni, a seguito dell'osservazione che le cellule infiammatorie giocano un ruolo rilevante nella patogenesi della placca aterosclerotica, intervenendo anche attivamente nella progressione dalla lesione vascolare stabile alla placca instabile, si è riattivato in modo significativo l'interesse sull'interazione fra infiammazione e malattie vascolari (1).

Alcune delle principali tematiche affrontate in letteratura riguardano:

- il ruolo degli agenti infettivi nell'aterosclerosi (2),
- l'attivazione differenziata dei sistemi immunitari nativi ed adattativi nelle patologie infiammatorie delle arterie di grosso e medio calibro (3),
- il ruolo, nell'aterogenesi, di differenti stimoli antigenici nell'attivazione della branca T dell'immunità (4),
- il coinvolgimento delle cellule endoteliali in numerosi processi biologici e fisiologici, a partire dagli effetti anti-trombotici, fino alla regolazione del tono vasale ed al controllo del traffico delle cellule infiammatorie (5, 6, 7),
- la relazione fra infezioni, risposta infiammatoria e sistemi biologici, quali quelli della coagulazione o della chinina-angiotensina (8), o i sistemi riguardanti la fibrinolisi, le proteine della matrice extracellulare ed il rimodellamento vascolare (9),
- le basi molecolari della disfunzione endoteliale nella sepsi (10).

A queste problematiche, si aggiunge il rinnovato interesse per le aortiti infettive e non infettive, la classica patologia infiammatoria dell'aorta, con la relativa esigenza di più adeguati ed aggiornati sistemi classificativi (11, 12,13).

Le arterie di grande e medio calibro costituiscono un complesso sistema d'organo, in cui l'organizzazione strutturale parietale e la localizzazione anatomica in un particolare distretto sono in grado di interagire con stimoli ed agenti patogeni, condizionando un tropismo tissutale nella distribuzione delle vasculopatie infiammatorie (14). E' noto che tale tropismo tissutale costituisce spesso un fattore così peculiare, che le sedi anatomiche coinvolte assumono frequentemente il significato di elementi diagnostici di riferimento fondamentali: la poliarterite nodosa si localizza preferenzialmente nelle arterie di piccolo e medio calibro del circolo addominale (15,16); l'arterite di Takayasu si manifesta nell'aorta e nelle sue diramazioni principali, preferenzialmente nei vasi del collo e delle estremità superiori (17); l'arterite a cellule giganti ha una forte predilezione per i vasi degli archi branchiali aortici dal secondo al quinto (18,19); alcune arterie, come le coronarie e le

carotidi, sviluppano facilmente l'aterosclerosi, mentre altre come l'arteria mammaria interna ne sono relativamente esenti (14).

Oltre ad essere una causa frequente di patologia aortica, l'infiammazione costituisce anche un processo patologico in grado di innescare eventi vascolari acuti e di condizionare la progressione della malattia e la sua evoluzione prognostica (20, 21).

E' ancora materia di ampio dibattito se l'infiammazione rappresenti una risposta dell'ospite allo sviluppo delle patologie vascolari o ad agenti tossici o se abbia il significato di un processo patologico sottostante indipendente nella patogenesi della malattia vascolare. In questo ambito, va segnalato il ruolo centrale svolto dalla tonaca avventizia dell'aorta nella regolazione dell'infiammazione parietale, grazie all'importante funzione di ricognizione immunitaria critica (22, 23, 24): in particolare, le cellule dendritiche avventiziali sarebbero in grado di riconoscere i pattern molecolari dei patogeni ed avviare le risposte immunitarie adattative (25).

INFIAMMAZIONE E SPECIFICHE PATOLOGIE AORTICHE

ATEROSCLEROSI

La teoria di Ross che considera l'aterosclerosi come una malattia infiammatoria cronica (20), è oggi ampiamente accettata ed è stata supportata da numerosi studi clinici e sperimentali (26, 27, 28, 29, 30).

L'infiammazione interviene in tutti gli stadi dell'aterosclerosi, condizionando la progressione delle lesioni e l'avvio delle complicanze trombotiche (31): ogni lesione rappresenta uno stadio differente di un processo infiammatorio cronico che, attraverso una risposta cellulare e molecolare complessa ed altamente specifica, condurrà allo sviluppo delle lesioni avanzate e complicate (20). Non sembrano d'altra parte sussistere grosse differenze in termini di composizione dell'infiltrato infiammatorio fra l'aterosclerosi ed altre malattie infiammatorie fibro-proliferative a genesi o con prevalente componente immune (cirrosi, artrite reumatoide, fibrosi polmonare, ecc.) (20). Questa teoria è supportata da numerosi reperti: l'aumento, nella patologia aterosclerotica, dei livelli sierici di indicatori dell'infiammazione, come la proteina C reattiva; la produzione da parte delle arterie aterosclerotiche di enzimi idrolitici, di molecole di adesione, di citochine e di fattori di crescita, molecole comunemente presenti in tutti i processi infiammatori cronici; la presenza, nelle lesioni aterosclerotiche iniziali, di monociti/macrofagi e di linfociti T, le classiche cellule dell'infiammazione (31).

Nello sviluppo, la progressione e l'avvio delle complicanze dell'aterosclerosi, è centrale il ruolo svolto dalle citochine pro- ed anti-infiammatorie: in particolare, le prime intervengono attivamente nella modulazione della risposta immunitaria, stimolando chemochine e molecole di adesione a reclutare precocemente monociti e linfociti nell'intima; nelle fasi tardive dell'aterosclerosi, possono d'altra parte esercitare potenziali effetti dannosi, attivando la produzione di metalloproteinasi (MMPs) da parte dei macrofagi e delle cellule vascolari e promuovendo l'apoptosi cellulare, che rende la placca più debole e maggiormente suscettibile alla rottura (32).

Oggi è sufficientemente provato che nell'aterosclerosi sono coinvolti sia meccanismi immunitari innati che adattativi (21), di tipo cellulo- ed anticorpo-mediato (33).

L'acquisizione del ruolo centrale dell'infiammazione nella patobiologia dell'aterosclerosi ed in tutte le fasi del processo aterosclerotico ha indotto a sviluppare numerosi studi clinici sull'argomento, con il risultato che oggi markers infiammatori vengono utilizzati per la stratificazione prognostica della malattia e potranno in futuro essere impiegati nel monitoraggio della terapia (21). Il target delle terapie, già praticate o ancora oggetto di studio, sarà quello di cercare di influire sulla risposta infiammatoria, diminuendone

l'intensità e spostando il bilancio a favore di mediatori anti-infiammatori, con il risultato di contribuire a stabilizzare la placca ateromasica (32).

Scarsi sono i dati della letteratura sull'**evidenza istologica di infiltrati infiammatori nelle aorte aterosclerotiche** e riguardano prevalentemente lavori di ricerca di base.

Già sporadiche pubblicazioni degli anni '90 avevano segnalato come l'esame istologico di casi di patologia aterosclerotica avanzata evidenziasse un significativo assottigliamento della tonaca media, un aumento della infiammazione e della vascolarizzazione in questo strato parietale ed una quota variabile di infiltrati infiammatori cronici avventiziali (34, 35). La caratterizzazione immunoistochimica delle cellule infiammatorie aveva mostrato che, mentre nell'avventizia gli infiltrati flogistici erano costituiti da macrofagi e soprattutto da linfociti B, nelle placche ateromasiche erano prevalenti le cellule T (T-helper); inoltre, sia i linfociti B che i T risultavano positivi in maggioranza per il Ki-67, dato indicativo di attiva proliferazione, e saltuariamente per la molecola Ber-H2, fattore di attivazione immunologica. Questi reperti suggeriscono che gli infiltrati infiammatori associati all'aterosclerosi, sia quelli parietali che quelli strutturati in forma di periaortite cronica, rappresentano un processo attivo, immunologicamente mediato, con il significato di una complicanza locale dell'aterosclerosi avanzata (34). Anche il fatto che gli infiltrati infiammatori macrofagici e linfocitari della tonaca media delle aorte aterosclerotiche raggiungano tale sede a partire più verosimilmente dall'ateroma intimale, avvalorava l'ipotesi di un processo infiammatorio locale che avvia il rimodellamento parietale e causa il progressivo assottigliamento della tonaca media (35).

Sempre negli anni '90, anche Koch et al. consideravano gli infiltrati infiammatori presenti nella parete delle aorte addominali come un epifenomeno di una risposta immuno-mediata e ne sottolineavano il progressivo incremento nella patologia aterosclerotica dilatativa e negli aneurismi infiammatori rispetto ai casi di aterosclerosi occlusiva: in particolare, erano gli aneurismi infiammatori ad essere caratterizzati dalle più marcate reazioni infiammatorie parietali e periaortiche. Nei campioni di aorte normali di controllo, invece, gli infiltrati infiammatori erano scarsissimi e localizzati soprattutto a livello avventiziale (36). Tali Autori avevano inoltre evidenziato che la progressione della malattia aterosclerotica si accompagnava anche ad una redistribuzione del tipo delle cellule infiammatorie.

Più di recente, Galkina et al. (37) hanno sottolineato il frequente aspetto follicolare degli infiltrati infiammatori avventiziali associati all'aterosclerosi, con le caratteristiche di follicoli linfoidi in fase terziaria di sviluppo.

A tali dati della letteratura, aggiungiamo **alcune osservazioni non pubblicate dei componenti di questo gruppo di lavoro, che derivano dalla pratica diagnostica quotidiana**. Chi si occupa con regolarità di diagnostica istologica aortica ha modo di rilevare la frequente presenza di flogosi nella patologia aterosclerotica, in tutti gli stadi evolutivi, dalle lesioni non progressive fino a quelle complicate (38, 39). Gli infiltrati infiammatori sono presenti non solo nelle placche intimali ma anche, in grado variabile, nell'intera parete aortica e la loro entità è spesso correlata alla severità dell'aterosclerosi.

- **Lesioni intimali non progressive** (Ispessimento intimale adattativo/Lesione di tipo I dell'AHA; Xantoma intimale/Lesione di tipo II dell'AHA/Macchie e Strie lipidiche): presenza di istiociti e macrofagi e di focali infiltrati linfocitari nell'intima; rari gli infiltrati flogistici nella tonaca media e nell'avventizia.
- **Lesioni aterosclerotiche progressive** (Ispessimento intimale patologico/Lesione di tipo III dell'AHA/Lesione intermedia/Placca Fibrosa): presenza di macrofagi e linfociti T nelle tonache intima e media e talora nell'avventizia. In alcuni inspessimenti intimali, si osservano spesso importanti infiltrati infiammatori quasi esclusivamente linfocitari, che hanno più verosimilmente significato di una risposta infiammatoria locale.

- **Lesioni aterosclerotiche progressive** (Fibroateroma precoce/Lesione di tipo IV dell'AHA (ateroma); Fibroateroma avanzato e Fibroateroma con cappuccio sottile /Lesione di tipo IV-V dell'AHA): presenza, nelle placche, di un numero variabile di infiltrati infiammatori costituiti da macrofagi e linfociti T. Nella tonaca media circostante le placche ateromatose, possono essere evidenti infiltrati infiammatori variabili ed a distribuzione plurifocale, talora associati a focale medionecrosi laminare acellulata, con sporadiche cellule giganti plurinucleate. In tale fase di sviluppo dell'aterosclerosi, gli infiltrati infiammatori avventiziali possono divenire molto cospicui, avere una distribuzione diffusa ed un'organizzazione simil-follicolare, tanto da entrare in diagnosi differenziale con alcune forme di aortiti associate a malattie sistemiche immunologiche (ad es. lupus).
- **Lesioni aterosclerotiche avanzate complicate** (Rottura di placca e rottura di placca in riparazione/Lesione di tipo VI AHA/Lesione complicata; Placca fibrocalcifica/Lesione di tipo V_c o VII AHA): presenza di cellule infiammatorie nella tonaca media, in grado variabile da scarse ad una reazione florida, talora con alcune cellule giganti; leucociti polimorfonucleati ed infiltrati infiammatori follicolari con centri germinativi possono essere presenti nella tonaca avventizia. Nella placca fibro-calcifica stabile, costituita da tessuto collagene denso con scarse cellule muscolari lisce e calcificazioni, le cellule infiammatorie sono in genere molto scarse.

La presenza e l'entità della flogosi sono quindi molto variabili e sono verosimilmente legate anche alla risposta individuale.

La tonaca media è sempre assottigliata in corrispondenza delle lesioni aterosclerotiche più sviluppate, spesso in modo marcato nelle placche ateromatose in avanzata fase di sviluppo o complicate; istologicamente è evidente fibrosi sostitutiva anche estesa, indice di rimodellamento parietale avvenuto o in itinere.

AORTITI INFETTIVE E NON INFETTIVE

Nella patologia aortica, la classica patologia infiammatoria, l'infiltrato flogistico costituisce l'aspetto patologico predominante, pur potendo variarne l'entità nelle diverse fasi evolutive della malattia. La composizione dell'infiltrato infiammatorio e la sua distribuzione nella parete aortica consentono in alcuni casi di giungere alla diagnosi del tipo dell'aortite (40).

Per quanto tali patologie siano state studiate piuttosto approfonditamente sotto il profilo istologico e, nelle fasi di pieno sviluppo, non creino generalmente problemi diagnostici istopatologici, va comunque segnalato che numerosi rimangono ancora gli aspetti controversi e poco conosciuti: la loro effettiva incidenza, legata alla variabilità dei dati riportati in letteratura ed alla scarsità di lavori su ampie casistiche chirurgiche (11, 12, 13, 40, 41, 42, 43); la diversità dei criteri istopatologici in uso; la necessità ancora attuale di formulare una classificazione istopatologica appropriata (13) (vedi capitolo dedicato, nel quale sono trattati dettagliatamente la nosografia, le singole entità patologiche ed i criteri diagnostici istopatologici).

In questo spazio dedicato alla tematica più generale dell'infiammazione nella patologia aortica, intendiamo problematizzare alcuni aspetti attinenti alla cd. "periaortite cronica" (PC), termine classicamente riferito ad un gruppo di malattie infiammatorie accomunate da un aspetto morfologico analogo: la fibrosi retroperitoneale idiopatica, la fibrosi retroperitoneale peri-aneurismatica, gli aneurismi infiammatori dell'aorta addominale e verosimilmente di quella toracica (44, 45, 46).

Ma, al di fuori di tali evenienze, i processi infiammatori periaortici sono comuni anche nella più frequente patologia aterosclerotica aneurismatica, soprattutto nei casi caratterizzati da una marcata componente infiammatoria parietale e da una reazione immuno-infiammatoria avventiziale, ed in alcune forme di aortiti associate a malattie

sistemiche immunologiche, pur potendone variare i gradi di evidenza istologica e clinica (47, 48, 49 50, 51).

La patogenesi della PC è solo parzialmente conosciuta: i meccanismi molecolari e cellulari in gioco sono infatti numerosi e verosimilmente si embricano a realizzare quadri complessi, anche dal punto di vista istopatologico (47).

Il ruolo svolto dall'aterosclerosi nella patogenesi della PC, già proposto da Mitchinson (52) e Parums (50) negli anni '70 e '90, è stato successivamente rafforzato dall'ormai sedimentata teoria della natura infiammatoria cronica dell'aterosclerosi, che vede interagire in modo sinergico le lipoproteine plasmatiche, elementi cellulari (monociti/macrofagi, linfociti T, cellule endoteliali e cellule muscolari lisce) e la matrice extracellulare della parete aortica (47). Le differenze riscontrate nella presenza, entità, localizzazione e composizione degli infiltrati flogistici fra le aorte con semplici placche aterosclerotiche (infiammazione intimale), gli aneurismi aterosclerotici (infiammazione nelle tonache media ed avventizia) e gli aneurismi infiammatori dell'aorta (reazione flogistica periaortica diffusa e di severa entità) dimostrano l'esistenza di uno spettro infiammatorio che, nei suoi gradi più severi, va a complicare l'aterosclerosi avanzata: in tale contesto, la PC ha il significato di una risposta immune attiva e progressiva che si accompagna alla cronicizzazione e diffusione della malattia aterosclerotica avanzata (47).

Sulla base dei lavori di Mitchinson e Parums, Vaglio et al. (53) hanno di recente proposto due potenziali meccanismi patogenetici nello sviluppo della PC:

1. l'aortite autoallergica, che partendo da antigeni della placca ateromasica, determina la progressiva diffusione dell'infiammazione alla tonaca media ed all'avventizia, fino a coinvolgere il tessuto periaortico,
2. la vasculite dei vasa vasorum, in cui il processo infiammatorio inizierebbe nell'avventizia, provocando un progressivo assottigliamento ed indebolimento della parete aortica, promuovendo l'aterosclerosi e diffondendo ai tessuti dello spazio periaortico.

Alcuni studi recenti hanno inoltre evidenziato come gli aneurismi infiammatori dell'aorta addominale siano frequentemente associati con malattie sistemiche autoimmuni (54) e che la PC coesiste nel 44% dei casi con altre condizioni patologiche, quali malattie renali ANCA-positive e tiroidite autoimmune (55). Anche numerosi case-reports hanno descritto l'associazione della PC con malattie autoimmuni, quali specifiche vasculiti dei piccoli e medi vasi, e malattie fibro-infiammatorie di altri organi comunemente ritenute a patogenesi autoimmune, come la colangite sclerosante, la fibrosi mediastinica e le tiroiditi croniche autoimmuni (47, 56).

Tali evidenze suggeriscono che la PC possa rappresentare una malattia immuno-mediata, che si esprime come una patologia infiammatoria vascolare. Tale complessità non può non manifestarsi che con quadri istopatologici differenziati e spesso misti.

INFIAMMAZIONE ED ANEURISMI AORTICI TORACICI ED ADDOMINALI

La patologia aortica è dominata dagli aneurismi di vario tipo. Alla base dello sviluppo di ogni aneurisma, c'è una patologia della tonaca media, che ha distrutto la capacità del tessuto di resistere alle forze emodinamiche che si sviluppano durante la sistole (51).

Tre sono i processi patologici principali in grado di causare lesioni distruttive della tonaca media:

1. l'aterosclerosi, che per quanto inizi tipicamente nell'intima, si estende progressivamente a livelli variabili della tonaca media, distruggendola e causando una progressiva atrofia delle unità lamellari muscolo-elastiche e la loro sostituzione con tessuto fibroso,
2. le aortopatie "degenerative",

3. le aortiti, in cui il processo infiammatorio inizia nella tonaca media o alla giunzione intimo-mediale e si estende successivamente alla restante aorta.

Mentre negli aneurismi dell'aorta toracica, l'alterazione istopatologica tipica è costituita dalle lesioni degenerative della tonaca media, gli aneurismi addominali sono associati principalmente con l'aterosclerosi.

Poiché però solo il 9-16% delle aorte addominali aterosclerotiche sviluppa aneurismi, è verosimile che il prerequisito della patologia dilatativa sia rappresentato dalla cronicizzazione della malattia aterosclerotica (57).

Il contributo dell'infiammazione alla patogenesi degli aneurismi addominali è stato ampiamente studiato e caratterizzato negli anni (57): la risposta infiammatoria è in genere transmurale e le cellule infiammatorie, come descritto da vari Autori, si localizzano prevalentemente nella parte esterna della tonaca media e nell'avventizia (58, 59, 60, 61), raggiungendo tali sedi sia attraverso i vasa vasorum che diffondendo dall'intima (62, 63). La flogosi parteciperebbe alla degradazione della parete aortica, contribuendo all'aggravamento dell'elastolisi, a causa dell'effetto chemiotattico esercitato sulle cellule infiammatorie dai prodotti di frammentazione delle fibre elastiche (59). Inoltre, alcuni neomediatori generati dalla degradazione proteolitica della matrice insolubile extracellulare della tonaca media verrebbero convogliati verso la tonaca avventizia, giocando un importante ruolo nel determinare la localizzazione di edema ed infiammazione e la neogenesi linfoide avventiziale (64).

Oltre alla distruzione della matrice extracellulare, le cellule infiammatorie interverrebbero anche nell'apoptosi delle cellule muscolari lisce, svolgendo un ruolo chiave nel progressivo sviluppo dell'aneurisma (65).

I linfociti costituiscono le principali cellule infiammatorie degli aneurismi addominali: secondo alcuni Autori sarebbe in gioco un meccanismo immunologico di tipo prevalentemente cellulare Th2, in grado di attivare la produzione ed il reclutamento di interleuchine come IL-4, IL-5, IL-8 e IL-10; queste citochine modulano, a loro volta, la risposta immune ed attivano i processi della morte cellulare, determinando l'apoptosi delle cellule muscolari lisce e svolgendo un ruolo anche nell'incremento delle MMPs e degli inibitori delle MMPs (66).

Anche i macrofagi rappresentano importanti cellule infiammatorie dell'aorta, poiché hanno la capacità di secernere collagenasi, elastasi e citochine e giocano un ruolo centrale nel reclutare altre cellule infiammatorie, nello stimolare la produzione di altre citochine e nell'indurre la differenziazione dei linfociti e la neovascolarizzazione (61).

Altri Autori hanno ipotizzato anche l'intervento di meccanismi di tipo autoimmune (67).

L'aorta ascendente è molto diversa, per struttura e biologia, da quella addominale: è caratterizzata infatti da un'intima più sottile e da una tonaca media più spessa e più ricca in unità lamellari; il suo contenuto di elastina e collagene è più elevato ed il rapporto collagene/elastina più basso (57). Tale diversità strutturale incide senza dubbio sullo sviluppo differenziato delle patologie a livello toracico ed addominale e sui relativi meccanismi patogenetici.

Negli anni più recenti, alcuni Autori hanno studiato il possibile ruolo dell'infiammazione anche nello sviluppo degli aneurismi dell'aorta toracica e, per quanto i dati a riguardo siano poco numerosi, esistono alcune evidenze che l'infiammazione possa intervenire nel determinismo delle lesioni degenerative della tonaca media, contribuendo all'apoptosi e alla degradazione della matrice extracellulare ed alla conseguente dilatazione aneurismatica (57, 68). Anche negli aneurismi toracici sporadici, i linfociti T costituiscono le cellule infiammatorie predominanti, seguiti dai macrofagi: in tale sede, sarebbe prevalente una risposta immune di tipo Th1, che agisce attraverso l'attivazione dell'IFN- γ e di chemochine ad esso correlate (69).

Il coinvolgimento delle cellule infiammatorie nella patogenesi degli aneurismi toracici di tipo degenerativo in pazienti affetti da sindrome di Marfan o da aneurismi familiari e sporadici è stato successivamente approfondito con studi immunoistochimici, che hanno suggerito come l'infiammazione possa contribuire alla formazione degli aneurismi, attraverso la stimolazione di linfociti T da parte di superantigeni, che darebbero avvio all'iniziale risposta immune (70).

IMMUNITA' E PATOLOGIA AORTICA

La letteratura, con studi eleganti e complessi, ha ormai ampiamente illustrato il ruolo centrale dei meccanismi immunitari nello sviluppo dei principali processi patologici che coinvolgono l'aorta: l'aterosclerosi (21, 26, 31, 32, 35, 71, 72), la patologia infiammatoria aortica (23, 24, 25), gli aneurismi e l'aneurisma infiammatorio dell'aorta (4, 45, 46, 47, 72), sia in relazione agli eventi precoci della loro formazione che alla successiva progressione (50, 51, 57, 73). Ciò rende ragione del frequente riscontro istologico di infiltrati infiammatori nei campioni aortici, quale epifenomeno dell'attivazione dei meccanismi immunitari.

Il fatto che la tonaca avventizia rappresenti la sede principale dello sviluppo delle reazioni immuni adattative spiega inoltre la frequente localizzazione degli infiltrati infiammatori in tale sede: qui, i linfociti T vanno incontro durante la vita ad una significativa espansione, formando clusters con i linfociti B (74).

Per quanto l'intima sia il bersaglio iniziale dell'insulto alla parete vascolare, essendo localizzata all'interfaccia con il sangue circolante, la tonaca avventizia costituisce la sede finale di elaborazione della risposta al danno, attraverso un processo di diffusione di sostanze e di mediatori generati dalla lesione intimale. La risposta avventiziale contribuisce attivamente al rimodellamento parietale, con patterns differenziati a seconda della natura dell'insulto e del tipo di mediatori generati, attraverso un complesso bilanciamento fra neoangiogenesi, immuno-infiammazione e fibrosi (64).

Oltre che negli aneurismi aortici, una neogenesi linfoide a livello avventiziale è stata descritta anche in arteriti infiammatorie come la malattia di Kawasaki (75), l'aortite di Takayasu (76) e l'aortite a cellule giganti (77).

D'altra parte, esistono evidenze che l'avventizia sia la sede dell'adattamento locale della risposta immune anche nel rigetto vascolare cronico dei trapianti (78): nelle fasi precoci di questa patologia, gli infiltrati infiammatori avventiziali sono costituiti da macrofagi e linfociti citotossici, mentre nelle fasi tardive, l'incapacità delle cellule infiammatorie di eradicare gli alloantigeni crea le condizioni ottimali per la neogenesi linfoide avventiziale (79).

La reazione avventiziale influenza, direttamente o indirettamente, la biologia dell'intera parete arteriosa e dei tessuti circostanti, anche se non è ancora noto quanto la localizzazione infiammatoria in tale sede possa essere considerata un'espressione di malattia in progressione.

A testimonianza della complessità delle interazioni immunitarie nelle differenti patologie aortiche, è stato pubblicato un interessante caso di arterite di Takayasu sviluppatasi in un portatore di sindrome di Marfan: gli Autori suggeriscono che potrebbero essere coinvolti meccanismi autoimmunitari nei confronti di proteine anomale della matrice extracellulare, generatesi dalle mutazioni genetiche causa della malattia (80).

CONCLUSIONI

Le crescenti acquisizioni sulle interazioni fra i processi infiammatori e la patologia aortica vanno a delineare orizzonti sempre più complessi nell'interpretazione e la definizione dei quadri patologici. Anche se i dati oggi a disposizione sono ancora scarsi, riassumiamo nelle Tabelle 1 e 2 gli elementi differenziali noti in alcuni fenotipi istopatologici di aortopatie, nei quali l'infiammazione parietale e periaortica rappresenta un elemento predominante.

Tabella 1. Differenze fenotipiche degli infiltrati infiammatori in alcuni fenotipi di patologia aortica (34, 35, 36, 64, 76, 77, 79, 81, 82, 83, osservazioni non pubblicate del gruppo di lavoro).

INFILTRATI INFIAMMATORI	Aortopatie aterosclerotiche (lesioni aterosclerotiche progressive)	Aortiti*	Aneurisma infiammatorio
<p>SEDE PREVALENTE E TIPO</p> <p><i>Tonaca intima:</i> endoaortite</p> <p><i>Tonaca media:</i> mesoaortite</p> <p><i>Tonaca avventizia e tessuto periaortico:</i> periaortite</p>	<p>PAN-AORTITE</p> <p>Ampia variabilità degli infiltrati infiammatori, che aumentano con il progredire delle lesioni aterosclerotiche.</p> <p><i>LESIONI di tipo III:</i> prevalente endoaortite: possibili infiltrati linfocitari intimali; mesoaortite: variabile o assente.</p> <p><i>LESIONI di tipo IV-V-VI:</i> meso-periaortite. TM: infiltrati infiammatori pluri-focali con possibili sporadiche CG. TA e TPA: Infiltrati infiammatori plurifocali/diffusi, con strutture simil-follicolari.</p> <p><i>LESIONI di tipo VII:</i> periaortite con flogosi scarsa.</p>	<p>MESO-ENDOAORTITE (Vedi quadri specifici).</p> <p>Possibile neogenesi linfoide avventizia nell'aortite di Takayasu (76) e nell'aortite a cellule giganti (77).</p>	<p>MESO-PERIAORTITE</p> <p>Severi infiltrati infiammatori nella TM, nella TA e nel TPA, con follicoli linfoide avventiziali/periaortici.</p>
<p>Caratterizzazione immuno-istochimica</p>	<p><u>Placche intimali e TM:</u> macrofagi e linfociti T (soprattutto helper), positivi in elevata percentuale per il Ki67.</p> <p><u>TA e TPA:</u> in prevalenza linfociti B, con possibile quota variabile di linfociti T, anch'essi Ki67+. Presenti anche macrofagi.</p> <p>(Vedi Tabella n. 2 per la differenziazione fra le forme occlusive ed aneurismatiche)</p>	<p><u>ACG:</u> linfociti T e macrofagi.</p> <p>Dati insufficienti in letteratura su altre forme specifiche.</p>	<p><u>TA e TPA:</u> in prevalenza linfociti B. La quota di linfociti T può essere maggiore di quella presente nelle aortopatie aterosclerotiche, con rapporto CD4/CD8 di 7:1 (vedi Tabella 2) I macrofagi sono molto abbondanti e possono essere distribuiti nell'intera parete o caratteristicamente intorno ai follicoli linfoide avventiziali.</p>
<p>ALTRE LESIONI TIPICHE</p>	<p>Lesioni aterosclerotiche progressive: di tipo III-VII (AHA).</p> <p>Assottigliamento progressivo della TM</p>	<p>Marcato inspessimento intimale.</p> <p>La TM non è assottigliata. L'evoluzione cronica della patologia determina lo sviluppo di severe alterazioni istologiche nella TM (frammentazione elastica e gradi crescenti di fibrosi) che, in assenza di una significativa componente infiammatoria, possono creare problemi di diagnosi differenziale con le aortopatie degenerative.</p>	<p>Placche aterosclerotiche avanzate e diffusamente ulcerate.</p>

Abbreviazioni: ACG (aortite a cellule giganti); TM (tonaca media); TA (tonaca avventizia); TPA (tessuto periaortico)

* Le aortiti infettive hanno quadri istopatologici ben codificati (vedi capitolo sulle aortiti) e sono quindi escluse da questa Tabella.

Tabella 2. Differenze fenotipiche degli infiltrati infiammatori nelle aortopatie aterosclerotiche occlusive ed aneurismatiche (36).

INFILTRATI INFIAMMATORI	Aortopatie aterosclerotiche occlusive	Aortopatie aterosclerotiche aneurismatiche
CARATTERIZZAZIONE IMMUNOISTOCHEMICA	<p>Score infiammatorio parietale: più basso.</p> <p><u>TM</u>: prevalentemente linfociti T, con rapporto CD4/CD8 di 4:1.</p> <p><u>TA e TPA</u>: prevalentemente linfociti B. I macrofagi sono presenti in tutta la parete, ma in quantità più scarsa dei linfociti.</p>	<p>Score infiammatorio parietale.: più elevato. La flogosi prevale a livello avventiziale/periaortico.</p> <p><u>TM</u>: prevalentemente linfociti T, con rapporto CD4/CD8 > 7:1.</p> <p><u>TA e TPA</u>: prevalentemente linfociti B. Maggiore anche il numero dei macrofagi.</p>

Abbreviazioni: *TM* (tonaca media); *TA* (tonaca avventizia); *TPA* (tessuto periaortico)

BIBLIOGRAFIA

1. Calabrese F, van der Val AC, Levi M. Infection and inflammation in the cardiovascular system. *Cardiovasc Res* 2003; 60: 1-4.
2. Chesebro BB, Blessing E, Kuo C-C et al. Nitric oxide synthase plays a role in Chlamydia pneumonite-induced atherosclerosis. *Cardiovasc Res* 2003; 60: 170-174.
3. De Kleijn D, pasterkamp G. Toll-like receptors in cardiovascular diseases. *Cardiovasc Res* 2003; 60: 58-67.
4. de Boer OJ, Becker AE, van der Val AC. T lymphocytes in atherogenesis-functional aspects and antigenic repertoire. *Cardiovasc Res*. 2003; 60: 78-86.
5. Trepels T, Zeiher AM, Fichtlscherer S. The endothelium and inflammation. *Endothelium*. 2006; 13: 423-429.
6. Bacon PA. Endothelial cell dysfunction in systemic vasculitis: new developments and therapeutic prospects. *Curr Opin Rheumatol* 2005; 17: 49-55.
7. Cines DB, Pollak ES, Buck CA et al. Endothelial cells in physiology and in the pathophysiology of vascular disorders. *Blood*. 1998; 91: 3527-3561.
8. Marsik C, Graninger M, Mackman N et al. Effects of enalapril on disseminated intravascular thrombin formation during systemic inflammation. *Cardiovasc Res* 2003; 60: 131-135.
9. Defawe O, Colige A, Lambert CA et al. TIMP-2 and PAI-1 mRNA levels are lower in aneurysmal as compared to atero-occlusive abdominal aortas. *Cardiovasc Res*. 2003; 60: 205-213.

10. Peters K, Unger RE, Brunner J, Kikpatrick CJ. The molecular basis of endothelial dysfunction in sepsis. *Cardiovasc Res.* 2003; 60: 49-57.
11. Miller DV, Isotalo PA, Weyand CM, Edwards WD, Aubry MC, Tazelaar HD. Surgical pathology of noninfectious ascending aortitis: a study of 45 cases with emphasis on an isolated variant. *Am J Surg Pathol* 2006; 30: 1150-8.
12. Pacini D, Leone O, Turci S, Camurri N, Giunchi F, Martinelli GN, Di Bartolomeo R. Incidence, etiology, histologic findings, and course of thoracic inflammatory aortopathies. *Ann Thorac Surg* 2008; 86: 1518-23
13. Tavora F, Burke A. Review of isolated ascending aortitis: differential diagnosis, including syphilitic, Takayasu's and giant cell aortitis. *Pathology* 2006; 38: 302-8.
14. Prishchep O, Ma-Kruoa W, Younge BR et al. Vessel-specific toll-like receptor profiles in human medium and large arteries. *Circulation* 2008; 118: 1276-1284.
15. Zeek PM. Periarteritis nodosa: a critical review. *Am J Clin Pathol* 1952; 22: 777-790.
16. Morgan MD, Savane CO. Vasculitis in the gastrointestinal tract. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2005; 19: 215-233.
17. Burke AP, Tavora F, Narula N, Tomaszewsky JE, Virmani R. Aortitis and ascending aortic aneurysm: description of 52 cases and proposal of a histologic classification. *Hum Pathol* 2008; 39: 514-526.
18. Weyand CM, Goronzy JJ. Medium- and large-vessel vasculitis. *N Engl J Med.* 2003; 349: 160-169
19. Hoffman GS. Large-vessel vasculitis: unresolved issues. *Arthritis Rheum.* 2003; 48: 2406-2414.
20. Ross R. Atherosclerosis - an inflammatory disease. *N Engl J Med.* 1999; 340: 115-126.
21. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation.* 2002; 105: 1135-1143.
22. Hildebrandt HA, Goessl M, Mannheim D et al. Differential distribution of vasa vasorum in different vascular beds in humans. *Atherosclerosis* 2008; 199: 47-54.
23. Wagner AD, Bjorsson J, Bartley GB, Goronzy GG, Weyand CM. Interferon-gamma-producing T cells in giant cell vasculitis represent a minority of tissue-infiltrating cells and are located distant from the site of pathology. *Am J Pathol.* 1996; 148: 1925-1933.
24. Weyand CM, Ma-Krupa W, Pryshchep O et al. Vascular dendritic cells in giant cell arteritis. *Ann NY Acad Sci.* 2005; 1062: 195-208.
25. Ma-Krupa W, Jeon MS, Spoerl S et al. Activation of arterial wall dendritic cells and breakdown of self-tolerance in giant cell arteritis. *J Exp Med* 2004; 199: 173-183.
26. Binder CJ, Chang MK, Shaw PX et al. Innate and acquired immunity in atherogenesis. *Nat Med* 2002; 8: 1218-1226.
27. Glass CK and Witztum JL. Atherosclerosis the road ahead. *Cell* 2001; 104: 503-516.
28. Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med.* 2005; 352: 1685-1695.
29. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature.* 2002; 420: 868-874.
30. Lusis AJ. Atherosclerosis. *Nature.* 2000; 407: 233-241.
31. Galle J. Atherosclerosis and arteriitis: implications for therapy of cardiovascular disease. *Herz.* 2004 Feb;29(1):4-11.
32. Tedgui A and Mallat Z. Cytokines in atherosclerosis: pathogenic and regulatory pathways. *Physiol Rev.* 2006; 86: 515-581.
33. Binder CJ, Shaw PX, Chang MK et al. The role of natural antibodies in atherogenesis. *J Lipid Res.* 2005; 46:1353-1363.

34. Ramshaw AL, Parums DV. Immunohistochemical characterization of inflammatory cells associated with advanced atherosclerosis. *Histopathology*. 1990; 17: 543-52.
35. van der Wal AC, Becker AE, Das PK. Medial thinning and atherosclerosis--evidence for involvement of a local inflammatory effect. *Atherosclerosis*. 1993; 103: 55-64.
36. Koch AE, Haines GK, Rizzo RJ, Radosevich A, Pope RM, Robinson PG, Pearce WH. Human abdominal aortic aneurysms. Immunophenotypic analysis suggesting an immune-mediated response. *Am J Pathol*. 1990; 137: 1199-1213).
37. Galkina E, Ley K. Immune and inflammatory mechanisms of atherosclerosis. *Annu Rev Immunol* 2009; 27: 165-97
38. Stary HC, Chandler AB, Glagov S, Guyton JR, Insull W Jr, Rosenfeld ME, Schaffer SA, Schwartz CJ, Wagner WD and Wissler RW. 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)
39. Virmani R, Kolodgie FD, Burke AP et al. Lessons from sudden coronary death: a comprehensive morphological classification scheme for atherosclerotic lesions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20: 1262-75.
40. Virmani R, Burke AP. Nonatherosclerotic diseases of the aorta and miscellaneous diseases of the main pulmonary arteries and large veins. In: Silver M.D., Gotlieb A.I., Schoen F.J., Churchill Livingstone; 2001, pag. 119-137.
41. Rojo-Leyva F, Ratliff NB, Cosgrove DM, Hoffman GS. Study of 52 patients with idiopathic aortitis from a cohort of 1204 surgical cases. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 901-7.
42. Homme JL, Aubry MC, Edwards WD, Bagniewski SM, Shane Pankratz V, Kral CA, et al. Surgical pathology of the ascending aorta: a clinicopathologic study of 513 cases. *Am J Surg Pathol* 2006;30:1159-1168.
43. Liang KP, Chowdhary VR, Michet CJ, Miller DV, Sundt TM, Connolly HM, Crowson CS, Matteson EL, Warrington KJ. Noninfectious ascending aortitis: a case series of 64 patients. *J Rheumatol*. 2009 Oct;36(10):2290-7. Epub 2009 Jul 31.
44. Walker DI, Bloor K, Williams G, Gillie I. Inflammatory aneurysms of the abdominal aorta. *Br J Surg*. 1972; 59: 609-14
45. Yoshida M, Mukohara N, Honda T, Ozaki N, Shida T. Inflammatory aneurysm of the ascending aorta: report of a case. *Surg Today*. 2007; 37: 794-7
46. Rasmussen TE, Hallett JW Jr. Inflammatory aortic aneurysms. A clinical review with perspectives in pathogenesis. *Ann Surg* 1997;225:155-64.
47. Meier P, Vogt B, Blanc E. Rethinking the triggering inflammatory processes of chronic periaortitis. *Nephron Exp Nephrol* 2007; 105: e17-e23
48. Vaglio A, Buzio C. Chronic periaortitis: a spectrum of diseases. *Curr Opin Rheumatol* 2005; 17: 34-40.
49. Gasparovic H, Nascimben L, Kindelberger DW, Byrne JG. Idiopathic inflammatory aneurysms of the ascending aorta. *Ann thorac Surg* 2005; 80: 1912-4.
50. Parums DV. The spectrum of chronic periaortitis. *Histopathology*. 1990; 16: 423-31
51. Diseases of the aorta. In: Sheppard MN, Davies MJ (eds). *Practical Cardiovascular Pathology*, ch 7, 171-190, Tenon & Poler Colour Scanning, London 1998
52. Mitchinson MJ. The pathology of idiopathic retroperitoneal fibrosis. *J Clin Pathol* 1970; 23: 681-9.
53. Vaglio A, Salvarani C, Buzio C. Retroperitoneal fibrosis. *Lancet* 2006; 367: 241-51
54. Haug ES, Skomsvoll JF, Jacobsen G, Halvorsen TB, Saether OD, Myhre HO. Inflammatory aortic aneurysm is associated with increased incidence of autoimmune disease. *J Vasc Surg* 2003; 38: 492-7

55. Vaglio A, Corradi D, Manenti L, Ferretti S, Garini G, Buzio C. Evidence of autoimmunity in chronic periaortitis: a prospective study. *Am J Med.* 2003; 114: 454-62
56. Meier P, Rotman S, Blanc E, Burnier M. Retroperitoneal fibrosis, a true inflammatory disease: new insights in an old entity; in Pitzer JA (eds.): *Progress in inflammation research.* New York, Nova Publishers, 2005, pp 3-45.
57. Guo DC, Papke CL, He R, Milewicz DM. Pathogenesis of thoracic and abdominal aortic aneurysms. *Ann N Y Acad Sci.* 2006; 1085: 339-52.
58. Thompson RW, Geraghty PJ, Lee GK. Abdominal aortic aneurysms: basic mechanisms and clinical implications. *Curr Probl Surg.* 2002;39:110-230.
59. Jean-Baptiste Michel. Acquired abdominal aortic aneurysm. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13 (suppl 4: 20-24)
60. Beckman EN. Plasma cell infiltrates in atherosclerotic abdominal aortic aneurysm. *Am J Clin Pathol.* 1986;85:21-24.
61. Lindholt JS, Shi GP. Chronic inflammation, immuneresponse and infection in abdominal aortic aneurysms. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2006; 31: 453-63.
62. Numano F. Vasa vasortis, vasculitis and atherosclerosis. *Int J Cardiol.* 2000;75(Suppl 1):S1-S8.
63. Herron GS, Unemori E, Wong M et al. Connective tissue proteinases and inhibitors in abdominal aortic aneurysms. Involvement of the vasa vasorum in the pathogenesis of aortic aneurysmus. *Artheroscler Thromb Vasc Biol.* 1991;11:1667-1677.
64. Michel JB, Thaunat O, Houard X, Meilhac O, Caliguiri G, Nicoletti A. Topological determinants and consequences of adventitial responses to arterial wall injury. *Arterioscler Thromb vasc biol.* 2007; 27: 1259-68.
65. Shimizu K, Mitchell RN, Libby P. Inflammation and cellular immune responses in abdominal aortic aneurysms. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006; 26: 987-994
66. Schonbeck U, Sukohova GK, Gerdes N, Libby P. T(H)2 predominant immune responses prevail in human abdominal aortic aneurysms. *Am J Pathol* 2002; 161: 499-506.
67. Hirose H, Tilson MD. Abdominal aortic aneurysm a san autoimmune disease. *Ann NY Acad Sci.* 2001;947:416-418.
68. He R, Guo DC, Estreta AL et al. Characterization of the inflammatory and apoptotic cells in the aortas of patients with ascending thoracic aortic aneurysms and dissections. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2006;131:671-678.
69. Tang PC, Yakimov AO, Teesdale MA et al. Transmural inflammation by interferon-gamma-producing T cells correlates with outward vascular remodelling and intimal expansion of ascending thoracic aneurysms. *FASEB J.* 2005;19: 1528-1530.
70. He R, Guo DC, Sun W et al. Charecterization of the inflammatory cells in ascending thoracic aortic aneurysms in patients with Marfan syndrome, familial thoracic aortic aneurysms and sporadic aneurysms. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2008 October;136(4):922-929.
71. Schulte S, Sukhova GK, Libby P. Genetically programmed biases in Th1 and Th2 immune responses modulate atherogenesis. *Am J Pathol.* 2008; 172: 1500-1508
72. Krebs P, Scandella E, Bolinger B, Engeler D, Miller S, Ludewig B. Chronic immune reactivity against persisting microbial antigen in the vasculature exacerbates atherosclerotic lesion formation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2007; 27: 2206-13)
73. Gregory AK, Yin NX, Capella J, Xia S, Newman KM, Tilson MD. Features of autoimmunity in the abdominal aortic aneurysm. *Arch Surg.* 1996; 131: 85-8, 53, 56
74. Moos MP, John N, Gräbner R, Nossmann S, Günther B, Vollandt R, Funk CD, Kaiser B, Habenicht AJ. The lamina adventitia is the major site of immune cell

- accumulation in standard chow-fed apolipoprotein E-deficient mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2005; 25: 2386-91
75. Freeman AF, Crawford SE, Cornwall ML, Garcia FL, Shulman ST, Rowley AH. Angiogenesis in fatal acute Kawasaki disease coronary artery and myocardium. *Pediatr Cardiol* 2005; 26: 578-84
76. Hotchi M. Pathological studies on Takayasu arteritis. *Heart Vessels Suppl.* 1992; 7: 11-7
77. Ma-Krupa W, Kwan M, Goronzy JJ, Weyand CM. Toll-like receptors in giant cell arteritis. *Clin Immunol* 2005; 115: 38-46
78. Thaunat O, Field AC, Dai J, Loudec L, Patey N, Bloch MF, Mandet C, Belair MF, Bruneval P, Meilhac O, Bellon B, Joly E, Michel JB, Nicoletti A. Lymphoid neogenesis in chronic rejection: evidence for a local humoral alloimmune response. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2005; 102: 14723-28
79. Thaunat O, Kerjaschki D, Nicoletti A. Is defective lymphatic drainage a trigger for lymphoid neogenesis?. *Trends Immunol* 2006; 27: 441-5
80. Baek HJ, Shin KC, Lee YJ, Kang SW, Lee EB, Song YW. Takayasu's arteritis concurrent with Marfan syndrome--a case report. *Angiology.* 2000; 51: 435-9.
81. Martinez-Taboada V, Brack A, Hunder GG, Goronzy JJ, Weyand CM. The inflammatory infiltrate in giant cell arteritis selects against B lymphocytes. *J Rheumatol* 1996; 23: 1011-4.
82. Brack A, Geisler A, Martinez-Taboada VM, Younge BR, Goronzy JJ, Weyand CM. Giant cell vasculitis is a T cell-dependent disease. *Mol Med* 1997; 3: 530-43
83. Weyand CM, Younge BR, Goronzy JJ. T cells in arteritis and atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol* 2008; 19: 469-77

AORTOPATIE DEGENERATIVE

DEFINIZIONE E NOMENCLATURA

Con questo termine definiamo un gruppo di patologie caratterizzate da lesioni degenerative a carico delle componenti cellulare ed extracellulare della tonaca media dell'aorta, che tipicamente non sono secondarie a patologia infiammatoria o ad aterosclerosi. La manifestazione clinica più caratteristica è rappresentata dagli aneurismi dell'aorta toracica (più frequenti nel tratto ascendente), con anulo-ectasia aortica e insufficienza valvolare, nonché dalla dissezione aortica.

Per decenni il concetto di patologia degenerativa si è identificato "tout court" con la cosiddetta "*medionecrosi aortica idiopatica (cistica)*", termine introdotto alla fine degli anni '20 e riportato spesso come sindrome di Gsell-Erdheim (1-3). Questo termine è stato ampiamente utilizzato, e continua ad esserlo tutt'ora, per definire il substrato istopatologico delle lesioni degenerative della tonaca media, per quanto negli anni ne sia stata più volte sottolineata la scarsa appropriatezza nel definire e richiamare le lesioni principali. È opinione di questo gruppo di esperti che sia giunto il tempo di sostituire questo termine, pur consacrato dall'uso, con la dizione di "*aortopatia degenerativa della tonaca media*", seguita dall'elenco dettagliato delle lesioni istopatologiche elementari che la costituiscono (vedi paragrafo "Quadro istopatologico")

QUADRO ISTOPATOLOGICO

Il quadro istopatologico si compone di lesioni elementari che interessano le diverse componenti strutturali della tonaca media (4-10).

- *Fibre elastiche*: diradamento e/o frammentazione e/o scomparsa delle fibre elastiche.
- *Fibre collagene*: aumento delle fibre collagene.
- *Cellule muscolari lisce*: riduzione o scomparsa. Una lesione particolare è la "*necrosi laminare acellulata*", caratterizzata da perdita a banda delle cellule muscolari lisce, con collasso delle fibre elastiche e collagene.
- *Matrice extracellulare non fibrillare (mucopolisaccaridica o glicosaminoglicanica)*. Accumulo di materiale mucoide all'interno di spazi pseudocistici di dimensioni variabili.

Alcuni Autori hanno suggerito la valutazione di parametri aggiuntivi:

- l'*apoptosi delle cellule muscolari lisce* (13-16)
- il *disarrangiamento spaziale ("disarray") delle lamelle elastiche* (17)
- l'*alterato orientamento delle cellule muscolari lisce* (17).

La valutazione di tali lesioni elementari richiede, oltre alla colorazione di routine con ematossilina-eosina, altre colorazioni isto-morfologiche per l'evidenziazione delle fibre collagene ed elastiche e dei mucopolisaccaridi, nonché prelievi multipli in sedi diverse, data la non uniforme distribuzione delle lesioni (11,12) (vedi la sezione "*Modalità di studio e refertazione dei campioni chirurgici*").

Altri Autori ritengono utile l'analisi morfometrica dello spessore della tonaca media e di parametri relativi alle fibre elastiche (ad esempio spessore, distanza *interlamellare*, *area percentuale di tessuto elastico* (18,19).

I componenti del gruppo di consenso ritengono che tali parametri possano rappresentare spunti di ricerca e discussione, ma che non siano attualmente indispensabili ai fini diagnostici e pertanto del referto istopatologico routinario.

GRADAZIONE DELLE ALTERAZIONI DEGENERATIVE

Nel tentativo di fornire una valutazione non solo qualitativa ma anche quantitativa delle alterazioni degenerative della tonaca media aortica, sono stati proposti diversi sistemi di "grading". Sebbene a tutt'oggi non sia riconosciuto alcun valore predittivo del sistema di "grading" dal punto di vista clinico e soprattutto prognostico, è opinione di questo gruppo di consenso che sia necessario sempre formulare una valutazione semiquantitativa delle lesioni istopatologiche elementari repertate, data l'ampia variabilità di spettro di lesioni, da minimo a grave danno distruttivo parietale.

I sistemi di "grading" più noti ed utilizzati sono quelli tradizionali di Schlatmann & Becker e di Larson & Edwards.

Il sistema di Schlatmann & Becker (7,8), riportato in Tabella 1, valuta in maniera semiquantitativa le 4 lesioni elementari degenerative (medionecrosi, fibrosi, formazioni pseudocistiche e frammentazione elastica) con un grading da 1 a 3. Nel caso delle prime tre variabili, si valuta l'estensione dell'interessamento della tonaca media pari a meno di 1/3, da 1/3 a 2/3 o >2/3 dello spessore; nel caso della quarta variabile (la frammentazione elastica), ci si riferisce invece al numero di foci di frammentazione elastica in un campo 200x (<5, 5-9 o ≥10, rispettivamente).

Il successivo sistema di Larson & Edwards (9) esprime un "grading" di degenerazione della media (includente danno elastico, perdita di cellule muscolari lisce e accumulo di sostanza basofila) in base alla percentuale di area della tonaca media coinvolta:

- grado 0 (0%)
- grado 1 (1-10%)
- grado 2 (11-25%)
- grado 3 (26-50%)
- grado 4 (51-100%)

Va comunque sottolineato come, nella routine istopatologica, vi siano più spesso pareti aortiche in cui possa essere prevalente l'alterazione di una variabile rispetto alle altre, e non siano quindi le quattro variabili necessariamente compromesse in maniera parallela.

Anche per questo motivo, il presente gruppo di consenso ritiene che, indipendentemente dal sistema di "grading" utilizzato, sia sempre opportuno riportare l'entità delle lesioni delle singole principali componenti strutturali della tonaca media (cellule muscolari lisce, fibre elastiche, fibre collagene, matrice extracellulare mucopolisaccaridica). Ciò anche al fine di raccogliere materiale sufficiente per addivenire ad una revisione del sistema di grading maggiormente utilizzato (Schlatmann & Becker), che appare opportuno in quanto la sua applicazione risulta spesso difficoltosa nell'attribuire lo stesso grado a lesioni spesso assai diverse della 4 componenti strutturali. Tale studio potrebbe anche risultare utile per un tentativo di correlazione fra pattern istopatologici ed eziopatogenesi.

EZIOPATOGENESI

In tempi recenti, con la scoperta del locus e quindi del primo gene malattia della fibrillina 1 nella sindrome di Marfan (20), il paradigma della patologia degenerativa della tonaca media aortica come malattia "idiopatica" è definitivamente cambiato.

Oggi infatti, da un punto di vista eziopatogenetico, la patologia degenerativa della tonaca media aortica deve essere distinta in 2 grandi categorie: l'aortopatia degenerativa sporadica e l'aortopatia degenerativa familiare, quest'ultima distinta ulteriormente in sindromica e non-sindromica (Tabella 2).

Le alterazioni istopatologiche di tipo degenerativo possono essere il risultato di:

1. un *normale processo di "aging"*, con danno e riparazione che si verificano fisiologicamente nell'aorta;
2. un *processo accelerato e precoce* in soggetti con alterate forze emodinamiche (es. ipertensione arteriosa, coartazione con danno eccessivo di parete) o in soggetti con malattie eredo-familiari sindromiche o non-sindromiche del tessuto connettivo (es. sindrome di Marfan). In quest'ultimo gruppo, si colloca anche la valvola aortica bicuspid, cardiopatia congenita che può presentarsi associata o meno a coartazione aortica, di cui si conosce ancora poco dal punto di vista genetico e per la quale solo raramente è stata riportata una eredo-familiarità. Tale condizione sembra accompagnarsi in un sottogruppo di soggetti a patologia degenerativa della tonaca media aortica a rischio di dilatazione e/o dissezione (13, 22-25).

Nelle diverse situazioni patologiche, primitive e secondarie, e nello stesso processo di aging, le differenze fra tali alterazioni istopatologiche sono di tipo quantitativo più che qualitativo. Gli effetti del danno parietale provocato dalle alterate forze emodinamiche possono sommarsi a quelli conseguenti ad un'eventuale patologia congenita (7, 8, 22, 23).

BIBLIOGRAFIA

1. Erdheim J. Medionecrosis aortae idiopathica (cystica). Arch. Pathol. Anat. Physiol. Klin. Med. 1929; 273, 454-479.
2. Erdheim J. Medionecrosis aortae idiopathica cystica. Arch. Pathol. Anat. Physiol. Klin. Med. 1930, 276: 187-229.
3. Gsell O. Wandnekrosen der Aorta als selbständige Erkrankung und ihre Beziehung zur Spontanruptur. Arch. Pathol. Anat. Physiol. Klin. Med. 1928, 270: 1-36.
4. Gore I, Seiwert VJ. Dissecting aneurysm of the aorta; pathological aspects; an analysis of eighty-five fatal cases. AMA Arch Pathol. 1952;53:121-41
5. Hirst AE, Gore I. Is cystic medionecrosis the cause of dissecting aortic aneurysm? Circulation 1976;53:915-916
6. Carlson RG, Lillehei CW, Edwards JE: Cystic medial necrosis of the ascending aorta in relation to age and hypertension. Am J Cardiol 1970;2.5:411-419
7. Schlatmann TJM, Becker AE: Histologic changes in the normal aging aorta. Am Cardiol 1977;39: 13-20
8. Schlatmann TJM, Becker AE: Pathogenesis of dissecting aneurysm of aorta. Comparative histopathologic study of significance of medial changes. Am Cardiol 1977;39: 21-26
9. Edwards JE: Manifestations of acquired and congenital diseases of the aorta. Curr Probl Cardiol 1979;3 (I): 1-5 1
10. Larson EW, Edwards WD. Risk factors for aortic dissection: a necropsy study of 161 cases. Am J Cardiol 1984;53:949-855
11. Agozzino L, Ferraraccio F, Esposito S, Trocciola A, Parente A, Della Corte A, De Feo M, Cotrufo M. Medial degeneration does not involve uniformly the whole ascending aorta: morphological, biochemical and clinical correlations. Eur J Cardiothorac Surg. 2002;21:675-82
12. Collins MJ, Dev V, Strauss BH, Fedak PW, Butany J. Variation in the histopathological features of patients with ascending aortic aneurysms: a study of 111 surgically excised cases. J Clin Pathol. 2008;61:519-23.
13. Bonderman D, Gharehbaghi-Schnell E, Wollenek G, Maurer G, Baumgartner H, Lang IM. Mechanisms underlying aortic dilatation in congenital aortic valve malformation. Circulation. 1999;99:2138-43

14. Ihling C, Szombathy T, Nampoothiri K, Haendeler J, Beyersdorf F, Uhl M, Zeiher AM, Schaefer HE. Cystic medial degeneration of the aorta is associated with p53 accumulation, Bax upregulation, apoptotic cell death, and cell proliferation. *Heart* 1999; 82:286-293
15. Nataatmadja M, West M, West J, Summers K, Walker P, Nagata M, Watanabe T. Abnormal extracellular matrix protein transport associated with increased apoptosis of vascular smooth muscle cells in marfan syndrome and bicuspid aortic valve thoracic aortic aneurysm. *Circulation*. 2003;108 Suppl 1:II329-34
16. Schmid FX, Bielenberg K, Schneider A, Haussler A, Keyser A, Birnbaum D. Ascending aortic aneurysm associated with bicuspid and tricuspid aortic valve: involvement and clinical relevance of smooth muscle cell apoptosis and expression of cell death-initiating proteins. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2003;23:537-43
17. de Sa M, Moshkovitz Y, Butany J, David TE. Histologic abnormalities of the ascending aorta and pulmonary trunk in patients with bicuspid aortic valve disease: clinical relevance to the Ross procedure. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1999;118:588-94.
18. Bauer M, Pasic M, Meyer R, Goetze N, Bauer U, Siniawski H, Hetzer R. Morphometric analysis of aortic media in patients with bicuspid and tricuspid aortic valve. *Ann Thorac Surg*. 2002;74:58-62
19. Parai JL, Masters RG, Walley VM, Stinson WA, Veinot JP. Aortic medial changes associated with bicuspid aortic valve: myth or reality? *Can J Cardiol* 1999;15:1233-1238
20. Dietz HC, Cutting GR, Pyeritz RE, Maslen CL, Sakai LY, Corson GM, Puffenberger EG, Hamosh A, Nanthakumar EJ, Curristin SM, et al. Marfan syndrome caused by a recurrent *de novo* missense mutation in the fibrillin gene. *Nature* 1991; 352, 337-339
22. El-Hamamsy I, Yacoub MH. Cellular and molecular mechanisms of thoracic aortic aneurysms. *Nat. Rev. Cardiol* 2009; 6:771-86
23. McKusick VA, Logue RB, Bahnson HT. Association of aortic valvular disease and cystic medial necrosis of the ascending aorta; report of four instances. *Circulation* 1957; 16: 188-194.
24. McKusick VA. Association of congenital bicuspid aortic valve and Erdheim's cystic medial necrosis. *Lancet* 1972;1:1026-1027
25. Fedak PW, Verma S, David TE, Leask RL, Weisel RD, Butany J. Clinical and pathophysiological implications of a bicuspid aortic valve. *Circulation* 2002;106:900-4.
26. Fedak PW, de Sa MP, Verma S, Nili N, Kazemian P, Butany J, Strauss BH, Weisel RD, David TE. Vascular matrix remodeling in patients with bicuspid aortic valve malformations: implications for aortic dilatation. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2003;126:797-806
27. Ikonomidis JS, Jones JA, Barbour JR, Stroud RE, Clark LL, Kaplan BS, Zeeshan A, Bavaria JE, Gorman JH 3rd, Spinale FG, Gorman RC. Expression of matrix metalloproteinases and endogenous inhibitors within ascending aortic aneurysms of patients with bicuspid or tricuspid aortic valves. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2007;133:1028-36
28. Jones JA, Stroud RE, Kaplan BS, Leone AM, Bavaria JE, Gorman JH 3rd, Gorman RC, Ikonomidis JS. Differential protein kinase C isoform abundance in ascending aortic aneurysms from patients with bicuspid versus tricuspid aortic valves. *Circulation*. 2007;116(11 Suppl):I144-9
29. Boyum J, Fellingner EK, Schmoker JD, Trombley L, McPartland K, Ittleman FP, Howard AB. Matrix metalloproteinase activity in thoracic aortic aneurysms

associated with bicuspid and tricuspid aortic valves. J Thorac Cardiovasc Surg
2004;127:686-91

Tabella 1. GRADING ISTOLOGICO DELLA PATOLOGIA DEGENERATIVA DELLA TONACA MEDIA (da Schlatmann TJM,Becker AE 1977).

ISTOLOGIA	GRADO 1	GRADO 2	GRADO 3
Medionecrosi = <i>perdita focale di nuclei delle cellule muscolari lisce della media</i>	Perdita focale in meno di 1/3 dello spessore della tonaca media	Perdita focale da 1/3 a 2/3 dello spessore della tonaca media	Perdita focale in più di 2/3 dello spessore della tonaca media
Fibrosi = <i>aumento del tessuto fibroso</i>	Fibrosi in meno di 1/3 dello spessore della tonaca media o accumuli focali sparsi	Fibrosi da 1/3 a 2/3 dello spessore della tonaca media con molteplici piccole aree di fibrosi	Fibrosi in più di 2/3 dello spessore della tonaca media con molteplici piccole aree di fibrosi
Formazioni pseudocistiche = <i>distruzione e perdita delle fibre elastiche con formazioni di strutture simil-cistiche, con o senza pool di glicoproteine</i>	Piccole "cisti" in meno di 1/3 dello spessore della tonaca media	"Cisti" di numero e dimensioni aumentati, da 1/3 a 2/3 dello spessore della tonaca media	Ampie ed estese "cisti" con frammentazione delle fibre elastiche
Frammentazione elastica = <i>Focale frammentazione delle lamelle elastiche della media</i>	<5 foci di frammentazione delle lamelle elastiche in 1 campo microscopico 200x	5-9 foci di frammentazione delle lamelle elastiche in 1 campo microscopico 200x	≥10 foci di frammentazione delle lamelle elastiche in 1 campo microscopico 200x

Tabella 2. ANEURISMI DELL’AORTA TORACICA (TAA) DEGENERATIVI SU BASE EREDO-FAMILIARE.

TAA classificazione	Cromosoma	Gene	Proteina	Localizzazione
Sindromici				
Marfan syndrome	15q21.1	<i>FBN1</i>	Fibrillin 1	ECM
Marfan-like syndrome	3p24-25	<i>TGFBR2</i>	TGF- β R2	Cell surface
Loeys–Dietz syndrome	3p24-25	<i>TGFBR2</i> ,	TGF- β R2	Cell surface
	9q33-34	<i>TGFBR1</i>	TGF- β R1	
Ehlers–Danlos syndrome	2q24.3-31	<i>COL3A1</i>	Type III collagen	ECM
BAV–TAA syndrome	9q34-35,	<i>NOTCH1</i>	Notch 1	Intracellular
	others	Unidentified	Unidentified	
Arterial tortuosity syndrome	20q13.1	<i>SLC2A10</i>	GLUT10	Intracellular
Turner syndrome	45,X0	Unidentified	Unidentified	Unidentified
Noonan syndrome	12q24.1	<i>PTPN11</i>	PTPN11 (SHP2)	
Intracellular			SOS1	
			GTPase K-Ras	
	2p21-22	<i>SOS1</i>	Unidentified	Cell membrane
	12p12.1	<i>KRAS</i>	Unidentified	Cell membrane
Polycystic kidney disease	16p13.3	<i>PKD1</i>	Polycystin 1	Cell membrane
	4q21-22	<i>PKD2</i>	Polycystin 2	
Non sindromici				
TAAD1	5q13-14	Unidentified	Unidentified	Unidentified
FAA1	11q23-24	Unidentified	Unidentified	Unidentified
TAAD2	3p24-25	<i>TGFBR2</i>	TGF- β R2	Cell surface
TAAD3	15q24-26	Unidentified	Unidentified	Unidentified
TAAD4	10q23-24	<i>ACTA2</i>	Smooth muscle actin	Intracellular
TAAD–patent ductus arteriosus	16p12-13	<i>MYH11</i>	β -MHC	Intracellular
TAAD5	9q33-34	<i>TGFBR1</i>	TGF- β R1	Cell surface

Abbreviazioni: β -MHC, β -myosin heavy chain; ECM, extracellular matrix; GLUT10, glucose transporter type 10; Notch 1, neurogenic locus Notch homolog protein 1; PTPN11, tyrosine-protein phosphatase non-receptor 11; SLC2A10, solute carrier family 2, facilitated glucose transporter member 10; SOS1, son of sevenless homolog 1; TAA, thoracic aortic aneurysm; TAAD, thoracic aortic aneurysms and dissections; TGF- β , transforming growth factor β ; TGF- β R, transforming growth factor β receptor (da El-Hamamsy I, Yacoub MH ref#22)

I TUMORI PRIMITIVI DELLE GRANDI ARTERIE

INTRODUZIONE E CRITERI CLASSIFICATIVI

Le neoplasie primitive dei grandi vasi possono essere classificate preliminarmente in base alla sede anatomica di insorgenza: vengono pertanto descritte neoplasie delle grandi vene, dell'arteria polmonare e dei suoi rami principali, e neoplasie dell'aorta.

La stragrande maggioranza di tali neoplasie è costituita da sarcomi che, nell'aorta e nell'arteria polmonare, derivano prevalentemente dalla tonaca intima; per le grandi vene, invece, l'istogenesi più accreditata è dalla muscolatura liscia della tonaca media (1).

La classificazione unanimemente condivisa dei sarcomi primitivi delle grandi arterie si basa sulla localizzazione della neoplasia nella parete vasale e sulla sua modalità di accrescimento (Fig. 1). Il pattern più frequente è quello *INTIMALE* (62.9%), in cui la crescita neoplastica è interamente o prevalentemente intraluminale; il secondo è quello *MURALE* (18.2%), in cui il tumore si fa strada nel contesto della parete senza aggettare nel lume; il terzo, il più raro, è misto *INTIMALE-MURALE* (10.6%) (2, 3). Le neoplasie che insorgono dall'avventizia non vengono classificate fra i tumori aortici ma sono ritenute di pertinenza dei tessuti molli (1).

TUMORI PRIMITIVI DELL'AORTA

I tumori primitivi dell'aorta (TPA) sono estremamente rari e rappresentano il gruppo meno frequente tra le neoplasie dei grandi vasi arteriosi e venosi (1), che per il 70% circa sono costituiti dalle neoplasie delle vene di grande calibro. La loro rarità è confermata dall'esiguo numero di casi complessivamente riportati in letteratura, circa 150 a partire dalla prima osservazione di Brodowski nel 1873 (4), e dal fatto che la maggior parte delle pubblicazioni è costituita da "case reports" con revisione della letteratura: (5, 6, 7, 8): le casistiche più cospicue annoverano infatti un massimo di 4-5 casi (9, 10). La modesta esperienza personale dei vari Autori ed il fatto che la metà delle osservazioni, tra cui la casistica dell'AFIP, è datata da quasi un ventennio e non è aggiornata sulle più recenti acquisizioni in tema di tumori dei tessuti molli rende ragione dei dati contrastanti riportati in letteratura su numerosi aspetti, fra cui il reale spettro fenotipico di tali neoplasie.

I TPA sono quasi sempre maligni e sono costituiti prevalentemente da sarcomi. In oltre la metà dei casi si presentano nel sesso maschile (63,7%) ed insorgono tra il V ed il VI decennio di vita (10). La sede anatomica più frequente è l'aorta toracica, seguita da quella addominale (10).

In letteratura vengono considerati di derivazione dall'aorta ascendente alcuni casi di teratomi intrapericardici (11) che, più opportunamente, andrebbero considerati di pertinenza pericardica, data la loro riconosciuta affinità istogenetica con i teratomi mediastinici delle cavità sierose pleurica e pericardica, di origine celomatica. Sono infine segnalati come tumori o pseudo-tumori aortici le escrescenze mesoteliali monocitiche già conosciute con l'acronimo MYCE (12) che occasionalmente sono state considerate di origine avventiziale aortica (13).

La tipizzazione istologica dei sarcomi aortici rappresenta un argomento controverso. Sono infatti neoplasie tipicamente pleomorfe ed, in passato, sono state classificate in modo eterogeneo sulla base dell'aspetto morfologico prevalente. La caratterizzazione immunoistochimica ha successivamente confutato molte di queste attribuzioni, dimostrando ad esempio la rarità della positività dei markers di derivazione endoteliale in sarcomi precedentemente classificati come angiosarcomi. Sta invece emergendo un nuovo concetto di *sarcoma intimale*, che fa riferimento sia alla sede prevalente di insorgenza e alla modalità di accrescimento endoluminale, sia ad una differenziazione miofibroblastica, confermata dalla positività per la vimentina e l'actina muscolare liscia (10, 14, 15). Tale evoluzione classificativa rende oggi difficile il confronto fra le casistiche

esistenti. Da ciò nasce la proposta del Gruppo di consenso di un *database* nazionale dei tumori delle grandi arterie, al fine di una revisione classificativa di tali neoplasie.

I TPA sembrano non avere o quasi **controparte benigna**. L'unico istotipo che può essere segnalato con sicurezza è il lipoma, di cui esistono pochi casi con localizzazione nell'avventizia, uno dei quali con sede nell'aorta ascendente (16).

Dal punto di vista clinico-prognostico i TPA, per il fatto di essere prevalentemente maligni ed endoluminali, sono associati ad una sopravvivenza media di 6 mesi dalla diagnosi (17).

I sintomi di esordio sono rappresentati, in ordine di frequenza, dal dolore (25% dei casi), l'embolismo, le occlusioni arteriose degli arti inferiori con claudicatio intermittens, l'ipertensione renovascolare (18), l'angina abdominis e/o l'infarto intestinale (7, 8). Le metastasi cutanee (19) possono talvolta costituire un sintomo precoce e prediligono generalmente le sedi sottodiaframmatiche, quali la regione lombare, gli arti inferiori ed il perineo. La diagnosi si avvale delle indagini di "imaging" quali l'ecografia, l'aortografia e il CT scan. La terapia prevede l'emolectomia, che consente anche una circostanziata diagnosi istopatologica, la sostituzione protesica del segmento vascolare interessato o la chirurgia palliativa con confezionamento di by-pass (20).

TUMORI PRIMITIVI DELL'ARTERIA POLMONARE

Anche i tumori primitivi dell'arteria polmonare (TPAP) sono altrettanto rari e quasi esclusivamente costituiti da sarcomi. Dalla prima descrizione di Mandelstamm (21), nel 1923, sono stati riportati in letteratura circa 200 casi. Come nell'aorta, le osservazioni dei differenti Autori consistono prevalentemente di "case reports" appartenenti a singole istituzioni; le più ampie revisioni riguardano un numero di casi variabile da 110 a 186 (22, 23, 24). Dal punto di vista epidemiologico i TPAP si osservano più frequentemente nel quinto decennio di età e prediligono il sesso femminile. La sede più frequente di localizzazione è rappresentata dal tronco dell'arteria polmonare (80% dei casi), dal quale la neoplasia può propagarsi ad entrambi i rami e, talvolta, estendersi per via retrograda alla valvola polmonare. In ordine di frequenza decrescente (25), altre sedi di contemporanea localizzazione sono costituite da: il ramo sinistro dell'arteria polmonare (58%), il ramo destro (57%), entrambi i rami (37%), la valvola polmonare (29%), il ventricolo destro (8%).

L'aspetto macroscopico tipico dei sarcomi dell'arteria polmonare è quello di un tromboembolo che invade "a stampo" il lume dell'arteria polmonare; usuale è l'aspetto di coagulo mucoide, di consistenza talora discreta. In oltre il 50% dei casi, i sarcomi luminali vengono diagnosticati come sarcomi intimali o sarcomi indifferenziati, caratterizzati da una differenziazione fibroblastica/miofibroblastica; nel 20% dei casi sono stati riportati casi di leiomiosarcomi; nel rimanente 30%, le neoplasie sono state classificate come condrosarcomi o osteosarcomi (7%), angiosarcomi (7%), rhabdomiosarcomi (6%), mesenchimomi maligni (6%), quando due ulteriori aspetti differenziativi si aggiungono alle cellule di natura fibroblastica), fibroistiocitomi maligni (3%), oggi meglio definiti come sarcomi pleomorfi indifferenziati e liposarcomi (1%) (1). I sarcomi murali sono molto meno frequenti e sono stati descritti come angiosarcomi e leiomiosarcomi (26).

Una caratteristica peculiare e frequentemente riportata dei sarcomi dell'arteria polmonare è quella di simulare un tromboembolismo polmonare (27), motivo per cui gran parte dei pazienti arriva al sospetto diagnostico di neoplasia intraluminale polmonare primitiva, dopo terapia prolungata per tromboembolia polmonare. Per tale ragione, e analogamente a quanto avviene in sede aortica, la diagnosi istologica viene posta dopo tromboendoarteriectomia o al tavolo anatomico.

I sarcomi, e soprattutto quelli intimali, diffondono in modo circonferenziale lungo la parete vasale, con una crescita spesso contenuta all'interno del vaso, anche se possono talora infiltrare la parete vasale ed invadere il parenchima polmonare, i bronchi ed i bronchioli.

I TPAP metastatizzano meno frequentemente a distanza rispetto alla controparte aortica: la sede più frequente delle metastasi è quella polmonare. Per infiltrazione diretta, possono inoltre coinvolgere la pleura, il cuore, il diaframma e, talora, il fegato.

Aperto è il dibattito sulle caratteristiche biologiche di tali neoplasie e contrastanti sono i dati riportati dalla letteratura sulla sopravvivenza media dopo la diagnosi: da alcuni è ritenuta, senza intervento chirurgico, più alta rispetto a quella delle neoplasie aortiche; da altri è valutata come molto breve, ben inferiore a due mesi (28,29).

Nell'arteria polmonare sono state descritte anche rare forme neoplastiche benigne, per lo più in età pediatrica (28).

ISTOTIPI

Cd. "Sarcoma intinale". Per quanto gli scarsi dati disponibili in letteratura siano ancora molto controversi, negli anni più recenti sono aumentati i casi di sarcomi delle grandi arterie classificati come "sarcomi intimali". Lo spettro istologico di tali neoplasie è estremamente variabile: vengono descritti pattern molto cellulari, altri ipocellulari e più mixoidi ed altri ancora variegati, iper-ipocellulari. In genere, si tratta di sarcomi scarsamente differenziati, costituiti da una proliferazione di cellule fusate e/o epitelioidi con numerose figure mitotiche e gradi variabili di atipia e necrosi. Sono inoltre presenti aree pleomorfe con cellule indifferenziate e multinucleate. Lo stroma è spesso mixoide, talora condroide o osseo; possono coesistere aree formate da collagene scarsamente cellularizzato, commisto a depositi di fibrina, con l'aspetto di un trombo in organizzazione. L'istogenesi della neoplasia è ancora molto controversa. Il suo aspetto istologico eterogeneo riflette verosimilmente la pluripotenzialità della cellula mesenchimale da cui origina: in particolare, vivace è il dibattito sulla differenziazione miofibroblastica o endoteliale del sarcoma (2). Nell'aorta, la tendenza prevalente è quella di classificare queste neoplasie come forme "solide" di angiosarcoma, anche se la differenziazione endoteliale viene riportata solo in un terzo dei casi; nell'arteria polmonare, dove vengono quasi sempre descritte forme poco differenziate, costituite da cellule fusate in contesto mixoide, è stata avanzata l'affascinante ipotesi che tali neoplasie originino da cellule staminali residue della regione del bulbus cordis, la struttura embriologica che dà origine all'arteria polmonare. I pochi studi immunohistochimici disponibili (26, 30,31) descrivono in tutti i casi una positività per la vimentina, associata a frequente positività per l'actina muscolare liscia e negatività per la desmina, il fattore VIII, le molecole CD31 e CD34/QBend e la proteina S-100: tali dati deporrebbero per una derivazione da cellule intimali con differenziazione miofibroblastica (1).

Leiomioma. Deriva dalle cellule muscolari lisce della tonaca media ed è costituito da una proliferazione di cellule fusate, organizzate in fascetti intersecantisi. Occasionalmente, possono essere presenti aree mixoidi e foci di cellule epitelioidi. Le colorazioni immunohistochimiche risultano positive per l'actina muscolare specifica (10, 32) e per la desmina (nel 50% circa dei casi). Rare le metastasi a distanza.

Sarcoma pleomorfo indifferenziato (SPI), già definito istiocitoma fibroso maligno (9; 18). È una neoplasia ad istogenesi complessa, che verosimilmente deriva da elementi mesenchimali indifferenziati ubiquitariamente diffusi nella parete vasale. La caratteristica principale di questa neoplasia è la sua variabilità morfologica, anche se nella maggioranza dei casi, prevale una proliferazione di cellule fusate, orientate in modo disordinato in uno stroma collagene, ed una significativa quantità di elementi multinucleati simil-osteoclastici. Tipica la presenza di figure mitotiche e di aree di necrosi. Il pattern storiforme può mancare, per quanto venga frequentemente descritto. Sono riportate anche le varianti mixoide e fibromixoide.

Angiosarcoma. E' un tumore dei tessuti molli che origina dalle cellule endoteliali. L'aspetto istologico più comune è costituito da una proliferazione di spazi vascolari, anastomizzati tra di loro e rivestiti da endoteli atipici; altre volte, si osservano fenotipi morfologici formati da cellule fusate con scarsi canali vascolari (33,34). Nell'aorta, tuttavia, sono frequenti le forme "epitelioidi" o scarsamente differenziate, caratterizzate da una proliferazione solida, con scarse strutture vascolari.

Il fatto che angiosarcomi siano stati descritti in distretti irradiati o contigui a protesi vascolari in dacron o a fistole vascolari chirurgiche, è stato spiegato con una probabile suscettibilità degli endoteli agli stimoli fisici e meccanici (14). Il pannello immunoistochimico include gli anticorpi CD31 (ritenuto attualmente il più specifico), CD34, UEA I ed il fattore VIII (36). Le principali diagnosi differenziali da prendere in considerazione, sotto il profilo morfologico, nelle forme indifferenziate con cellule fusate sono il fibrosarcoma e il sarcoma di Kaposi; nell'eventualità di fenotipi indifferenziati con relativa abbondanza di cellule chiare, va esclusa la possibilità di una metastasi da carcinoma renale.

Fibrosarcoma. E' poco frequente nelle grandi arterie e deriva verosimilmente dalla tonaca media o dall'avventizia. E' costituito da una proliferazione di cellule fusate, positive per la vimentina, che si accresce infiltrando la parete vasale (7).

Emangioendotelioma epitelioidi. E' un tumore vascolare a grado basso o intermedio di malignità, con caratteristiche istologiche peculiari. E' costituito da cellule endoteliali epitelioidi, caratterizzate da vacuoli citoplasmatici, organizzate in tralci o cordoni ed immerse in una matrice mixo-jalina o condromixoide. Usualmente, le atipie cellulari sono modeste: quando si osservano aree pleomorfe, bisogna pensare ad un'evoluzione angiosarcomatosa.

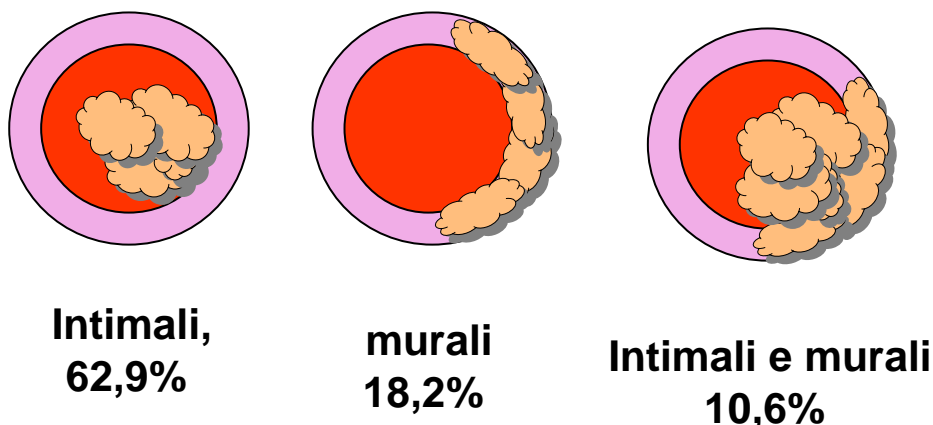
BIBLIOGRAFIA

1. Burke A, Virmani R. Sarcomas of the great vessels: a clinicopathologic study. *Cancer* 1993; 71: 1761-1773.
2. Brocheriou I, Quillard A, Gatecel C, Wassef M. An unusual primary vascular tumor: intimal sarcoma of the pulmonary artery. *Ann Pathol* 2000; 20: 69-72.
3. Salm R. Primary fibrosarcoma of aorta. *Cancer* 1972; 29: 73-83.
4. Brodowsky W. Primares sarkom der aorta thoracica T.mit verbreitung des neugebildes in der unteren koper helfte. *Iber Leist Fortschr Ges Med* 1873; 8: 243-246.
5. Das AK, Kumar J, Reddy KS, Suvanjjindar P, Fulmer A, Siquiera C, Floten HS, Starr A. Primary tumors of the aorta; *Ann Thorac Surg*, 1996, 62: 1526-28.
6. Seelig MH, Klingler PJ, Oldenburg WA, Blackshear JL.. Angiosarcoma of the aorta: Report of a case and review of the literature. *J Vasc Surg* 1998; 28: 732-7.
7. Kwon TW, Kim DK, Kim GE, Sung KB, Ro JY. Sarcoma of the Abdominal Aorta Involving Marginal Arteries of the Small Intestine: A Case Report. *Ann Vasc Surg* 2003; 19: 719-723.
8. Becquemin JP, Lebbe CC, Saada F, Avril MF. Sarcoma of the aorta: report of a case and review of the literature. *Annals Vasc Surg* 1988, 2: 225-30.
9. Bonhner H, Luther B, Braunstein S, Beer S, Sandmann W. Primary malignant tumors of the aorta: Clinical presentation, treatment, and course of different entities. *J Vasc Surg* 2003; 38: 1430-3.
10. Chiche L, Mongre'dien B, Brocheriou I, and Kieffer E. Primary Tumors of the Thoracoabdominal Aorta: Surgical Treatment of 5 Patients and Review of the Literature. *Ann Vasc Surg* 2003; 17: 354-364.

11. Chataigner, Olivier; Mussot, Sacha; Fadel, Elie; Dartevelle, Philippe G. Two cases of intra-pericardial tumors arising from the ascending aorta in adults. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, Vol: 32, Issue: 1, July, 2007 pp. 174-175.
12. Luthringer DJ, Virmani R, Weiss SW, Rosai J. A distinctive cardiovascular lesion resembling histiocytoid (epithelioid) hemangioma. *Am J Surg Pathol* 1990; 14: 993-1000.
13. Melato M, Costantinides F, Pandullo C, Rizzardi C, Masson's pseudoangiosarcoma, alias intravascular papillary endothelial hyperplasia, in dissecting aortic aneurysm caused by cystic medionecrosis. *Cardiovasc Pathol* 2001;10: 247-249.
14. Sebenik M, Ricci A, DiPasquale B, Mody K, Pytel P, Ja Jee K, Knuutila S. Undifferentiated Intimal Sarcoma of Large Systemic Blood Vessels: report of 14 cases with immunohistochemical profile and review of the literature. *Am J Surg Pathol* 2005; 29: 1184–1193.
15. Fletcher CDM, Unn KK, Mertens F. WHO classification of tumors: pathology and genetics of tumours of soft tissue and bone. IARC Press: Lyon , France; 2002.
16. Davierwala P, David T, Butany J. A Large Lipoma of the Ascending Aorta. *Ann Thorac Surg* 2004; 77: 1079–80.
17. Akiyama K, Nakata K, Negishi N, Henmi A. Intimal sarcoma of the thoracic aorta; clinical-course and autopsy finding. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*. 2005; 11:135-8.
18. Fonseca JL, Fernandez-Valderramal, Gesto R et al. Malignant fibrous hystiocitoma, of the aorta complicated by anuria. *Ann Vasc Surg*, 1992; 6: 164-167.
19. Rudd R, Fair KP, Patterson J W. Aortic angiosarcoma presenting with cutaneous metastasis: case report and review of the literature. *J Am Acad Dermatol* 2000; 43: 930-3.
20. Franke S, Thalheimer A Fein M, Geissinger E. Intimal angiosarcoma of the aorta: Report of a case and review of the literature. *J Vasc Surg* 2004; 40: 548-53.
21. Mandelstamm M, Uber primare Neubildungen des Herzen, *Virchows Arch. A* 1923; 245: 43–54.
22. Hoffmeier, M. Semik, E.M. Fallenberg , H.H. Scheld, Leiomyosarcoma of the pulmonary artery – a diagnostic chameleon, *Eur J Cardiothorac Surg* 2001; 20: 1049–1051.
23. Nonomura A, Kurumaya H, Kono N, et al. Primary pulmonary artery sarcoma. Report of two autopsy cases studied by immunohistochemistry and electron microscopy, and review of 110 cases reported in the literature. *Acta Pathol Jpn* 1988; 38: 883- 96.
24. Miura S, Meirmanova S, Nakashima M, Hayashic T, Abec K, Tamaruc N, Miyaharad Y, Sekinea I. Intimal sarcoma of the pulmonary artery: Report of an autopsy case. *Pathol Res Pract* 2005; 201: 469–474.
25. Fraire AE and Dail DH. Mesenchymal tumors, Part II: Tumors of hamartomatous, lipomatous, neural and vascular origin. In: Dail and Hammar's Pulmonary Pathology, Vol. II, Neoplastic Lung Disease. Tomashefsky JF Jr, Cagle FT, Farver CF, Fraire AE eds. Springer Science - Business Media, LLC, third edition 2008; Ch. 40, 462-499.
26. Burke AP and Virmani R. *Cancer* 1993; 71: 1761-73.
27. Dornas AP, Campos FT, Rezende CJ, Ribeiro CA, Amaral NF, Corrêa Rde A. Intimal sarcoma of the pulmonary artery: a differential diagnosis of chronic pulmonary thromboembolism. *J Bras Pneumol*. 2009; 35: 814-8.
28. Cox J.E., Chiles C., Aquino S.L., Savage P, Oaks, Pulmonary artery sarcomas: a review of clinical and radiologic features, *J Comput Assist Tomogr* 1997; 21:750–755.

29. Walles T, Macchiarini P. Clinical-pathologic conference in general thoracic surgery: Pulmonary artery fibrohistiocytic tumor in a child. *J Thorac Cardiovas Surg* 2004; 128: 319-322.
30. McGlennen RC, Manivel JC, Stanley SJ, Slater DL, Wick MR, Dehner LP. Pulmonary artery trunk sarcoma: a clinicopathologic, ultrastructural, and immunohistochemical study of four cases. *Mod Pathol* 1989; 2: 486-94.
31. Ramos SG, Salvattia LGC, Cipriano FG, Roriz-Filho JS, Matosc FD, Rossia MA. Pulmonary artery sarcoma and chronic thromboembolism. *Pathol Res Pract* 2008; 204: 139-141.
32. Malone R, Kerr K, Kavanah M, Menzoian J. Primary leiomyosarcoma of the abdominal aorta. *J Vasc Surg* 1996; 24: 487-93.
33. Astudillo L, Cron C., Gomez-Bouchetc A, Coureta B, Arlet-Suaua E. Cas clinique Angiosarcome épithélioïde de l'aorte Angiosarcoma of the aorta. *La Revue de médecine interne* 2007; 28: 718-720.
34. Karamlou T, K. Li M, Kent Williamson W., Heller L, Wiest JW. Angiosarcoma of the Thoracoabdominal Aorta presenting with Systemic Hypertension, Anemia, and Visceral Ischemia. *Ann Vasc Surg* 2008; 22: 459-464.
35. Defawe O. D., Thiry A., Lapiere C. M., Limet R., Sakalihan N. Primary sarcoma of an abdominal aortic aneurysm. *Abdom Imaging* 2006; 31: 117-119.
36. Brylka D, Demos TC., Pierce K. Primary angiosarcoma of the abdominal aorta: a case report and literature review (aortic angiosarcoma). *Abdom Imaging* 2009; 34: 239-242

Fig.1: modalità di presentazione e relative percentuali dei sarcomi primitivi delle grandi arterie



MODALITA' DI STUDIO E REFERTAZIONE DEI CAMPIONI CHIRURGICI

Alla luce di quanto finora esposto in questo Documento, appare evidente l'importanza della formulazione di un protocollo standardizzato per lo studio della patologia aortica, che includa la descrizione macroscopica, la modalità di campionamento della parete del vaso, l'allestimento tecnico, l'indicazione delle colorazioni di base necessarie, la metodologia dello studio istopatologico e lo schema di refertazione.

Va inoltre ribadita l'importanza del corretto invio dei campioni chirurgici, che devono essere accompagnati da un modulo di richiesta debitamente compilato.

I protocolli che proponiamo hanno lo scopo in primis di rispondere alle esigenze diagnostiche: abbiamo però deciso di segnalare sotto la dizione "a scopo di studio" anche alcune indagini o la rilevazione di alcuni parametri non necessari attualmente ai fini strettamente diagnostici, ma finalizzati a raccogliere informazioni aggiuntive su casistiche numericamente consistenti ed a porre le basi per l'identificazione di parametri morfologici basati sull'evidenza, utilizzabili in futuro a fini terapeutici o di stratificazione prognostica.

INVIO DEI CAMPIONI

I campioni di parete aortica devono giungere al laboratorio di Anatomia Patologica immersi in formalina tamponata al 10%, identificati per sede ed orientati, accompagnati da un modulo di richiesta.

E' auspicabile che il modulo di accompagnamento contenga tutti i dati anamnestici e clinico-strumentali necessari non solo al corretto inquadramento della patologia, ma anche per poter correlare i reperti istopatologici con i dati forniti dalle tecniche diagnostiche per immagine (ecocardiografia, angio TC con e senza mezzo di contrasto ed RMN) e porre le basi per la diagnosi accurata delle patologie aortiche (1).

ESAME MACROSCOPICO E CAMPIONAMENTO

La descrizione macroscopica dei campioni chirurgici deve includere le seguenti misurazioni: la lunghezza lungo l'asse longitudinale del vaso, il diametro e lo spessore. Va segnalato se le misurazioni vengono effettuate dopo fissazione in formalina: infatti, per quanto si possa utilizzare l'accorgimento di effettuarle quanto prima possibile per evitare gli effetti retraenti della formalina, le misurazioni risultano comunque più approssimative di quelle rilevate strumentalmente con l'ecocardiografia, la TAC e la RNM, soprattutto in ragione del fatto che il campione isolato non mantiene più le caratteristiche proprie del contesto fisio-patologico dinamico originale. Talvolta può essere utile anche l'esame in transilluminazione (2).

I prelievi vanno eseguiti perpendicolarmente all'asse longitudinale aortico, alla distanza di 1 cm circa l'uno dall'altro (2,3). Nel caso di un aspetto macroscopico suggestivo di patologia infiammatoria (intima inspessita e biancastra, aumento dello spessore parietale) è opportuno effettuare un campionamento più ampio.

ALLESTIMENTO DELLE SEZIONI E COLORAZIONI

Dopo la processazione e l'inclusione in paraffina secondo le tecniche di routine, per ciascun prelievo vanno allestiti preparati con sezioni dello spessore di 2-5 µm.

E' essenziale che la colorazione standard con ematossilina-eosina venga affiancata di routine con le colorazioni isto-morfologiche necessarie per la valutazione delle singole componenti strutturali della parete aortica (fibre elastiche e collagene, mucopolisaccaridi della matrice extracellulare e cellule muscolari lisce).

Le colorazioni indispensabili e più utilizzate, in quanto in genere regolarmente disponibili in ogni Laboratorio di anatomia-patologica, sono:

- Colorazione Tricromica di Masson o di Mallory per il tessuto collagene e le cellule muscolari lisce
- Colorazione Weigert fibre elastiche-Van Gieson per le fibre elastiche
- Colorazione Alcian per i mucopolisaccaridi (utile nei soli casi in cui l'ematossilina-eosina non è dirimente).

La colorazione Alcian-Weigert può essere utile per la valutazione contemporanea delle alterazioni delle fibre elastiche e dei mucopolisaccaridi (2,3).

Ottima la colorazione Pentacromica di Movat, che consente di valutare consensualmente le alterazioni delle fibre elastiche, collagene e l'accumulo di materiale mucoide. Poiché questa colorazione non è disponibile in tutti i laboratori può essere sostituita egregiamente dalle altre su elencate.

Per quanto opzionale, l'indagine immunohistochimica con anticorpi anti actina-muscolo liscio può essere utile, in casi selezionati, per una più puntuale valutazione delle alterazioni delle cellule muscolari lisce (3,4).

Si segnala inoltre che tali colorazioni isto-morfologiche sono utili anche per lo studio delle eventuali alterazioni dei vasa vasorum.

ESAME ISTOLOGICO

L'esame istologico deve mirare a:

- inquadrare in primis la diagnosi in uno dei grandi capitoli delle aortopatie degenerative, aterosclerotica, aortitica e, per quanto rara, della patologia neoplastica;
- valutare dettagliatamente le alterazioni di tutte le componenti strutturali della parete aortica;
- effettuare, dove necessario e previsto, un grading di tali lesioni (5,6).

Il raggiungimento di tali obiettivi viene in genere conseguito senza particolari difficoltà con le colorazioni di base su indicate.

Dopo il primo inquadramento diagnostico, si passa all'applicazione di protocolli più specifici a seconda della patologia in esame.

In tali protocolli sono incluse tutte le indicazioni utili e talora necessarie per poter specificare la diagnosi in modo più circostanziato; abbiamo aggiunto anche alcune indicazioni mirate a raccogliere informazioni aggiuntive al momento attuale di esclusiva rilevanza conoscitiva.

Aortopatie infiammatorie

- in presenza di un quadro istologico suggestivo di aortite a cellule giganti non corredato dalla presenza di tali elementi cellulari o di quadro aterosclerotico con marcata componente infiammatoria parietale, è necessario ricercare ulteriormente tali elementi cellulari effettuando sezioni multiple;
- caratterizzazione immunohistochimica degli infiltrati infiammatori con i seguenti anticorpi: CD45RO (UCHL1), CD20, CD3, CD68/PGM1, IgG4. In caso di rilevante componente linfocitaria CD3+, può essere utile caratterizzare le sottopopolazione CD4 e CD8.

Tali indagini possono:

- aiutare ad evidenziare le cellule giganti nelle aortiti a cellule giganti, quando non particolarmente numerose o evidenti all'esame istologico;
- consentire più agevolmente la quantificazione dell'entità della flogosi, quando non particolarmente marcata;
- orientare verso una forma sistemica autoimmune correlata alle immunoglobuline IgG4;

- consentire di raccogliere dati **a scopo di studio** sulla composizione dell'infiltrato infiammatorio.
- colorazioni per identificare eventuali agenti infettivi (molto rari nell'eziologia di queste forme), sulla base di un quadro istologico già fortemente indicativo: PAS ed impregnazione argentea per i miceti, Giemsa per i protozoi, Gram per i batteri, Ziehl Nielsen per i micobatteri ed i bacilli alcool-acido resistenti (7,8).

Aortopatie degenerative

Per poter identificare tutti i parametri utili per la diagnosi e la gradazione di tali patologie sono sufficienti le colorazioni indicate nel protocollo di base.

Trattandosi però di una patologia particolarmente frequente, soprattutto nell'aorta toracica, riteniamo utile segnalare alcune indagini di approfondimento, praticate in alcuni centri specializzati nella patologia aortica ad esclusivo scopo di studio:

- studio dell'apoptosi delle cellule muscolari lisce: Bcl-2, CD95 (con colorazione PAP secondo Sternberger), studio dei geni dell'apoptosi (bak, bax, bcl-2) (9,10);
- indagini immunohistochimiche per le metalloproteinasi MMP1, MMP2, MMP3 ed MMP9.

Nei casi sospetti su base clinica per patologie genetiche, è utile disporre di un prelievo di sangue per l'analisi genetica: studio del gene FBN1 (S. Marfan), di TGF β 1-R2 (Loeys Dietz, TAD), di ACTA2 e MYH11 (patologie aneurismatiche familiari o ereditarie) (11,12);

- analisi morfometriche (3,13).

Neoplasie:

- lo studio immunohistochimico dettagliato è indispensabile per la definizione dell'istotipo (vedi capitolo dedicato)

Lo **STUDIO ULTRASTRUTTURALE** e **L'ANALISI PROTEOMICA** mediante spettrofotometria bidimensionale e di massa non sono assolutamente richiesti sotto il profilo diagnostico, ma esclusivamente a scopo di ricerca (14,15,16).

BIBLIOGRAFIA

1. Roman MJ, Devereux RB Kramer-Fox R, O'Laughlin J Two dimensional echocardiographic aortic root dimension in normal children and adults Am J Cardiol 1989, 44: 507-512.
2. Agozzino L, Ferraraccio F, Esposito S, Trocciola A, Parente A, Della Corte A, De Feo M, Cotrufo M. Medial degeneration does not involve uniformly the whole ascending aorta: morphological, biochemical and clinical correlations. Eur J Cardiothorac Surg 2002; 21: 675-82.
3. Agozzino L, De Vivo F, Falco A, de Luca Tuppiti Schinosa L, Cotrufo M. Non inflammatory aortic root disease and floppy aortic valve as cause of aortic regurgitation: a clinico-morphologic study. Int J Cardiol 1994; 45: 129-134.
4. Lopez-Candales A, Holmes DR, Liao S, Scott MJ, Wickline SA, Thompson RW. Decreased vascular smooth muscle density in medial degeneration of human abdominal aortic aneurysm Am J Pathol 1997; 150: 993-1007.
5. Schlatmann TJM, Becker AE: Histologic changes in the normal aging aorta. Am Cardiol 1977; 39: 13-20.
6. Schlatmann TJM, Becker AE: Pathogenesis of dissecting aneurysm of aorta. Comparative histopathologic study of significance of medial changes. Am Cardiol 1977; 39: 21-26.
7. Foote Eea, Poster RG, Greenfield RA, Bronze MS. Infectious aortitis . Curr Treat

- Opt in Cardiovasc Med 2005; 7: 89-97.
8. Lopes RJ, Almeida J, Dias PJ, Pinho P, Maciel MJ. Infectious thoracic aortitis a literature review. Clin Cardiol 2009; 32: 488-490.
 9. Bonderman D, Gharehbaghi-Schnell E, Wollenek G, Maurer G, Baumgartner H, Lang IM. Mechanisms underlying aortic dilatation in congenital aortic valve malformation. Circulation. 1999; 99: 2138-43.
 10. Ihling C, Szombathy T, Namphoothiri K, Haendeler J, Beyersdorf F, Uhl M, Zeiher AM, Schaefer HE. Cystic medial degeneration of the aorta in association with p53 accumulation, Bax upregulation, apoptotic cell death, and cell proliferation. Heart 1999; 82: 286-293.
 11. Disabella E, Grasso M, Marziliano N, Ansaldi S, Lucchelli C, Porcu E, Tagliani M, Pilotto A, Diegoli M, Lanzarini L, Malattia C, Pelliccia A, Ficcadenti A, Gabrielli O, Arbustini E. Two novel and one known mutation of the TGFBR2 gene in Marfan syndrome not associated with FBN1 gene defects. Eur J Hum Genet 2006; 14: 34-8.
 12. Dietz, H. C. *et al.* Marfan syndrome caused by a recurrent *de novo* missense mutation in the fibrillin gene. Nature 1991; 352, 337–339.
 13. Bauer M, Pasic M, Meyer R, Goetze N, Bauer U, Siniawski H, Hetzer R. Morphometric analysis of aortic media in patients with bicuspid and tricuspid aortic valve. Ann Thorac Surg 2002; 74: 58-62.
 14. Ferraraccio F., Esposito S., Santè P., Cerasuolo F., Agozzino M., Agozzino M., Cotrufo M., and Agozzino L. Scanning electron microscopy of aortic medial changes in aortic ascending dilatation. Ultrastructural Pathology 2004, 28: 137-140.
 15. Della Corte A, De Santo L.S. Montagnani S: *et al.* Spatial pattern of protein matrix expression in dilated ascending aorta with aortic regurgitation, congenital bicuspid aortic valve, Marfan's syndrome. J Heart Valve Dis 2006; 15: 20-7.
 16. Farina A., Chambery A. Esposito S., Agozzino L., Cotrufo M., Della Corte A., Parente A. Proteomic profiling of medial degeneration in human ascending aorta Clin Biochem 2010; 43: 387-396.