

Articoli/Articles

ATEROSCLEROSI: IERI, OGGI, DOMANI

DONATELLA LIPPI, MARIO MILCO D'ELIOS e GIANFRANCO GENSINI  
Facoltà di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Firenze, I

SUMMARY

*ATHEROSCLEROSIS, AN HISTORICAL APPROACH*

*The history of atherosclerosis represents a very interesting and intriguing charter of the history of medicine. Atherosclerosis was present even in the old age, as demonstrated by paleopathological studies. Starting from these observations, recent evidences highlighted the crucial role of inflammation in the genesis of atherosclerosis.*

*Paleopatologia*

Agli inizi del Novecento, Sir Marc Armand Ruffer descrisse, per la prima volta, l'aspetto fibroso dei grossi vasi di alcune mummie egiziane, ma, non essendo disponibili tecniche molto sviluppate di indagine, gli esami radiografici condotti su questi esemplari misero in luce una opacizzazione delle arterie, che venne imputata, inizialmente, alla presunta iniezione di sostanze conservative, durante il processo della mummificazione<sup>1</sup>.

In realtà, utilizzando la tecnica della reidratazione dei tessuti, tramite immersione di alcuni frammenti in una soluzione di acqua, alcol e carbonato di sodio, si rese possibile uno studio dettagliato a livello microscopico, confermando la presenza di lesioni degenerative delle arterie di notevole gravità:

I reperti paleopatologici, provenienti dall'antico Egitto, ma anche dall'Alaska e dal Perù, infatti, hanno mostrato varianti vascolari inte-

*Key words:* Atherosclerosis – Inflammation – T cells – Infection – Autoimmunity - History

ressanti: calcificazione della media, alterazioni ateromatose e arteriosclerosi, unitamente ad alterazioni a livello renale, che potrebbero confermare la presenza di patologie legate anche a fenomeni ipertensivi, come nel caso dei faraoni Ramses II e Merneptah (XIX dinastia, XIII sec. a.C. circa): nel caso della regina Tuye, erano presenti segni istologici di arteriosclerosi e fibrosi miocardica<sup>2</sup>.

Il caso dell'antico Egitto è stato oggetto di studio anche in tempi molto recenti, prendendo lo spunto da una pubblicazione, che risale ai primi del Novecento: nel 1914, infatti, von Bissing pubblicava i rilievi della tomba di Sesi, a Sakkara, databili alla VI dinastia, e intitolava uno di essi "Ploetzlicher Tod", morte improvvisa, in quanto la scena era centrata sulla immagine del nobile Sesi nel momento della morte, che avviene davanti ad alcune persone, in modo assolutamente inaspettato.

Von Bissing sottolineava l'attenzione puntuale verso alcuni dettagli della scena: Sesi è disteso a terra, mentre un personaggio maschile lo afferra per il braccio sinistro e un altro gli tiene sollevati capo e collo.

La moglie di Sesi, caduta a terra, è soccorsa da alcune donne.

Anche se rimane aperta la questione relativa alla causa che può aver generato questo decesso, il carattere improvviso della morte ha fatto pensare a un episodio di occlusione coronaria da aterosclerosi<sup>3</sup>.

Per quanto nei papiri non sia documentata, la ricerca paleopatologica ha messo in luce lesioni cardiache di varia natura e molte varianti di arteriosclerosi, tanto da far sostenere che la patologia arteriosclerotica abbia origini molto antiche.

### *Ossificazione e arteriosclerosi*

Lo studio di una malattia non può essere basato soltanto sul suo rilevamento nei resti umani del passato, ma implica necessariamente la sua descrizione e il suo riconoscimento come alterazione patologica.

Ancora nel 1895, infatti, Clifford Albutt ribadiva che "*Arteriosclerosis is not a clinical but a pathological name*", trasferendo definitivamente l'osservazione dell'indurimento delle arterie

dal piano della fisiologia legata all'invecchiamento a quello della patologia.

Solo alcune manifestazioni patologiche legate alla arteriosclerosi, infatti, erano note da tempo: per quanto la apoplessia, l'infarto e la cancrena degli arti inferiori fossero già presenti negli scritti ippocratici, il loro rapporto con la malattia arteriosclerotica si configura come una conquista del XIX secolo.

È con lo sviluppo dell'anatomia patologica, a partire dal Rinascimento, che l'arteriosclerosi viene descritta in modo più preciso: Leonardo da Vinci osservava, infatti, le arterie "*fressuose over serpeggianti*", mentre Falloppio utilizzava il termine "*ossificatio*" in riferimento all'aorta, già nel 1575.

Nel corso del XVI secolo, sono numerose le attestazioni di "ossificazione" delle arterie e la riflessione dei medici si concentra sulle manifestazioni legate alla morte improvvisa, riferite a generiche patologie cardiache<sup>4</sup>.

"*De arteria coronaria instar ossis indurata observatio*": è in questa comunicazione di Albrecht von Haller, che risale al 1757, che molto verosimilmente è stato utilizzato per la prima volta, invece, il termine "ateroma", nel significato di "deposito lipidico arterioso", per quanto, anche negli Autori classici sia possibile reperire questa espressione, ma con accezioni diverse, accomunate dalla presenza di "sostanza grassa".

È in questo periodo, inoltre, che viene messa in crisi l'interpretazione dell'indurimento delle arterie come "ossificazione", mentre l'anatomia patologica apre la strada a ipotesi patogenetiche diverse, sostenute dall'osservazione della presenza dell'ateroma anche in soggetti giovani o in soggetti anziani privi di arteriosclerosi.

Il termine "ossificazione" fu utilizzato, come indicazione della caratteristica più evidente dell'arteriosclerosi fino al 1833, quando Lobstein creò la denominazione attuale, descrivendo l'aspetto macroscopico, caratterizzato da un ispessimento di colore giallo pallido della tunica interna: la definizione di "*Nom compose d'artère et de sclerosis, épaissement avec induration*" derivante da un approccio squisitamente anatomico, si affermava, in questo modo, nella terminologia medica.

### L'Ottocento

La patologia e la clinica delle arterie sono parte fondamentale della ricerca medica del XIX secolo: se, da una parte, veniva avviata la ricerca dei rapporti tra le manifestazioni patologiche più evidenti, derivanti dall'arteriosclerosi, e l'arteriosclerosi stessa, dalla cancrena degli arti inferiori, alla *angina pectoris*, alla apoplezia, al morbo di Bright, J. Hodgson descriveva, nel 1815, un quadro caratterizzato da degenerazione grassa arteriosa con placche di sostanza lipidica, che definiva ateromatose, e che solo J. Davy dimostrò essere composte da colesterina, individuando la composizione chimica di quella che G.Gulliver aveva chiamato "*fettige Degeneration*".

L'opera di Hodgson è fondamentale, in questo percorso, per più motivi: l'ipotesi infiammatoria nella alterazione delle pareti arteriose nei "soggetti aneurismatici", la diagnosi differenziale tra "aortite sifilitica" e "infiammazione cronica delle arterie", le varianti anatomicopatologiche di quest'ultima e la individuazione chimica delle concrezioni arteriose, composte da calcofosfato (65,5%) e "sostanza animale"(34,5%).

Appare particolarmente significativa la definizione "sociale" dell'arteriosclerosi, considerata l'esito di un particolare stile di vita: "*ein ziemlich bestaendiger Begleiter des weit vorgerueckten Lebens*".

Con Hodgson si apre una nuova fase nello studio dell'arteriosclerosi, soprattutto perché dimostra una separazione definitiva tra le patologie legate alla sifilide e l'arteriosclerosi, riconoscendo, come correlate a quest'ultima, la *angina pectoris*, la apoplezia e la cancrena: la arteriosclerosi non viene più considerata un fenomeno dipendente esclusivamente dall'età avanzata, ma una patologia autonoma.

A partire da questo periodo, si intensificano, quindi, gli studi sulla morfologia e la eziopatogenesi della malattia arteriosclerotica, a cui dettero impulso fondamentale i due rappresentanti della ricerca patologica ottocentesca, Carl Rokitansky e Rudolph Virchow.

Quali erano le nozioni dell'epoca in relazione alle arterie? Si credeva che la superficie interna dei vasi fosse coperta da un epitelio, mentre l'endotelio era sconosciuto; e nel 1840, Henle aveva descritto cellule muscolari lisce nella tunica media.

Nel secondo volume del suo manuale di patologia interna, dato alle stampe nel 1844, Rokitansky inseriva l'arteriosclerosi nella sezione relativa alle "*Abnormalitaeten der Textur*" delle arterie, in cui descriveva il deposito di una membrana vascolare interna come affezione estremamente frequente delle arterie, in grado di produrre la formazione di aneurismi e di molte oblitterazioni spontanee<sup>5</sup>.

Il deposito, secondo lui, derivava dal sangue arterioso, sulla base di un approccio squisitamente umorale: in effetti, la preparazione dell'intima poteva causare la ablazione degli strati superficiali, che facilmente potevano essere interpretati come depositi.

Molto probabilmente, il riscontro, sulle pareti vasali, di focolai ulcerosi, con aspetti di flogosi, e calcifici aveva determinato la formulazione del concetto di *arterite*.

Rokitansky e Virchow descrissero le cellule dell'intima nelle lesioni arteriosclerotiche, come i cosiddetti *Bindgewebskoerperchen* di Rokitansky, le cellule stellate dell'intima, con piccoli accumuli di particelle di grasso, che Virchow interpretò come cellule globulari riempite di accumuli di grasso, derivate dalle cellule dell'intima.

Sulla base dei dati rilevabili al microscopio, Virchow descriveva che l'ispessimento della intima nell'arteriosclerosi era situato nello strato subendoteliale, per cui non poteva derivare da depositi di superficie; le sue deduzioni erano così forti che anche Rokitansky, nella terza edizione del suo trattato, dovette accettarle.

La "*Blutkrasis*" di Rokitansky è causata dalla produzione di un deposito generato dalla fibrina ematica e non è quindi prodotto di un fenomeno infiammatorio: l'infiammazione cronica dell'avventizia è secondaria; le conseguenze della malattia sull'organismo sono, per lui, ancora sconosciute: la discrasia ematica, fibrinosa o albuminosa, rappresenta una alterazione quantitativa e qualitativa dei protidi plasmatici, all'interno dei processi ossidativi delle proteine.

Sulla base del testo scritto da Langhans nel 1866, vennero chiamate cellule di Langhans, in quanto descrisse la presenza nell'intima di soggetti sani di cellule stellate interconnesse fra loro da estroflessioni cariche di lipidi.

Egli le discriminò dalle cellule endoteliali; in più, osservò che nelle

lesioni arteriosclerotiche c'erano cellule rotondeggianti in attiva divisione mitotica, alcune delle quali evolventi in cellule stellate, che pensò fossero contrattili e mobili; descrisse anche la trasformazione delle cellule muscolari lisce della media a cellule intimali.

Le ipotesi eziopatogenetiche che si affermano nell'Ottocento tendono quindi ad articolarsi in approcci diversi che, spesso, sembrano non accettare le acquisizioni precedenti; da una parte, alcune patologie legate all'arteriosclerosi vengono ancora considerate di origine nervosa, nonostante quanto sostenuto da Hodgson: se Autenrieth (1838) considera ancora l'apoplezia una neuropatia, "*Explosion der Imponderabilien*", Lebert (1859) sostiene come l'ateroma non abbia alcuna valenza diagnostica e l'*angina pectoris* dipenda parimenti da cause nervose.

Sulla scorta di quanto indicato da Risse, Virchow approfondisce lo studio della *Endarteritis*, sottolineando i momenti patogenetici comuni con la *Endokarditis*: se l'essudato della infiammazione arteriosa acuta è limitato alle pareti esterne, l'infiammazione si presenta diversamente, a seconda che interessi l'avventizia, la media (*mesophlebitis, mesarteritis*) o l'intima, le cui alterazioni costituiscono una sorta di barriera alla diffusione nella media e provocano la necrosi dell'intima stessa<sup>6</sup>.

I criteri per definire il processo infiammatorio, secondo Virchow, erano basati sulla irritazione e proliferazione di tessuto e assorbimento intracellulare attivo di sostanze che avevano raggiunto l'intima ("*cloudy swelling*"): "... non si può immaginare infiammazione senza irritazione"; l'origine della concezione flogistica dell'arteriosclerosi è verosimilmente da individuare nella teoria dell'eccitamento di John Brown (1735-1788), che influenzò profondamente la fisiopatologia ottocentesca.

In una edizione italiana dell'opera di Virchow, pubblicata a Milano nel 1865, viene sottolineato che

*... si può distinguere nei vasi, stando al finale risultato, due processi molto analoghi, la metamorfosi adiposa semplice, che si ordisce senza essere preceduta da un altro stadio, e nella quale gli elementi passano immediatamente alla degenerazione adiposa e si disfanno, occasionando*

*nella parete vascolare una più o meno estesa perdita di elementi; una seconda serie di processi, nei quali, prima della metamorfosi adiposa, si può riconoscere uno stadio d'irritazione simile a quello, che coi fenomeni di tumidezza, d'ingrossamento, d'intorbidamento vedesi in altre parti infiammate. Per la qual cosa io non esito a mettermi in tale questione dalla parte dell'antica dottrina e di riguardare quale punto d'origine della così detta degenerazione ateromatosa una infiammazione dei vasi (Endoarterite). Ho tentato altresì di mostrare che questa flogosi delle tonache delle arterie è del tutto identica a quella, che invade la parete interna del cuore, e corre comunemente sotto il nome di Endocardite. Tra i due processi non avvi altra differenza, se non che la endocardite ha il più di sovente un corso acuto, l'endoarterite più frequentemente cronico. Distinguendo così in semplicemente degenerativi e in infiammatori i diversi processi nelle arterie si spiega il loro diverso corso. Solamente può trarre in errore la contemporanea esistenza di tutte due le condizioni nel medesimo vaso. Perciocché non di rado, oltre la caratteristica alterazione infiammatoria, ordita nel profondo della parte, si riscontra nella superficie la semplice metamorfosi adiposa.*

Sotto lo stimolo delle ricerche effettuate da Cohnheim, a cui si deve la fondamentale scoperta della diapedesi leucocitaria, anche il concetto di infiammazione è stato modificato e la microcircolazione e migrazione di leucociti è diventata il centro dell'attenzione, ma il fatto che i cambiamenti sclerotici avvengano in un'area avascolarizzata fece sì che la teoria infiammatoria di Virchow venisse in seguito poco considerata.<sup>7</sup>

### *Il Novecento*

Lo sviluppo delle abilità tecniche nella ricerca anatomica e clinica ha consentito, nel corso del Novecento, di approfondire alcuni aspetti della malattia arteriosclerotica: in realtà, la ricerca anatomica, che fino al 1940 non poté usufruire del microtomo e solo nel decennio successivo utilizzò il microscopio elettronico, ha acquisito in tempi recenti il fatto che le cellule muscolari lisce *modificate* dell'intima caratterizzano le placche arteriosclerotiche sia nell'uomo sia nei modelli sperimentali animali<sup>8</sup>.

Una delle forme che sono state individuate per prime è la calcificazione della media, individuata da Moenckberg nel 1903, che ancora porta il suo nome<sup>9</sup>.

Un altro elemento importante è rappresentato, da questo punto di vista, dall'indagine sul ruolo dei lipidi, attraverso la sperimentazione su animali: già Marchand aveva sottolineato come l'arteriosclerosi fosse il risultato di un processo degenerativo, derivante da cause di ordine meccanico e di ordine ambientale (alcool, tabacco...), contemplando anche fattori genetici, gettando inoltre le basi per l'ipotesi di un legame tra arteriosclerosi e malattie infettive.

Si deve prevalentemente alla Scuola russa degli inizi del Novecento la sperimentazione clinica dell'influenza dei regimi alimentari sui processi biochimici legati all'invecchiamento, attraverso la somministrazione di proteine animali ad animali erbivori, che dimostrò il legame tra alimentazione carnea ed innalzamento dei livelli di colesterolo ematico ed arteriosclerosi<sup>10</sup>.

Agli inizi degli anni Cinquanta del secolo scorso, l'uso del microscopio elettronico ha permesso una definizione accurata della lesione arteriosclerotica: le cellule muscolari lisce *modificate* della placca sono quelle maggiormente responsabili per la formazione delle fibre del tessuto connettivo nelle pareti arteriose, in corso di arteriosclerosi; le cellule muscolari lisce *modificate*, infatti, sintetizzano grandi quantità di matrice extracellulare, specialmente fibre di collagene.

La classificazione istogenetica delle cellule schiumose è un puzzle in continua modificazione.

Nell'intima ci sono, infatti, due tipi di cellule contenenti grasso: cellule *tondeggianti* e cellule *strette* ramificate, nonché macrofagi, leucociti, cellule endoteliali, fibroblasti e cellule muscolari lisce.

Con l'ausilio del microscopio elettronico, è stato possibile dimostrare le cellule strette altro non erano che cellule muscolari lisce: oggi si può dire che nell'intima c'è una popolazione cellulare mista con quantità variabili di monoliti e cellule muscolari lisce. Le cellule schiumose sono il tipo predominante di cellule che accumulano grasso, presenti nelle strie lipidiche e queste lesioni piatte possono modificarsi in placche rilevate fibrose: di solito, la loro crescita avviene in fasi legate a proliferazione di cellule intimali, fenomeni infiammatori o per incorporazione di trombi di parete.



Con il progressivo ispessimento della placca, aumentano gli accumuli di cellule schiumose e le necrosi nelle regioni basali dell'intima.

Contemporaneamente, venivano ampliati e approfonditi gli studi sul colesterolo, che risulta coinvolto in 13 premi Nobel, come hanno ricordato Brown e Goldstein nella loro Nobel Lecture del 1985.

Una delle questioni più problematiche riguardava la produzione di colesterolo di origine alimentare o intrinseca: per quanto fosse stato dimostrato che all'interno dell'organismo, il colesterolo poteva essere prodotto e distrutto, l'attenzione si focalizzò sul colesterolo di origine alimentare

Gli studi sull'ateroma furono limitati a lungo sul tratto aortico, per poi estendersi anche ad altri distretti: nel corso del Novecento, però, riveste un'importanza fondamentale lo studio dell'epidemiologia dell'arteriosclerosi, che ha consentito l'approfondimento anche della sua eziopatogenesi, studi che sono culminati nel Seven Countries Study del 1957 e nel Framingham Heart Study (1947-1967), con i quali lo studio della malattia cardiovascolare ha seguito i metodi della ricerca epidemiologica<sup>11</sup>.

Mentre in passato l'aterosclerosi veniva considerata come una malattia da accumulo di lipidi, in tempi recenti è emerso che l'infiammazione svolge un ruolo fondamentale nello sviluppo della malattia, dalla formazione della placca ateromasica, fino alla sue complicanze trombotiche.

Ogni singola lesione aterosclerotica rappresenta il differente stadio di un processo flogistico cronico in atto nella parete arteriosa<sup>12</sup>.

Sono stati anche individuati alcuni dei fattori scatenanti la risposta infiammatoria a livello delle placche aterosclerotiche, tra cui antigeni infettivi, quali quelli di *Chlamydia pneumoniae*<sup>13</sup>.

L'elevazione dei marcatori di infiammazione, quali la proteina C reattiva, rappresenta un importante fattore di rischio predittivo per la comparsa di manifestazioni ischemiche coronariche<sup>14</sup>.

Trattamenti in grado di ridurre il rischio di sviluppare cardiopatie ischemiche, in realtà, agiscono limitando l'infiammazione in sede coronarica<sup>15, 16</sup>.

L'effetto benefico delle statine in corso di aterosclerosi correla

non tanto con la loro capacità di ridurre i livelli delle *low-density lipoprotein* quanto con le loro proprietà antinfiammatorie<sup>17</sup>.

Le acquisizioni di questi ultimi anni dimostrano come la storia dell'arteriosclerosi sia ancora *in fieri* e come rappresenti un capitolo di estrema attualità nella storia della medicina di oggi.

#### BIBLIOGRAFIA E NOTE

1. ZIMMERMANN MR., *The Paleopathology of the cardiovascular system*. Texas Heart Institute Journal 1993; 20:252-256.
2. BROTHWELL D., SANDISON TA., *Diseases in Antiquity*. Springfield 1967.
3. BRUETSCH WL., *The earliest record of sudden death possibly due to atherosclerotic coronary occlusion*. Circulation 1959; 20:438-441.
4. MAGEE R., *Arterial disease in antiquity*. Med J Aust 1998; 169: 663-666.
5. ROKITANSKY C., *Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie*. Wien 1844. (3 ed. Lehrbuch der speziellen pathologischen Anatomie, 1856).
6. VIRCHOW R., *Die Cellularpathologie in ihrer Begründung auf physiologischen und pathologischen Gewebelehre*. Berlin, 1858.
7. COHNHEIM J., *Ueber Entzündung und Eiterung*. Virchows Archiv 1867; 40.1: (Rist. in: Klassiker der Medizin, K. Sudhoff ed., Leipzig 1914, pp. 10-85).
8. GEER J.C., HAUST M.D., *Smooth muscle cells in atherosclerosis*. Monographs on Atherosclerosis. Basel, Karger, 1972.
9. MONCKEBERG J.G., *Ueber die reine Mediaverkalkung der Extremitätenarterien und ihr Verhalten zur Arteriosklerose*. Virchows Archiv 1903; 171: 141.
10. HOEG J.M., KLIMOV A.N., *Cholesterol and Atherosclerosis: "The New is the Old Rediscovered"*. The Am. Journ. Cardiol 1993; 72: 1071-72.
11. LIPPI D., CORRADI F., GENISINI G.F., *L'ipertensione arteriosa. Un lungo percorso tra storia e attualità*. Pisa, 2002.
12. LIBBY P., *Inflammation in atherosclerosis*. Nature 2002; 420: 868-874.
13. BENAGIANO M., AZZURRI A., D'ELIOS M.M., et al., *T helper type 1 lymphocytes drive inflammation in human atherosclerotic lesions*. Proceeding of the National Academy of Sciences USA 2003; 100:6658-6663.
14. LIUZZO G. et al., *The prognostic value of C-reactive protein and serum amyloid a protein in severe unstable angina*. N. Engl. J. Med. 1994; 331: 417-424.
15. RIDKER P.M., RIFA N., LOWENTHAL S.P., *Rapid reduction in C-reactive protein with cerivastatin among 785 patients with primary hypercholesterolemia*. Circulation 2001; 103:1191-1193.

*Atherosclerosi: ieri, oggi, domani*

16. DOWNS J.R. et al., *Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS*. Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. JAMA 1998; 279: 1615-1622.
17. ALBERT M.A. et al., *Effect of statin therapy on C-reactive protein levels. The Pravastatin Inflammation/CRP Evaluation (PRINCE): a randomized trial and cohort study*. JAMA 2001; 286: 64-70.

Correspondence should be addressed to:

Donatella Lippi, Facoltà di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Firenze, I.