

C. Gandolfo

Il ruolo della aterotrombosi nell'ictus cerebrale ischemico

Riassunto Le forme ischemiche rappresentano la gran maggioranza (80%) degli ictus, mentre solo il 20% sono le forme emorragiche o non classificabili. Nell'ambito dell'ictus ischemico, quelli di origine aterotrombotica sono oltre la metà (55–60%). Altre eziologie (cardio-embolismo, cause inusuali, ictus criptogenetico) sono implicate nel 40–45% dei casi. La malattia dei grossi vasi arteriosi è responsabile del 25–40% degli ictus ischemici, mentre alla malattia dei piccoli vasi arteriosi (spesso anch'essa su base aterosclerotica) si può attribuire un 20% dei casi. L'aterosclerosi causa ictus con meccanismo steno-occlusivo e con meccanismo embolico. L'occlusione trombotica è abitualmente implicata nella malattia dei piccoli vasi, mentre nell'aterosclerosi dei grossi tronchi (arco aortico, aneurisma, succlavie, carotidi, vertebrali, basilare) si verifica più spesso embolia di materiale ateromasico (placca) o trombotico (trombo parietale). Nell'aterosclerosi delle arterie intracraniche di calibro medio si possono verificare

ambidue i meccanismi. Questi dati suggeriscono la rilevanza di una approfondita conoscenza dei fattori di rischio e dei meccanismi fisiopatologici dell'aterosclerosi al fine di un corretto approccio preventivo e terapeutico dell'ictus ischemico.

Parole chiave Ictus • Aterosclerosi • Ischemia • Eziologia • Patogenesi

Dati epidemiologici e clinici

L'ictus di tipo ischemico rappresenta la gran maggioranza degli episodi cerebrovascolari acuti focali che si verificano nella popolazione. Gli studi epidemiologici di popolazione [1] danno, infatti, frequenze relative di forme ischemiche tra il 73% e l'86% sulla totalità degli ictus (Fig. 1).

Tra le forme ischemiche dominano, poi, quelle legate ad alterazione aterosclerotica dei vasi arteriosi extra ed intra-cranici. In effetti, la suddivisione in sottotipi eziologici degli ictus ischemici, privilegia abitualmente le forme aterosclerotiche, in tutti gli studi.

Gli studi di popolazione hanno spesso un numero elevato di forme non classificabili, essendo legati a valutazione di coorti numerose che non è possibile studiare in maniera analitica per ciò che riguarda il *neuroimaging* ed i fattori causali individuali [2]. I dati di alcuni studi di popolazione di tipizzazione eziologica dell'ictus ischemico sono riportati nella Tabella 1.

Le serie ospedaliere sono, invece, spesso più accurate sul piano dell'inquadramento eziologico, mentre sono, d'altra parte, meno affidabili come grado di rappresentatività della realtà epidemiologica della malattia, essendo soggette a inevitabili, e spesso non facilmente identificabili, meccanismi di selezione.

Nella esperienza della nostra *stroke unit* (Centro Ictus, Dipartimento di Neuroscienze, Oftalmologia e Genetica,

C. Gandolfo (✉)
Dipartimento di Neuroscienze, Oftalmologia e Genetica
Centro Ictus
Via A. De Toni 5, I-16132 Genova, Italia
e-mail: gandcaci@csita.unige.it

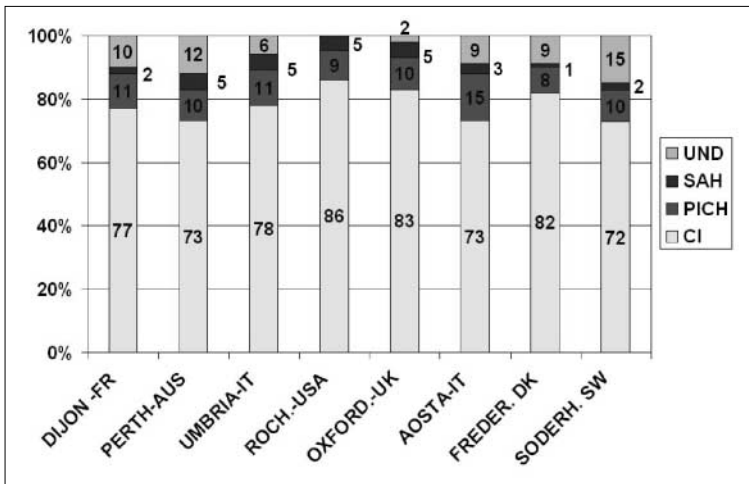


Fig. 1 Classificazione degli ictus in studi di popolazione

Tabella 1 Sottotipi eziologici di ictus ischemici in studi di popolazione

Studio	Oxvasc (n=102)	Ocsp (n=545)	Rochester (n=454)	Erlangen (n=531)
Classificazione				
ATS grossi tronchi arteriosi	16,7%	14,1%	16,3%	13,4%
Occlusione di piccole arterie intracraniche	19,6%	21,8%	15,9%	22,6%
Cardioembolismo	18,6%	23,3%	29,1%	26,9%
Altre cause	2,9%	6,1%	2,6%	1,7%
Causa non classificabile	42,2%	34,7%	36,1%	35,4%

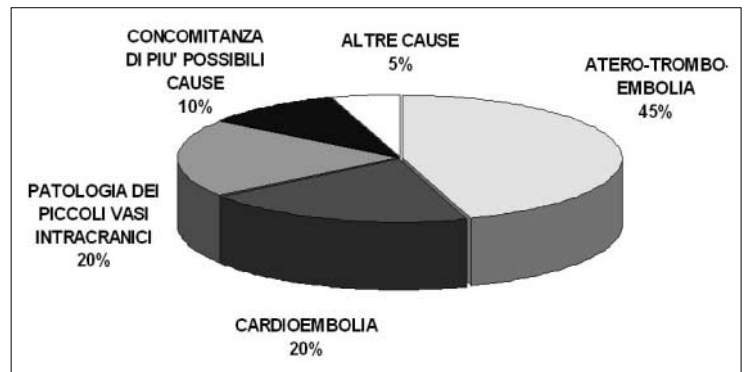


Fig. 2 Registro della stroke unit dell'Università di Genova per l'ictus ischemico con classificazione in sottotipi eziologici (n=260)

Università di Genova), in una serie consecutiva di 260 casi, tutti studiati in maniera esaustiva dal punto di vista eziologico, la distribuzione per sotto-categorie di ictus ischemico, secondo lo studio TOAST [3], è dimostrata nella Figura 2.

In pratica, il numero di soggetti che risultano non inquadrabili correttamente sul piano eziologico si riduce ad una esigua minoranza, legata più alla possibile compresenza nello stesso individuo di più meccanismi causali, che ad una origine assolutamente non identificabile o criptogenetica.

Comunque, la quota di soggetti con ictus aterosclerotico da malattia dei grossi vasi arteriosi sale al 45%, mentre quella legata alla malattia dei piccoli vasi rimane sul 20%.

Anche Warlow et al. [4], nel testo "Stroke. A practical

guide to management", attribuiscono al meccanismo aterotrombo-embolico il 50% circa degli ictus ischemici, a cardioembolismo il 20%, a malattia dei piccoli vasi il 25%, e a causa rare o non individuabili il 5%.

Meccanismo causale dell'ictus aterotrombotico

Il meccanismo causale è spesso di tipo embolico, da arteria ad arteria (*artery-to-artery embolism*), nella malattia dei grossi vasi arteriosi (aorta ascendente, arco aortico, tronco anonimo, carotidi comuni, carotidi interne, succlavie, vertebrali, basilare).

Il meccanismo emodinamico non è da considerarsi un'eccezione, quando una stenosi od occlusione vasale interessano vasi di grosso calibro, pre-circolo di Willis. In questi casi, spesso, l'infarto interessa zone cosiddette di "confine" (*borderzone*) tra i territori di distribuzione dell'arteria cerebrale anteriore e media, oppure dell'arteria cerebrale media e posteriore, ovvero tra territori superficiali e profondi dell'arteria cerebrale media (*internal borderzone*).

Nello *small vessel disease*, in cui il processo aterosclerotico (meglio sarebbe dire "arteriolosclerotico") colpisce vasi di piccole dimensioni (arterie talamo-striate, arterie perforanti, arterie penetranti dal plesso sub-piale, etc.), il meccanismo causale è più spesso trombotico-occlusivo, anche se non si può escludere che, talora, l'occlusione avvenga per embolia.

Nella patologia aterosclerotica che riguarda, invece, le arterie di medio calibro, come i rami principali intracranici del circolo anteriore e di quello posteriore (cerebrale anteriore, cerebrale media, cerebrale posteriore, arteria corioidea anteriore, arterie cerebellari, etc.), il meccanismo causale si divide, in proporzioni non precisate, tra occlusione per trombosi locale ed occlusione di rami secondari per embolia a valle di una alterazione aterosclerotica della parete.

Altri meccanismi causali sono considerati più rari o del tutto inusuali e, comunque, spesso non attribuibili solo all'aterosclerosi (vasospasmo, dissecazione, *kinking* con effetto emodinamico, etc.), ma ad altre malattie (traumi, emorragia sub-aracnoidea, età molto avanzata, alterazioni displasiche della parete vasale, malattie del collagene).

Formazione, evoluzione e complicanze della placca aterosclerotica

Le "strie lipidiche", che derivano da accumuli di lipoproteine nell'intima, sono la lesione iniziale dell'aterosclerosi. L'accumulo di lipoproteine può essere conseguenza dell'aumentata permeabilità o della presenza di fessurazioni nello strato endoteliale, ma anche di un accumulo dovuto ad un legame ai costituenti della matrice extracellulare che blocca le particelle lipidiche nella parete delle arterie. Due tipi di alterazioni delle lipoproteine giocano un ruolo chiave: l'ossidazione e la glicazione non enzimatica. Le lipoproteine separate dagli antiossidanti plasmatici nello spazio extracellulare dell'intima possono essere particolarmente suscettibili a modificazioni ossidative, soprattutto quelle a bassa densità (*low density lipoprotein*, LDL). Valori persistentemente elevati di glicemia favoriscono, poi, la glicazione non enzimatica delle apo-lipoproteine; ciò altera la funzionalità di questi componenti e la loro propensione ad accelerare l'aterogenesi.

Il reclutamento dei leucociti rappresenta il secondo passaggio nella formazione della stria lipidica. Ad esso contribuiscono molecole di adesione espresse sulla superficie delle cellule endoteliali, tra cui: la VCAM-1 (*vascular cell adhesion molecule 1*), la ICAM-1 (*intercellular adhesion molecule 1*) e la P-selectina. La lisofosfatidilcolina, un costituente delle LDL ossidate, è in grado di produrre un aumento dell'espressione della VCAM-1.

L'accumulo di lipoproteine nella tonaca intima dell'arteria è quindi il *primum movens* del reclutamento dei leucociti. La produzione di ossido nitrico (NO) da parte delle cellule endoteliali normali protegge dal processo aterosclerotico. Questa molecola, oltre ad essere vasodilatatrice, limita l'espressione locale della VCAM-1. Dopo avere aderito alla superficie delle cellule endoteliali dell'arteria, i monociti e i leucociti attraversano lo strato endoteliale e si insediano nella tonaca intima dove si differenziano in macrofagi. Alcuni macrofagi ricchi di lipidi possono allontanarsi dalla parete arteriosa, in modo da liberare l'arteria dai lipidi in eccesso. L'accumulo di lipidi si verifica se nell'arteria entrano più lipidi di quanti non ne possano uscire. Se l'accumulo lipidico è abbondante, molti macrofagi si trasformano in cellule schiumose e in parte di esse muore, verosimilmente per apoptosi, con formazione di un nucleo (*core*) necrotico lipidico, aspetto caratteristico delle placche aterosclerotiche complesse.

Segue poi la proliferazione delle cellule muscolari lisce e dei fibroblasti. Fattori di crescita e citochine elaborati dai fagociti mononucleati sono in grado di stimolare la proliferazione delle cellule muscolari lisce e la produzione di matrice extracellulare. La IL-1 e il TNF- α possono indurre produzione locale di fattori di crescita, inclusi il fattore di crescita di derivazione piastrinica (*platelet-derived growth factor*, PDGF) e il fattore di crescita per i fibroblasti (*fibroblast growth factor*, FGF). Le specie ossigenate reattive modulano la crescita delle cellule muscolari lisce, distruggono i radicali di NO, riducendo l'effetto di questo vasodilatatore endogeno. I macrofagi possono favorire l'espressione della forma inducibile dell'enzima che sintetizza l'NO, nota come NO-sintetasi inducibile. Questa forma enzimatica è in grado di produrre una quantità piuttosto elevata di radicali dell'NO potenzialmente citotossici. Mentre le basse concentrazioni di radicali di NO prodotte nelle cellule endoteliali a opera della NO sintetasi costitutiva ha effetti benefici, le concentrazioni elevate prodotte dai fagociti attivati possono essere estremamente dannose.

La lipoproteina *a*, Lp(a), spesso chiamata "lipoproteina *a* piccola" per distinguerla dalla apoproteina A1 e da altre apoproteine delle HDL, fornisce una potenziale relazione tra emostasi e lipidi ematici. La Lp(a) consiste in un'apoproteina (a) legata mediante ponte sulfidrilico alla porzione di apoproteina B di una LDL. L'apoproteina *a* presenta un'analogia con il plasminogeno ed è in grado di inibire la fibrinolisi per competizione con il plasminogeno. Altri fattori di rischio per l'aterosclerosi correlati alla coagulazio-

ne includono elevati livelli di fibrinogeno o di *plasminogen-activator inhibitor 1* (PAI-1), un inibitore della fibrinolisi. Un altro fattore di rischio non lipidico per gli eventi coronarici, rappresentato da elevati livelli di omocisteina, può agire favorendo lo sviluppo di trombosi, danneggiando l'intima [5].

Gli agenti infettivi sono ritenuti responsabili della stimolazione o del potenziamento dell'aterosclerosi. In questo contesto sono stati chiamati in causa agenti patogeni sia virali che microbici (come herpesvirus, compreso il citomegalovirus, e *Chlamydia*).

L'arrivo delle cellule muscolari lisce che elaborano matrice extracellulare rappresenta una transizione critica verso una lesione fibrolipidica. I PDGF elaborati dalle cellule endoteliali attivate, per esempio, sono in grado di stimolare la migrazione delle cellule muscolari lisce. Questo meccanismo potrebbe indurre la migrazione nell'intima delle cellule muscolari lisce presenti nella tonaca media. Diversi fattori di crescita sintetizzati localmente possono stimolarne la proliferazione. Tra i vari mediatori, il TGF- β stimola intensamente la produzione di collagene interstiziale da parte delle cellule muscolari lisce. Oltre ai mediatori prodotti localmente ed ai tradizionali fattori di rischio aterogeni, all'evoluzione e alla complicazione dell'ateroma contribuiscono processi coagulativi. Nelle strie lipidiche si verificano rotture microscopiche dell'endotelio, in corrispondenza delle quali si formano microtrombi ricchi di piastrine, per l'esposizione della matrice della membrana basale, altamente trombogena. Le piastrine attivate rilasciano numerosi fattori che possono promuovere la risposta fibrotica. La maggior parte di questi microtrombi si dissolve attraverso un processo di fibrinolisi locale con successiva riparazione dell'endotelio. Man mano che la lesione avanza, però, si sviluppano neovasi in connessione con i vasa vasorum dell'arteria. I vasi di questo circolo forniscono un'ampia superficie per il passaggio dei leucociti e possono fungere da "porta" attraverso cui i globuli bianchi entrano ed escono dall'ateroma avanzato. Da questi microvasi possono anche originare emorragie intraplaacca analogamente ai neovasi che si formano nella retina di pazienti diabetici. I microvasi della placca sono fragili e soggetti a rottura. Questo sanguinamento provocherebbe trombosi *in situ* e produzione di trombina a partire dalla protrombina. Oltre al tipico ruolo nella coagulazione, la trombina è in grado di stimolare la proliferazione e il rilascio di citochine da parte delle cellule muscolari lisce e la produzione di fattori di crescita. Per concludere, durante l'evoluzione della placca aterosclerotica vi è un equilibrio complesso tra entrata e uscita di lipoproteine e leucociti, proliferazione cellulare e apoptosi, produzione di matrice extracellulare e rimodellamento, come anche calcificazione e neovascolarizzazione, che contribuisce alla formazione della lesione. La maggior parte degli ateromi è asintomatica e molti di essi non causano mai manifestazioni cliniche.

A quali fattori è attribuibile una tale variabilità dell'espressione clinica della malattia aterosclerotica? Per la maggior parte della sua evoluzione, l'ateroma non determina stenosi che possa limitare il flusso ematico. Le stenosi che limitano il flusso si formano solitamente in una fase tardiva dell'evoluzione della placca. Gli studi istopatologici approfondiscono in modo particolare gli aspetti microanatomici che sono alla base dell'"instabilità delle placche. Ne è responsabile solitamente l'erosione superficiale dell'endotelio, oppure la rottura o fissurazione dell'involucro della placca, processi da cui possono originare trombi.

La rottura della lamina fibromuscolare della placca consente ai fattori ematici della coagulazione di entrare in contatto con il *fattore tissutale*. Questa è una proteina procoagulante, altamente trombogena, espressa dalle cellule schiumose derivanti da macrofagi nel *core* lipidico della placca. Episodi ripetuti di rottura e cicatrizzazione della placca rappresentano uno dei possibili meccanismi con cui le strie lipidiche possono evolvere in lesioni fibrose maggiormente complesse. Il processo di cicatrizzazione nelle arterie, come nel caso di ferite cutanee, comporta la deposizione di nuova matrice extracellulare e il processo di fibrosi. Le placche soggette a rottura tendono ad avere una lamina fibromuscolare sottile, un nucleo lipidico relativamente ampio e un elevato contenuto di macrofagi. Nel sito di rottura vi è preponderanza di macrofagi e di linfociti T che esprimono marcatori dell'attivazione infiammatoria e una relativa carenza, invece, di cellule muscolari lisce. I mediatori dell'infiammazione modulano i processi responsabili dell'integrità della lamina fibromuscolare della placca e di conseguenza la propensione alla sua rottura [6]. La citochina IFN γ prodotta dalle cellule T, per esempio, è in grado di inibire la sintesi di collagene nelle cellule muscolari lisce. Citochine derivate dai macrofagi attivati, come il TNF- α e l'IL-1 unitamente all'IFN γ sintetizzato dalle cellule T, stimolano l'espressione di geni che codificano proteine in grado di degradare la matrice extracellulare della lamina fibromuscolare della placca. In questo modo, i mediatori dell'infiammazione possono da un lato ridurre la sintesi del collagene richiesta per il mantenimento e la riparazione della lamina fibromuscolare, dall'altro innescare la degradazione di macromolecole della matrice extracellulare. Ciò indebolisce la lamina fibromuscolare favorendone la rottura. Per concludere, ora sappiamo che, oltre al grado di stenosi, anche le caratteristiche biologiche della placca aterosclerotica influenzano le manifestazioni cliniche della patologia. L'aumentata conoscenza della biologia della placca permette un approfondimento dei vari meccanismi con cui l'aterosclerosi può manifestarsi dal punto di vista clinico, dei motivi per cui la patologia può restare silente ed essere interrotta successivamente da complicazioni acute. Una maggiore comprensione del processo di aterogenesi fornisce nuove strategie per migliorare, con le attuali terapie, l'esito della patologia e suggerisce, inoltre, nuovi bersagli per interventi futuri.

Bibliografia

1. Sudlow CL, Warlow CP (1997) Comparable studies of the incidence of stroke and its pathological types: results from an international collaboration. *Stroke* 28:491–499
2. Schulz UGR, Rothwell PM (2003) Differences in vascular risk factors between etiological subtypes of ischemic stroke. Importance of population-based studies. *Stroke* 34:2050–2059
3. Adams HP, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, Marsh EE, for the TOAST Investigators (1993) Classification of subtype of acute ischemic stroke: definitions for use in a multicenter clinical trial. *Stroke* 24:35–41
4. Warlow CP, Dennis MS, van Gijn J, Hankey GJ, Sandercock PAG, Bamford JM, Wardlaw JM (2001) *Stroke. A practical guide to management*, 2nd Ed. Blackwell Science, Oxford
5. Libby P (2001) The vascular biology of atherosclerosis. In: Braunwald E, Zipes D, Libby P (eds) *Heart Disease*, 6th edn. Saunders, Philadelphia
6. Ross R (1999) Atherosclerosis – an inflammatory disease. *N Engl J Med* 340:115–121