

## Una breve riflessione storica sulla teoria infiammatoria dell'aterosclerosi

### *Some historical considerations on the inflammatory theory of atherosclerosis*

P. Marson<sup>1</sup>, G. Zanchin<sup>2</sup>, C. Stefanutti<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Unità di Emocitoferesi, Servizio Immunotrasfusionale, Azienda Ospedaliera di Padova;

<sup>2</sup>Istituto di Storia della Medicina, Università di Padova; <sup>3</sup>Sezione ed Ambulatorio di Plasmaferesi Terapeutica, Dipartimento di Clinica e Terapia Medica Applicata, Policlinico Umberto I, Università "La Sapienza" di Roma

#### SUMMARY

*In the past 20 years several clinical and experimental observations have led to the hypothesis that an inflammatory response can trigger some key processes during the development of atherosclerosis.*

*Here we briefly review, from the historical viewpoint, the inflammatory theory of atherosclerosis, as proposed by the Berliner pathologist Rudolf Virchow in the XIX century. Contrary to this hypothesis, in the same period the Viennese Karl von Rokitansky recognized blood dyscrasia (particularly fibrin-induced alterations) as the promoting factor in the process of atherogenesis.*

*Moreover, we outline the relationship between atherosclerosis and arthritis, by reporting some passages from two scientific works published in the late XIX century, the former by the Italian Achille De Giovanni ("Sull'arterite. Sue forme cliniche e sua patogenesi", 1882) and the latter by the French Theophile Guyot ("L'arthrit. Maladie Constitutionnelle", 1890).*

Reumatismo, 2004; 56(3):215-219

Da un'analisi della letteratura di questi ultimi anni (1), appare con sempre maggiore evidenza come nel processo aterosclerotico siano implicati meccanismi patogenetici di tipo infiammatorio (Fig. 1). Persino il più tradizionale fra i marcatori bioumorali di flogosi, ovvero la proteina C reattiva, viene oggi considerato un indicatore dell'estensione e della severità delle lesioni aterosclerotiche, nonché un elemento predittivo di eventi cardiovascolari (2), anche se alla luce di un'indagine appena pubblicata quest'ultimo ruolo risulterebbe fortemente ridimensionato (3).

Queste considerazioni sulla patogenesi dell'aterosclerosi - malattia sicuramente antica, stando alle indicazioni della paleopatologia (4) - ci portano a riflettere sul fatto che la teoria infiammatoria, in realtà, è piuttosto datata, risalendo almeno alla seconda metà dell'Ottocento.

Infatti, il patologo berlinese Rudolf Virchow [1821-1902] (5) (Fig. 2) fu il principale sostenitore di

questa teoria, coniato per l'arteriosclerosi - termine introdotto nel 1829 dall'anatomico e chirurgo alsaziano Jean-Frédéric Lobstein [1777-1835] (6) - la definizione di "endoarterite cronica deformante".

Qui riportiamo alcuni illuminanti passaggi sulla natura infiammatoria dell'aterosclerosi tratti dalla "Cellularpathologie" di Virchow, in un'edizione italiana pubblicata a Milano nel 1865 (7):

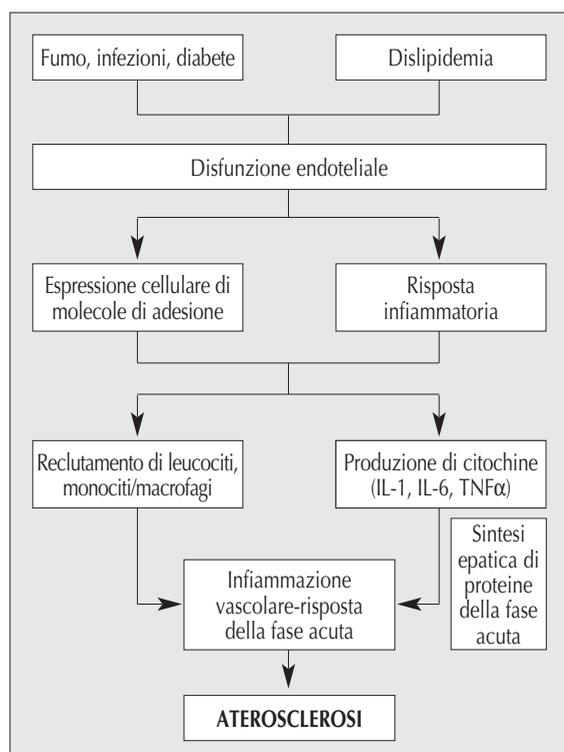
*"... si può distinguere nei vasi, stando al finale risultato, due processi molto analoghi, la metamorfosi adiposa semplice, che si ordisce senza essere preceduta da un altro stadio, e nella quale gli elementi passano immediatamente alla degenerazione adiposa e si disfanno, occasionando nella parete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

Indirizzo per la corrispondenza:

Dott. Piero Marson

via delle Melette 8/1, 35138 Padova

E-mail: piemarson@katamail.com



**Figura 1** - Aterogenesi e meccanismi infiammatori: schema generale [da Elgharib et al, 2003 (2), parzialmente modificato].



**Figura 2** - Rudolf Virchow (1821-1902).

*nerazione 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.”*

Come già sottolineava Luigi Belloni in una revisione storica sull'arteriosclerosi (8), la fondamentale scoperta della diapedesi leucocitaria si sarebbe realizzata solo più tardi, proprio grazie agli studi di un allievo di Virchow, Julius Cohnheim [1839-1884] (9), e pertanto il concetto di flogosi secondo il patologo berlinese è di fatto diverso rispetto al nostro.

Qualche anno prima, a Vienna, Karl von Rokitansky [1804-1878] (10) trattava lo stesso argomento di patologia vascolare, sostenendo l'ultima importante formulazione di dottrina umorale prima dell'affermarsi della teoria cellulare di Virchow. Secondo il patologo viennese, la malattia generale sarebbe una discrasia ematica che comprende due gruppi fondamentali: la discrasia fibrinosa e quella albuminosa. La discrasia rappresenta un'alterazione quantitativa e qualitativa dei protidi plasmatici rientrante, secondo la concezione allora dominante, nel capitolo dei processi ossidativi delle proteine.

Nel capitolo dedicato alle “*Malattie delle arterie*”, dalla prima traduzione italiana dell'opera anatomico-patologica di Rokitansky, pubblicata a Venezia nel 1852 (11) (Fig. 3), troviamo delineati i punti essenziali della sua teoria dell'arteriosclerosi:

*“Se noi adunque volessimo (...) determinare in che essenzialmente consista questa malattia, arriveremo ai risultamenti che qui sotto brevemente esponiamo:*

*1) La deposizione non è il prodotto (stravenamento) di una flogosi. L'infiammazione cronica della guaina cellulosa del vaso ammalato è sempre*

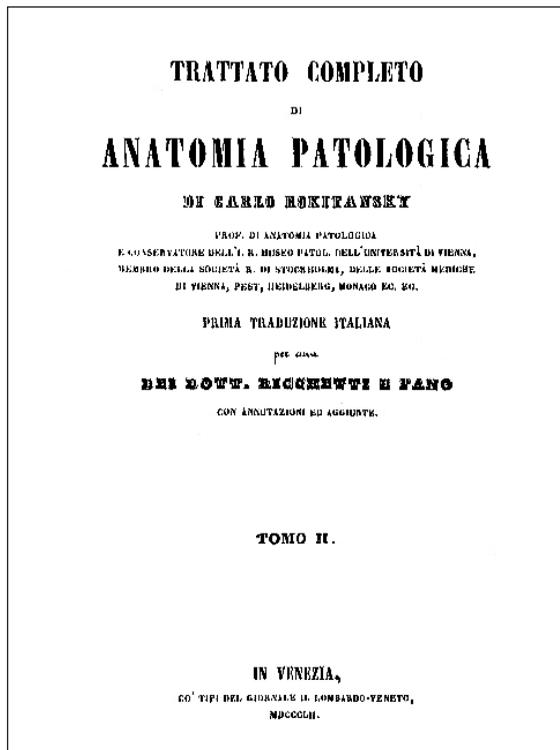


Figura 3 - Frontespizio del “Trattato completo di Anatomia Patologica” di Carl von Rokitansky, prima traduzione italiana, Venezia, 1852.

*un fenomeno secondario consecutivo, il quale si associa alla deposizione già stabilitasi nell'arteria.*

- 2) *La deposizione è un prodotto endogeno che separasi dalla massa del sangue, ed in ispezialità per più dalla fibrina del sangue arterioso.*
- 3) *Il prodursi della deposizione stessa ammette qual condizione essenziale una speciale crasi del sangue. Questa si è nella sua essenza una crasi arteriosa, ma di quali altre particolari proprietà essa vada fornita, è fin ad ora del tutto ignoto. – Il voler ammettere un'arterite quale causa di questa produzione è un'idea scolastica che dura tutt'ora benché priva di ogni fondamento, e che noi dobbiamo considerare come un'ipotesi spoglia di ogni probabilità...”*

Dalla lettura di queste sintetiche conclusioni di Rokitansky si evince che il concetto di “arterite”, successivamente perfezionato da Virchow, sarebbe in realtà ancora antecedente. Si può ipotizzare che esso sia sorto a seguito del comune riscontro sulle pareti vasali, in corso di accertamento autoptico, di focolai ulcerosi – e per questo con aspetti di flogosi – oltre che calcifici, come descritto con la massima mi-

nuziosità, per esempio, da Johann Conrad Brunner [1653-1727] nella “*Memoria Wepferiana*” (8). Sotto il profilo strettamente concettuale, non è difficile riconoscere, stando alle stesse espressioni di Virchow (“*Il punto, dal quale credo si debba partire nella dottrina della infiammazione, e quello, che giustamente ebbero in vista Broussais ed Andral, dir voglio la irritazione. Non si può immaginare infiammazione senza irritazione...*”) l’origine della concezione flogistica dell’aterosclerosi dalla “*teoria dell’eccitamento*” di John Brown [1735-1788], che si era allora ampiamente diffusa in Europa e che tanto avrebbe influenzato i diversi aspetti della materia fisiopatologica nel successivo secolo (12).

Tornando alla citazione di Rokitansky, appare poi decisamente attuale il suo riferimento al ruolo cruciale della fibrina nello sviluppo delle lesioni arteriosclerotiche, se è vero che oggi viene in modo inequivocabile riconosciuta l’importanza del fibrinogeno – fra l’altro, reattante della fase acuta! (13) – come fattore di rischio cardiovascolare (14).

Il concetto di “*endoarterite obliterante*” proposto da Virchow venne presto recepito in tutta Europa. In Italia, uno dei più geniali clinici dell’Università di Padova, Achille De Giovanni [1838-1916], che ancor oggi viene ricordato per aver introdotto nella medicina del nostro paese l’indirizzo costituzionalistico e morfologico, basato sull’analisi antropometrica e sull’esame esterno delle forme e misure – per anni la Clinica Medica di Padova venne ironicamente appellata come “*Clinica Metrica*”! (15) – dava alle stampe almeno tre importanti lavori sul tema dell’ “*arterite*” (16-18). In essi l’autore valorizzava soprattutto gli aspetti clinici di queste vasculopatie, sottolineando, nello studio pubblicato nel 1882 (Fig. 4) una particolarità che poteva avere dei riflessi sulla patogenesi dell’ “*arterite*”: l’associazione con il “*reumatismo*” (18):

*“Non dirò dell’alcoolismo, della sifilide, né del cronico avvelenamento saturnino, quali moventi causali della arterite. Nemmeno mi farò a ripetere quello che si sa da tutti circa l’influenza patogenetica sull’arteria esercitata dall’urto dell’onda sanguigna, secondo la legge del calibro, delle curve, degli angoli, delle violenze esterne (...). Ma credo dover insistere specialmente intorno al reumatismo, perché – siccome dissi – questa causa non viene sempre presa nella dovuta considerazione (...). Non sapremmo spiegare in qual modo il reumatismo possa ammalare anche le arterie; ma il fatto lo dimostra ed oltre il fatto, credo non manchi anche qualche argomento teorico per sostenere la nostra*

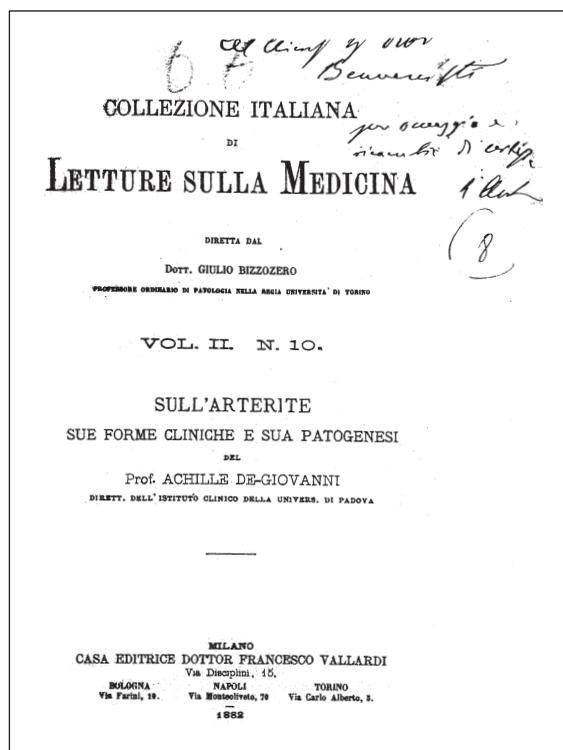


Figura 4 - Frontespizio dello studio "Sull'arterite. Sue forme cliniche e sua patogenesi" di Achille De Giovanni, Milano, 1882.

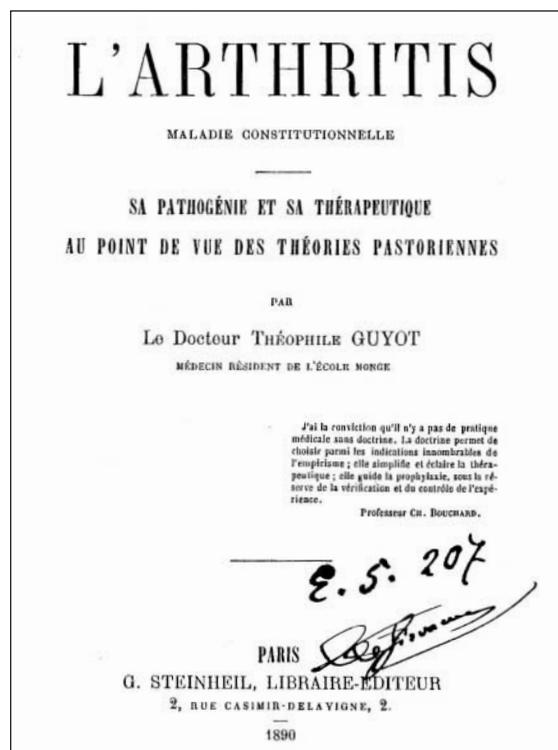


Figura 5 - Frontespizio del testo "L'arthritisme. Maladie constitutionnelle." di Théophile Guyot, Parigi, 1890.

*opinione, riflettendo allo stato discrasico che solitamente accompagna il reumatismo..."*

A questo proposito, ci è capitato di recente, in occasione di un'altra ricerca di carattere storico (19), di consultare presso una biblioteca di Verona la raccolta di opere scientifiche appartenute a Roberto Massalongo [1856-1919], che fu allievo di De Giovanni e, sia pure per breve tempo, dei più famosi clinici parigini di fine Ottocento, fra i quali Jean-Martin Charcot [1825-1893], Alfred Vulpian [1826-1887] e Pierre Potain [1825-1901], per poi diventare direttore dell'Ospedale Civile della città scaligera. Sfogliando i titoli di questa raccolta, ci siamo soffermati su un testo francese sulle artriti, scritto da Théophile Guyot nel 1904 (20), che contiene un capitolo dedicato ai rapporti fra malattie articolari ed arteriosclerosi, tematica che sappiamo essere oggi di grande attualità (21). Ma vi è un'altra singolarità: in un'edizione antecedente del saggio di Guyot, pubblicata a Parigi nel 1890 (Fig. 5), si legge la breve nota aggiuntiva, in cui si fa riferimento ad una comunicazione scientifica di carattere sperimentale presentata l'anno precedente, che qui riportiamo:

*"Depuis l'achèvement de ce travail, MM. A. Gilbert et G. Lion ont communiqué à la Société de Biologie, (séance du 12 octobre 1889) les résultats d'expériences qui démontrent bien la justesse de notre interprétation:*

*« L'inoculation au lapin d'un bacille que nous avons recueilli dans un cas d'endocardite humaine peut, sans traumatisme artériel préalable, amener le développement d'une artérite dont l'aorte est le siège de prédilection. Cette artérite est caractérisée par l'épaississement des parois vasculaires dont la face interne est hérissée de saillies discrètes ou confluentes, ainsi qu'en témoignent les deux derniers faits que nous soumettons à votre attention. Au niveau des points les moins altérés, il est aisé de reconnaître au microscope que les premiers indices de la souffrance des parois artérielles se traduisent par une néoformation du tissu conjonctif qui s'étend de la surface vers la profondeur, jusque dans l'épaisseur de la tunique moyenne. Les fibres musculaires lisses cèdent la place au tissu scléreux ; les lames élastiques subissent l'infiltration calcaire ; enfin le tissu scléreux est envahi lui-même par des dépôts calcaires et la lésion apparaît avec ses caractères définitifs.*

*L'on ne peut se défendre de rapprocher de telles lésions, des lésions d'ailleurs variées, graisseuses, calcaires et scléreuses qui, chez l'homme, sont communément réunies sous l'appellation d'athérome artériel, et d'y voir la preuve expérimentale du rôle joué par les maladies infectieuses dans l'étiologie de cette altération vasculaire.»* ”

Questa stessa comunicazione la troviamo citata in una revisione critica, pubblicata qualche anno fa (22), sui rapporti fra agenti infettivi – in particolare eytomegalovirus, Chlamydia pneumoniae, Helicobacter pylori – ed aterosclerosi.

*Et de hoc satis* : a questo punto, infatti, il cerchio fra passato, presente ....e forse futuro sembra proprio chiudersi!

#### RIASSUNTO

Negli ultimi vent'anni numerose evidenze clinico-sperimentali hanno messo in luce una serie di meccanismi di tipo infiammatorio nel processo di sviluppo dell'aterosclerosi.

In questa breve nota storica si sottolinea come la teoria infiammatoria dell'aterosclerosi sia nata nell'Ottocento ed abbia avuto il suo massimo sostenitore nel patologo berlinese Rudolf Virchow. In contrasto con questa ipotesi, più o meno nello stesso periodo, il viennese Karl von Rokitansky riconosceva nei fenomeni di discrasia ematica – in particolare quelli dipendenti dalla fibrina - l'origine dell'aterosclerosi.

Si accenna infine all'ipotesi avanzata a fine Ottocento sui rapporti fra arteriosclerosi ed artrite, attraverso citazioni tratte da due lavori scientifici dell'epoca, l'uno dell'italiano Achille De Giovanni (“Sull'arterite. Sue forme cliniche e sua patogenesi”, 1882) e l'altro del francese Théophile Guyot (“L'arthritisme avec ses diverses manifestations”, 1890).

**Parole chiave** - Aterosclerosi, infiammazione, artrite, storia della medicina.

**Key words** - Atherosclerosis, inflammation, arthritis, history of medicine.

#### BIBLIOGRAFIA

- Ross R. Atherosclerosis - An inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340: 115-26.
- Elgharib N, Chi DS, Younis W, Wehbe S, Krishnaswamy G. C-reactive protein as a novel biomarker. *Postgrad Med* 2003; 114: 39-44.
- Danesh J, Wheeler JG, Hirschfeld GM, Eda S, Eiriksdottir G, Rumley A, et al. C-reactive protein and other circulating markers of inflammation in the prediction of coronary heart disease. *N Engl J Med* 2004; 350: 1387-97.
- Magee R. Arterial disease in antiquity. *Med J Aust* 1998; 169: 663-6.
- Scarani P. Rudolf Virchow (1821-1902). *Virchows Arch* 2003; 442: 95-8.
- Hanke H, Lenz C, Finking G. The discovery of the pathophysiological aspects of atherosclerosis. *Acta Chir Belg* 2001; 101: 162-9.
- Virchow R. La patologia cellulare fondata sulla dottrina fisiologica e patologica dei tessuti. Milano, Francesco Vallardi, 1865; 299-317.
- Belloni L. Introduzione storica alla patologia dell'arteriosclerosi. In: “Per la Storia della Medicina”, Bologna, Arnaldo Forni Editore, 1980; 223-30.
- Fye WB. Profiles in cardiology. *Julius Friedrich Cohnheim. Clin Cardiol* 2002; 25: 575-7.
- Fejfar Z, Hlavackova L. Karl Rokitansky. *Clin Cardiol* 1997; 20: 816-8.
- Rokitansky K. Trattato completo di Anatomia Patologica. Venezia, Tipi del Giornale “Il Lombardo-Veneto”, 1852, Tomo II: 564-93.
- Premuda L. Storia della fisiologia. Problemi e figure. Udine, Del Bianco Editore, 1966.
- Andreotti F, Burzotta F, Maseri A. Fibrinogen as a marker of inflammation: a clinical view. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1999; 10(suppl 1): S3-4.
- Koenig W. Fibrin(ogen) in cardiovascular disease: an update. *Thromb Haemost* 2003; 89: 601-09.
- Tumiati C. Vite singolari di grandi medici dell'800. Firenze, Vallecchi Editore, 1952; 27-37.
- De Giovanni A. Note cliniche sulla endoarterite deformante. Milano, Tipografia A. Giuliani & C., 1875.
- De Giovanni A. Contribuzione alla patogenesi della endoarterite. Milano, F.lli Rechiedei Editori, 1877.
- De Giovanni A. Sull'arterite. Sue forme cliniche e sua patogenesi. In: “Collezione Italiana di Letture sulla Medicina” diretta dal dott. Giulio Bizzozero, Vol. II, N. 10, Milano, Francesco Vallardi, 1882; 335-85.
- Marson P, Ferrari G, Meneghelli L, Zanchin G. Una biblioteca reumatologica tra Ottocento e Novecento: riflessioni sopra alcuni titoli del “legato Massalongo” in Verona. XLI Congresso Nazionale della Società Italiana di Reumatologia, Stresa, 22-25 settembre 2004, Reumatismo 2004 (in corso di stampa).
- Guyot T. L'arthritisme avec ses diverses manifestations. Paris, G. Steinheil, 1904.
- Seriolo B, Sulli A, Burrioni A, Cutolo M. Artrite reumatoide ed aterosclerosi. *Reumatismo* 2003; 55: 140-6.
- Nieto FJ. Infections and atherosclerosis: new clues from an old hypothesis? *Am J Epidemiol* 1998; 148: 937-48.