

Fisiopatologia dell'emorragia cerebrale: time is brain

Intracerebral haemorrhage pathophysiology: time is brain

Anna Poggesi¹, Domenico Inzitari¹

¹ Dipartimento di Scienze Neurologiche e Psichiatriche, Università di Firenze

Abstract

Intracerebral haemorrhage is associated with high mortality and morbidity. Cerebral small vessel disease, either due to hypertensive small vessel disease or to amyloid angiopathy, is the common substrate for primary spontaneous intracerebral haemorrhage.

The current understanding of brain injury induced by intracerebral haemorrhage is based on both clinical and experimental studies. The initial injury immediately after its onset is from the direct mechanical force of the expanding hematoma, resulting in cytotoxic edema and cellular necrosis. After this, the degrading hematoma releases its breakdown products, which lead to the activation of oxygen free radicals, matrix metalloproteinases, complement proteins and inflammatory markers, thus determining an increase of the BBB permeability, the recruitment of inflammatory cells, apoptosis, and ultimately the exacerbation of cerebral edema and neuronal death.

Evidence suggests that early and aggressive medical management and specialist care can improve the overall outcome in patients with intracerebral haemorrhage. The growing insight into the molecular pathophysiological mechanisms may contribute to the development of neuroprotective strategies.

Keywords

Intracerebral haemorrhage; Cerebral small vessel disease; Pathophysiology

Corresponding author

Prof. Domenico Inzitari
Dipartimento di Scienze Neurologiche e Psichiatriche
Università di Firenze
Viale Morgagni 85, 50134 Firenze
Tel.: 0039-055-4298460
Fax: 0039-055-4298 461
E-mail: inzitari@unifi.it

Disclosure

Gli Autori dichiarano di non avere conflitti di interesse di natura finanziaria in merito ai temi trattati nel presente articolo

L'emorragia intracerebrale spontanea è la seconda causa più frequente di ictus che si verifica come conseguenza della rottura di un vaso sanguigno all'interno del parenchima cerebrale. È una delle malattie neurologiche più frequenti e gravi sia in termini di mortalità sia di disabilità. Dati recenti indicano un'incidenza di 24,6 per 100.000 persone-anno (IC 95% = 19,7-30,7). L'incidenza è maggiore negli uomini rispetto alle donne, e negli asiatici rispetto ad altre etnie. Infine, l'incidenza aumenta con l'avanzare dell'età [1]. La mortalità media a un mese è circa 40%, 34% a sei mesi e circa 50% a 1 anno. Inoltre, solo il 20% dei pazienti risulta autosufficiente a sei mesi [2].

Tra i fattori di rischio, a parte l'età, il sesso maschile e la razza, giocano un ruolo cardine l'ipertensione arteriosa, l'uso di farmaci anticoagulanti e la presenza di microangiopatia cerebrale. Tra le cause principali di emorragia intracerebrale secondaria non traumatica si annoverano le malformazioni arterovenose, i cavernomi, gli aneurismi, le fistole durali, le trombosi venose cerebrali, le neoplasie, le vasculiti e la presenza di deficit dei fattori della coagulazione [3].

Il denominatore comune alla base dell'emorragia intracerebrale, sia essa primitiva o secondaria all'uso di anticoagulanti, è rappresentato dalla presenza di alterazioni a livello dei piccoli vasi cerebrali. Le alterazioni patologiche in assoluto più frequenti sono [4]:

- la degenerazione su base ipertensiva;
- l'angiopatia amiloide cerebrale.

Il primo tipo è caratterizzato dalla perdita di cellule muscolari lisce a livello della tonaca media, dalla deposizione di materiale fibro-ialino, da restringimento del lume e dall'ispessimento della parete vasale. Si tratta delle tipiche alterazioni che si verificano anche a livello di altri distretti, quali rene e retina, specificatamente associate all'invecchiamento, al diabete mellito, ma soprattutto agli effetti dell'ipertensione arteriosa. Altre caratteristiche patologiche di questa forma di microangiopatia sono rappresentate dalle manifestazioni distali dell'aterosclerosi (microateroma) e dalla presenza di allungamento e dilatazione focale della parete vasale (microaneurismi). Il secondo tipo è rappresentato dall'angiopatia amiloide, caratterizzata dall'accumulo amiloide a livello delle pareti delle arterie di piccolo-medio calibro e delle arteriole dello spazio leptomeningeo e della corteccia.

Tali alterazioni strutturali sono responsabili della rottura del vaso e quindi dello stravasamento di sangue a livello del parenchima. Le stesse alterazioni possono essere responsabili della presenza di lesioni parenchimali di tipo ischemico, quali la leucoaraiosi o alterazioni della sostanza bianca età-correlate e gli infarti lacunari [4]. La leucoaraiosi è associata a un aumentato rischio di ictus emorragico, oltre che di quello ischemico [5].

Le sedi tipiche di emorragia cerebrale su base ipertensiva sono rappresentate dai gangli della base, dal talamo, dal tronco encefalico, in particolare il ponte e dal cervelletto come conseguenza della rottura delle arterie penetranti originanti dalle arterie cerebrali anteriori, medie e posteriori, e dalla arteria basilare. Nel caso dell'emorragia cerebrale associata alla presenza di angiopatia amiloide vengono invece interessati primariamente la corteccia cerebrale (emorragia lobare) e il cervelletto [2].

Dal punto di vista fisiopatologico, una volta avvenuto lo stravasamento di sangue a livello del parenchima cerebrale, si assiste alla formazione di edema a livello del tessuto circostante. Le regioni circostanti sono inoltre interessate dalla presenza di meccanismi di apoptosi, necrosi e presenza di cellule infiammatorie [6]. L'ematoma scatena una cascata di eventi che aggravano il danno del tessuto: si assiste a una distruzione meccanica dei neuroni e della glia con successiva oligoemia, rilascio di neurotrasmettitori, disfunzione mitocondriale e depolarizzazione delle membrane. Tali eventi contribuiscono all'edema cellulare e alla necrosi (Figura 1). Contemporaneamente vi è una attivazione della microglia, con rilascio di prodotti nocivi per la barriera-ematoencefalica, edema vasogenico e apoptosi dei neuroni e della glia. L'attivazione della cascata della coagulazione è in parte responsabile dell'attivazione microgliale [2]. La stessa cascata di eventi biomolecolari è responsabile in ultimo dell'espansione dell'ematoma che si può verificare in genere nelle prime 3 ore dall'esordio, ma può anche proseguire fino alla dodicesima ora [7].

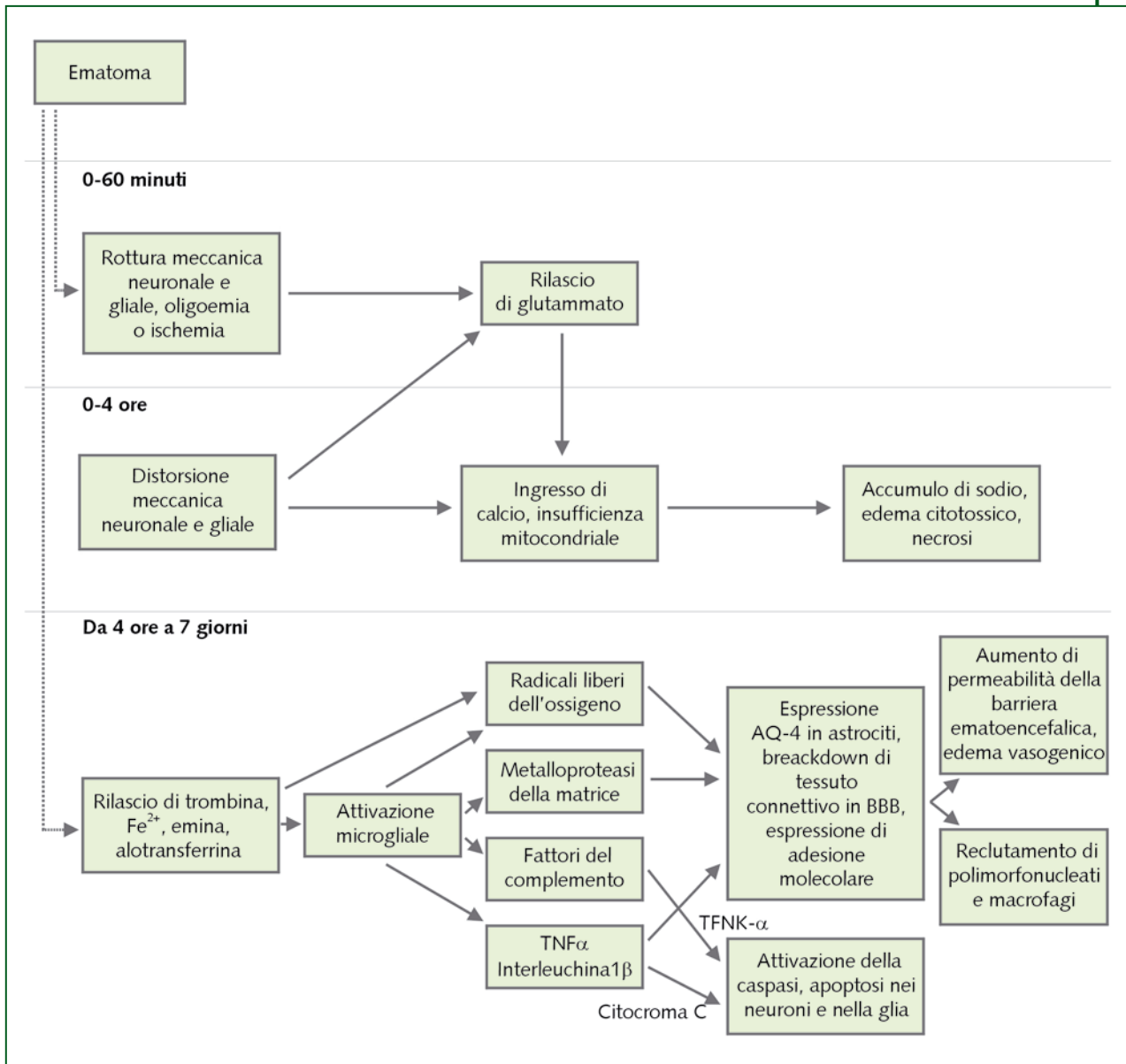


Figura 1. Rappresentazione della cascata di eventi causata dall'emorragia cerebrale. Modificata da [2]

L'espansione dell'ematoma e il risanguinamento risultano essere i maggiori predittori di esito sfavorevole sia in termini di disabilità sia di mortalità [8]. Tra i meccanismi fisiopatologici noti come responsabili del deterioramento clinico si annoverano, oltre all'espansione dell'ematoma, l'ipoperfusione/ipometabolismo nelle zone adiacenti all'ematoma e l'edema vasogenico. La formazione di idrocefalo e l'inondazione del sistema ventricolare sono altri fattori di esito sfavorevole [9].

Riassumendo, l'emorragia cerebrale è in grado di attivare una cascata di eventi deleteri a livello della sostanza sia bianca sia grigia. Lo stravasamento di sangue nel parenchima provoca distruzione tissutale diretta e culmina nell'espansione dell'ematoma con conseguente effetto massa sul tessuto circostante. La cascata infiammatoria viene anch'essa attivata ed è responsabile della necrosi tissutale, dell'apoptosi, e dell'edema cellulare, a loro volta responsabili dell'aumento della pressione intracranica. Quest'ultima, insieme all'edema, comporta una ipoperfusione a livello del tessuto circostante con conseguente ulteriore morte cellulare, infiammazione ed edema.

Dati presenti in letteratura indicano come la tempestività del trattamento medico e il ricovero in strutture specializzate possano migliorare l'outcome dei pazienti affetti da emorragia cerebrale [10]. Ecco che quindi, analogamente al contesto dell'ictus ischemico, anche nel caso dell'emorragia cerebrale potrebbe valere la regola del "time is brain". A parte il supporto delle funzioni vitali nelle prime fasi dell'ictus emorragico, è fondamentale lo stretto monitoraggio clinico del paziente anche al fine di stabilire l'opportunità di instaurare una terapia anti-edemigena e/o un intervento neurochirurgico di svuotamento dell'ematoma [2]. Inoltre sembrano ormai di fondamentale importanza, e collegate alla tempestività dell'intervento, la reversione della terapia anticoagulante così come la gestione dei valori di pressione arteriosa.

La comprensione degli intimi meccanismi fisiopatologici responsabili del danno è sicuramente fondamentale ai fini della ricerca sperimentale. Sperimentazioni cliniche controllate sono attualmente in corso allo scopo di valutare la possibile efficacia di neuroprotettori che hanno come target molecole o vie coinvolte nella degradazione dell'ematoma, nell'infiammazione o apoptosi e che hanno un documentato effetto benefico nel setting sperimentale [11,12].

Bibliografia

1. van Asch CJ, Luitse MJ, Rinkel GJ, van der Tweel I, Algra A, Klijn CJ. Incidence, case fatality, and functional outcome of intracerebral haemorrhage over time, according to age, sex, and ethnic origin: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol* 2010; 9: 167-76
2. Qureshi AI, Mendelow AD, Hanley DF. Intracerebral haemorrhage. *Lancet* 2009; 373: 1632-44
3. Al-Shahi Salman R, Labovitz DL, Stapf C. Spontaneous intracerebral haemorrhage. *BMJ* 2009; 339: b2586
4. Pantoni L. Cerebral small vessel disease: from pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges. *Lancet Neurol* 2010; 9: 689-701
5. Inzitari D. Leukoaraiosis: an independent risk factor for stroke? *Stroke* 2003; 34: 2067-71
6. Qureshi AI, Suri MF, Ostrow PT. Apoptosis as a form of cell death in intracerebral hemorrhage. *Neurosurgery* 2003; 52: 1041-7
7. Kazui MK, Sawada T, Yamaguchi T. Predisposing factors to enlargement of spontaneous intracerebral hematoma. *Stroke* 1997; 28: 2370-5
8. Davis SM, Broderick J, Hennerici M, Brun NC, Diringer MN, Mayer SA, et al. Hematoma growth is a determinant of mortality and poor outcome after intracerebral hemorrhage. *Neurology* 2006; 66: 1175-81
9. Josephson CB, Frantziar J, Samarasekera N, Al-Shahi Salman R. The persisting burden of intracerebral haemorrhage: can effective treatments be found? *PLoS Med* 2010; 7: e1000353
10. Qureshi AI, Suri MFK, Nasar A, Kirmani JF, Ezzeddine MA, Divani AA, et al. Changes in cost and outcome among US patients with stroke hospitalized in 1990 to 1991 and those hospitalized in 2000 to 2001. *Stroke* 2007; 38: 2180-4
11. Hwang BY, Appelboom G, Ayer A, Kellner CP, Kotchetkov IS, Gigante PR, Haque R, Kellner M, Connolly ES. Advances in neuroprotective strategies: potential therapies for intracerebral hemorrhage. *Cerebrovasc Dis* 2011; 31: 211-22
12. Kellner CP, Connolly ES Jr. Neuroprotective strategies for intracerebral hemorrhage: trials and translation. *Stroke* 2010; 41(10 Suppl): S99-S102