

# Anatomia patologica

**Prof. Thiene**

## **Infarto miocardico acuto (I.M.A.)**

**Definizione:** focolaio di necrosi ischemica.

**Aspetto:**

- Bianco (anemico)  $\Rightarrow$  senza ri-perfusione
- Rosso  $\Rightarrow$  con ri-perfusione

Le malattie cardiovascolari costituiscono il 40-45% delle cause di morte, nei Paesi ricchi. Significa che la nostra vita si interrompe molte volte per disturbi di circolazione. In Italia, ogni anno, i nuovi nati sono 550.000 e altrettante le morti, delle quali 200.000-250.000 per patologie cardiovascolari (2/3 per IMA  $\Rightarrow$  150.000).

Nel 90% dei casi, l'infarto è una complicanza dell'occlusione trombotica delle coronarie, che si impianta su aterosclerosi  $\Rightarrow$  blocco perfusione  $\Rightarrow$  ischemia  $\Rightarrow$  necrosi. L'IMA è un problema non solo di *morbilità*, ma anche di *mortalità*.

Per quanto riguarda la definizione di infarto, una volta si classificava infarto qualcosa di visibile macroscopicamente. Oggi, si riescono a individuare micro-infarti, mediante tecniche enzimatiche (immunoistochimica per lattico deidrogenasi, che viene persa dai miocardiociti necrotici).

Quindi, per infarto si intende un focolaio di necrosi ischemica di qualsiasi dimensione.

L'aspetto dell'infarto prima dell'“era della ri-perfusione” era bianco (rimane ex sangue). Oggi, con gli interventi disotturanti (trombolitici, angioplastica) si ha ri-perfusione e, quindi, un colore rossastro.

Necrosi coagulativa  $\Rightarrow$  aspetto giallastro. È la conseguenza dell'infarto. Si manifesta dopo molte ore dall'insorgenza dell'IMA.

La trombosi coronarica determina invariabilmente (se non risolta) un infarto miocardico, che però può avere anche altre cause (meno frequentemente).

Siccome, nel 90% dei casi, l'IMA è causato da trombosi coronarica, per salvare il paziente è necessario sciogliere il coagulo  $\Rightarrow$  es., farmaci trombolitici (precocemente dopo l'infarto), angioplastica (stumento coronarie) o aspirazione trombo (interventi più tardivi); si può utilizzare una reticella a valle dell'occlusione, per raccogliere i pezzi di coagulo che si staccano.

Ri-perfusione dopo 1-2 h dall'infarto  $\Rightarrow$  l'endotelio è già morto e il sangue di conseguenza finisce nell'interstizio  $\Rightarrow$  il territorio si imbibisce di sangue (emorragia su infarto).

**Cause dell'IMA:**

- **Placca aterosclerotica** (90% casi)
- Embolia
- Arterite
- Dissezione
- Anomalia coronarica
- Spasmo coronarico (?)
- Ponte miocardico (?) (è un tratto di coronaria che scorre nel miocardio)

Col tempo, dopo l'infarto, il trombo tende a sciogliersi spontaneamente (trombolisi):

| Tempo              | < 4 h | > 12-24 h |
|--------------------|-------|-----------|
| Trombosi occlusiva | 87%   | 65%       |

**Soglia di reversibilità dell'IMA** ⇒ 20-30 min (encefalo: 5 min; rene: 60-70 min, fegato: ore)

Per valutarla, si compiono esperimenti di occlusione e riapertura delle coronarie in tempi diversi (su cani).

**Sequenza delle alterazioni morfologiche nelle prime ore dall'IMA:**

- 15-20 min ⇒ picnosi nucleare, deplezione di glicogeno, rigonfiamento dei mitocondri
- 20-45 min ⇒ perdita dell'impermeabilità di membrana
- 45-60 min ⇒ danno della microcircolazione con rigonfiamento delle cellule endoteliali

L'IMA insorge dopo 30 minuti dall'interruzione del flusso. Consiste nella necrosi dei miociti e dell'endotelio.

Il danno irreversibile è ultrastrutturale: perdita della impermeabilità di membrana.

Dal punto di vista istologico, dopo 45 ore si manifesta con un aspetto ondulato dei miociti, che vengono stirati a fisarmonica (⇒ perdita di elasticità e vitalità ⇒ stiramento passivo). Ci possono essere anche fenomeni di contrattura perché è entrato calcio ⇒ contrazione dei miociti.

Dopo 8-12 ore, si osserva necrosi ischemica coagulativa (con espulsione dei nuclei). Se c'è stata riperfusione, ci sono anche eritrociti.

L'IMA diventa visibile macroscopicamente dopo 12 ore.

18-24 ore dalla necrosi ⇒ digestione del materiale necrotico. I miociti necrotici liberano sostanze chemotattiche che inducono la chemiotassi dei neutrofili (marginazione, rolling, diapedesi, ...). I neutrofili hanno enzimi in grado di degradare i miociti morti (*miocitolisi*).

3°-4° giorno ⇒ arrivo dei macrofagi, che fagocitano i detriti e vanno alla milza (⇒ smaltimento definitivo).

1°-4° settimana ⇒ inizia la cicatizzazione (⇒ tessuto di granulazione, ...).

Alterazioni ultrastrutturali del danno ischemico irreversibile:

- Vescicole di sarcolemma si distaccano  $\Rightarrow$  perdita di impermeabilità di membrana. A questo punto non c'è più distinzione tra interno ed esterno della cellula  $\Rightarrow$  entrata massiccia di calcio (fuori è 10.000 volte più concentrato che dentro)  $\Rightarrow$  contrattura.
- Rigonfiamento mitocondriale con comparsa di *dense bodies*.
- Figure mieliniche  $\Rightarrow$  pezzi di membrana

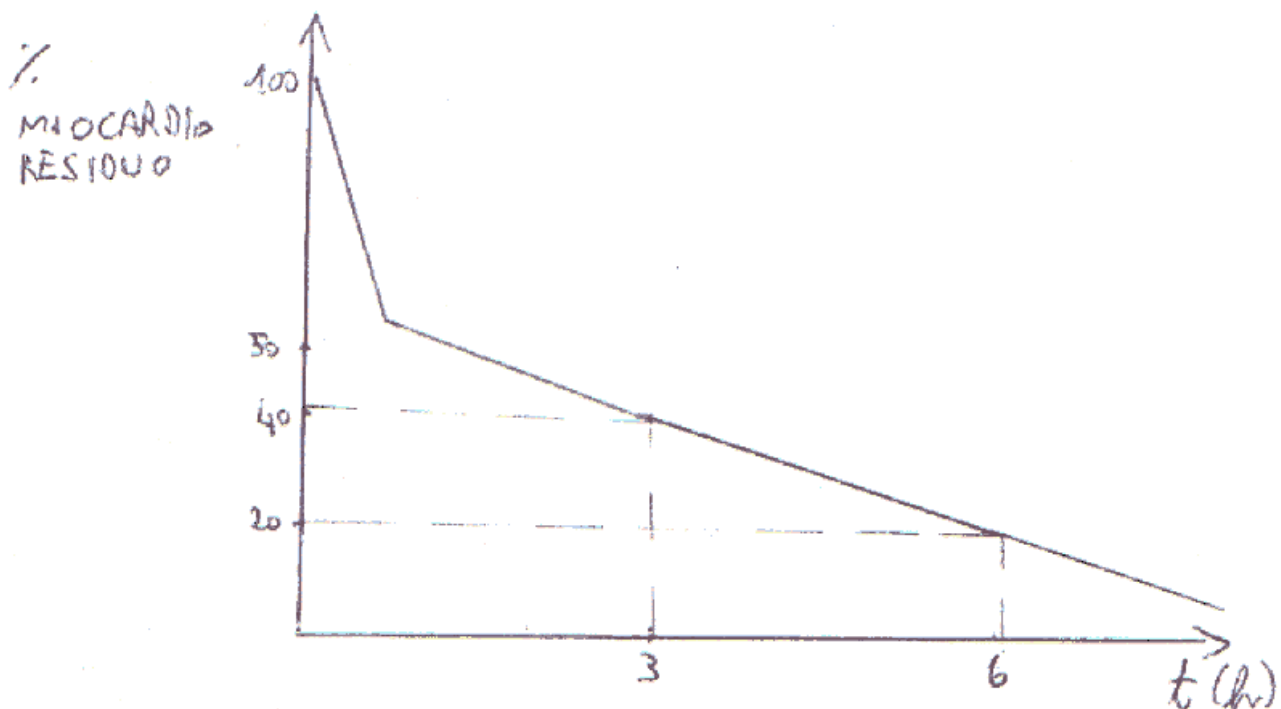
### Occlusione di una coronaria

Fino a 20 min  $\Rightarrow$  soglia di reversibilità

Dopo 30-40 min  $\Rightarrow$  necrosi subendocardica

Dopo 3 h  $\Rightarrow$  necrosi del 60% del territorio a rischio; si salva il subepicardico (perché può avere circoli collaterali e non ha un'alta pressione cavitaria da sopportare).

Dopo 4 giorni  $\Rightarrow$  necrosi del 100% ("a tutto spessore") del territorio a rischio



### **IMA - Topografia** (in circolo dominante dx):

1. *antero-settale*  $\Rightarrow$  occlusione ramo discendente anteriore (DA) della coronaria sx
2. *postero-settale*  $\Rightarrow$  occlusione coronaria dx
3. *laterale sinistro*  $\Rightarrow$  occlusione ramo circonflesso (CX) della coronaria sx
4. *circonfrenziale*  $\Rightarrow$  poco frequente
5. *ventricolare destro*  $\Rightarrow$  poco frequente

Antero-settale  $\Rightarrow$  parete anteriore ventricolo sx e 2/3 anteriori setto

Postero-settale  $\Rightarrow$  parete posteriore ventricolo sx e 1/3 posteriore setto

Laterale sinistro  $\Rightarrow$  parete laterale ventricolo sx

Circonfrenziale  $\Rightarrow$  a tutto campo

Ventricolare destro  $\Rightarrow$  ventricolo dx

Coronarie (in circolo dominante dx):

- Destra  $\Rightarrow$  ventricolo dx; va molto posteriormente, quindi dà ramo discendente posteriore (DP) per parete posteriore ventricolo sx e 1/3 posteriore setto.
- Sinistra  $\Rightarrow$  tronco comune si biforca in:
  - Ramo discendente anteriore (DA)  $\Rightarrow$  parete anteriore ventricolo sx e 2/3 anteriori setto
  - Ramo circonflesso (CX)  $\Rightarrow$  parete laterale del ventricolo sx

80% popolazione  $\Rightarrow$  circolo coronarico dominante dx

20% popolazione  $\Rightarrow$  circolo coronarico dominante sx o bilanciato

#### IMA - Estensione murale:

- *Sub-endocardico*  $\Rightarrow$  solo sub-endocardio; infarto *non-Q*  $\Rightarrow$  in ECG, no onda Q
- *Transmurale*  $\Rightarrow$  a tutto spessore; infarto *Q*  $\Rightarrow$  in ECG, c'è onda Q

L'IMA sub-endocardico è oggi sempre più frequente, perché si riesce sempre più a bloccare il progredire del "fronte d'onda" dell'infarto, impedendo la sua progressione a transmurale.

IMA transmurale  $\Rightarrow$  occlusione trombotica coronarie nel 90% dei casi

IMA subendocardico  $\Rightarrow$  occlusione trombotica coronarie nel 33% dei casi

Gli IMA subendocardici sono spesso circonfenziali (cioè molto estesi), se si occlude la coronaria dominante.

La metà subendocardica del miocardio ventricolare sx è responsabile del 75% della contrattilità. Si muore per perdita del 75% della contrattilità, anche se si ha perso solo il 50% della massa.

#### IMA - Complicanze letali:

- **Morte improvvisa aritmica**  $\Rightarrow$  70%; es., fibrillazione ventricolare
- **Shock cardiogeno**  $\Rightarrow$  20%; il cuore non si contrae più a sufficienza
- **Rottura del cuore**  $\Rightarrow$  8-10%; scoppio del cuore
- **Embolie**  $\Rightarrow$  1%; si generano nell'area infartuata

### **Autopsia del 25/2/03**

Il paziente è morto per IMA.

Angina pectoris  $\Rightarrow$  quando la coronaria è ostruita (per un processo aterosclerotico) per oltre il 75% del lume. Si crea una discrepanza tra le esigenze metaboliche del miocardio e i metaboliti che possono effettivamente transitare nel lume. Si ha la produzione (per glicolisi anaerobia) di acido lattico  $\Rightarrow$  stimola le terminazioni dolorifiche del pericardio, generando dolore.

**Discussione delle complicanze letali dell'IMA** (vedi sopra)

La morte improvvisa aritmica o elettrica in genere interviene nelle prime ore dopo l'infarto. Spesso, i pazienti muoiono dove si trovano o in ambulanza: non riescono ad arrivare in unità coronarica (UC).

Per shock cardiogeno si muore in 1-2 giorni.

La rottura del cuore dà i suoi sintomi nella prima settimana.

Per embolia si muore dopo la prima settimana.

Per evitare la **morte improvvisa aritmica**, bisogna soccorrere immediatamente il paziente e portarlo subito in UC, dove si possono monitorare costantemente le sue condizioni (con l'ECG); se per caso ha fibrillazione o blocco A-V, si può intervenire con pacemaker o con defibrillatore.

In UC il paziente viene messo a letto. Ci sono anche farmaci anti aritmici.

L'introduzione delle UC ha diminuito del 20-30% la mortalità per morte improvvisa aritmica (prevenzione secondaria).

Per curare lo **shock cardiogeno**, bisogna sciogliere il trombo ( $\Rightarrow$  trombolitici) e riperfondere. Sono anche previsti interventi chirurgici che possono distruggere il trombo, disostruendo così la coronaria aterosclerotica su cui si è attaccato il trombo.

L'infarto è un fronte d'onda che si propaga dal sub-endocardio agli strati più esterni (col tempo passa da sub-endocardico a transmurale). Se si agisce (riperfondendo) entro tre ore si blocca questo processo.

L'introduzione dei trombolitici e dell'angioplastica ha ridotto la mortalità per IMA.

La **rottura del cuore** (o "crepacuore") non è prevedibile e curabile. Consiste in una breccia che fa comunicare la cavità ventricolare con quella pericardica. Questa complicanza è in aumento negli ultimi tempi, poiché si tenta sempre più di riperfondere, anche negli infarti transmurali: facendo così, si infarcisce di sangue un tessuto rigido e necrotico  $\Rightarrow$  il sangue va nell'interstizio  $\Rightarrow$  il cuore si gonfia e si rompe. Ciò si verifica perché non sempre si è in grado di determinare quando è iniziato l'infarto e, quindi, in questi casi non ci si rende conto che l'infarto è già transmurale. La riperfusione va praticata solo per gli infarti sub-endocardici.

Le **embolie** si formano quando si usano trombolitici che rompono il trombo e lo mandano in circolo. L'incidenza di morte per embolia negli infartuati sta diminuendo, a causa dell'utilizzo di anti-aggreganti e anti-coagulanti.

Per evidenziare l'IMA, si pratica un'immunoistochimica per la lattico deidrogenasi (viene persa dai miocardiociti necrotici).

Un IMA postero-settale dà blocco A-V, perché dalla coronaria dx nasce l'arteria del nodo A-V. Dal nodo A-V nasce il fascio di His. Quindi si ha il blocco del nodo A-V.

Questo cuore presenta una "**focaccia**" di sangue (1-2 hg)  $\Rightarrow$  raccolta ingente di sangue che si accumula nel pericardio e circonda tutto il cuore.

Questo cuore mostra una rottura, una breccia che fa comunicare le cavità ventricolare e pericardica.

Oltre 3 h dall'IMA, non è più opportuno sciogliere il trombo  $\Rightarrow$  altrimenti la riperfusione infarcisce il cuore di sangue e ne favorisce la rottura (vedi prima). Inoltre, il cuore è edematoso e quindi la coronaria non si riperfonde (*non-reflow*).

In questa situazione, anche il massaggio cardiaco è inopportuno: non fa altro che favorire la rottura della già debole parete ventricolare.

C'è un trombo che ha parzialmente tappato la rottura del cuore, in modo da ritardare l'insorgenza delle complicanze fatali. È la prima volta che Thiene vede una cosa del genere.

Quest'IMA ha almeno 3 giorni, anche se il paziente è morto in 1° giornata (di ricovero).

**Diagnosi**  $\Rightarrow$  IMA postero-settale da trombosi della coronaria dx (su aterosclerosi), in circolo dominante dx, con complicanza di emopericardio dovuto a rottura del cuore.

La rottura del cuore è dovuta principalmente a un eccesso di infiltrato granulocitario (i neutrofili arrivano precocemente per digerire il tessuto necrotico)  $\Rightarrow$  la digestione non si limita ai miociti necrotici, ma si estende anche all'impalcatura che regge i miociti (collagene).

Anche l'aumento della pressione ventricolare concorre a rompere il cuore.

La rottura del cuore si verifica, infatti, prima che inizino i processi riparativi (con formazione di cicatrice).

Altri sintomi:

- Fumatore  $\Rightarrow$  polmoni con abbondantissimo pigmento antracotico e con enfisema e bronchite cronica ostruttiva (per via del muco).
- Bevitore  $\Rightarrow$  fegato steatosico (untuoso e giallastro) e ingrossato (2,250 Kg).
- Reni da shock  $\Rightarrow$  corticale bianca; cause: diminuzione della pressione o della portata, anemia.
- Grave aterosclerosi aortica  $\Rightarrow$  l'aorta è completamente tappezzata da placche aterosclerotiche

---

Il tracciato di fibrillazione ventricolare è un tracciato di morte. Può interrompersi, mediante l'uso del defibrillatore  $\Rightarrow$  resuscitazione.

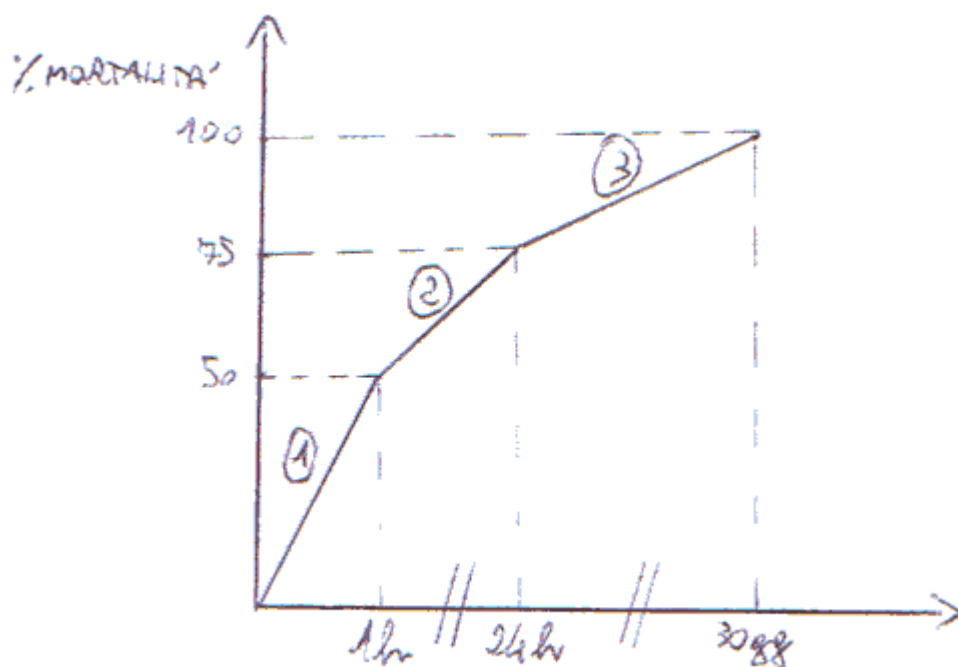
Morte improvvisa aritmica  $\Rightarrow$  spesso porta a morte prima di arrivare in ospedale  $\Rightarrow$  problema di tempo.

Shock cardiogeno  $\Rightarrow$  bisogna disostruire la coronaria prima possibile, per diminuire la perdita di miocardio.

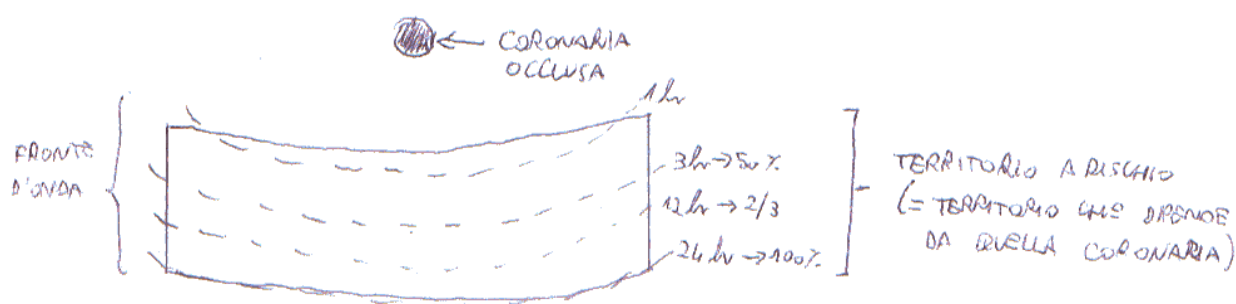
Rottura di cuore  $\Rightarrow$  incidenza relativa aumentata negli ultimi anni (anche se la mortalità è diminuita), perché le incidenze della morte improvvisa aritmica e dello shock cardiogeno sono diminuite. Oggi, inoltre, si riperfonde anche quando è troppo tardi  $\Rightarrow$  infarcimento di sangue nel tessuto necrotico  $\Rightarrow$  facilitazione della rottura.

Andamento della mortalità nell'IMA a decorso fatale

1. Rischio di morte improvvisa aritmica
2. Rischio di shock cardiogeno
3. Rischio di rottura del cuore



Nello shock cardiogeno viene perso almeno il 40% del miocardio vitale. Insorge entro ~ 24 h, perché ci vuole tempo perché il fronte d'onda estenda l'IMA da subendocardico a transmurale.



Se questo miocardio è più del 40% di tutta la massa miocardica  $\Rightarrow$  shock cardiogeno.

|  |
|--|
| <b>IMA letale - Morte improvvisa aritmica:</b> |
|--|

- |   |
|---|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fibrillazione ventricolare <math>\Rightarrow</math> 85%</li> <li>• Asistolia <math>\Rightarrow</math> 10%</li> <li>• Dissociazione elettro-meccanica primaria <math>\Rightarrow</math> 5%</li> </ul> |
|---|

Fibrillazione ventricolare  $\Rightarrow$  le fibre si contraggono ognuna per conto suo.

Asistolia  $\Rightarrow$  blocco A-V  $\Rightarrow$  cuore paralizzato: fibre *stand-still*.

Dissociazione elettro-meccanica  $\Rightarrow$  normalmente c'è l'accoppiamento eccitazione-contrazione. In questa condizione, invece, l'ECG è normale, ma manca l'accoppiamento eccitazione-contrazione  $\Rightarrow$  il cuore non si contrae. Ce ne sono due tipi:

- Primaria  $\Rightarrow$  il miocita ha un'attività elettrica di membrana, ma l'apparato contrattile è danneggiato irreversibilmente, paralizzato. Problema del miocita.
- Secondaria  $\Rightarrow$  insorge quando l'accoppiamento eccitazione-contrazione potrebbe esserci, ma non si può esplicare, a causa dell'interruzione della circolazione. Es., in caso di embolia polmonare, si blocca l'arteria polmonare; in questo modo non arriva al cuore più sangue da pompare. Lo stesso può succedere in caso di rottura del cuore  $\Rightarrow$  emopericardio che comprime i ventricoli e impedisce lo svuotamento degli atri nei ventricoli. Problema del cuore.

La dissociazione elettro-meccanica potrebbe essere un fenomeno di shock cardiogeno iperacuto (in cui si ha istantaneamente la perdita della capacità contrattile di tutto il miocardio).

In una condizione di dissociazione elettro-meccanica si può sopravvivere per pochi minuti. Nello shock cardiogeno, invece, si può vivere per ore.

**IMA letale - Shock cardiogeno  $\Rightarrow$  primo infarto o reinfarto con perdita di massa miocardica > 40%.**

Lo shock cardiogeno può essere anche originato dalla somma di vari infarti, in cui complessivamente la perdita di miocardio supera il 40%.

L'IMA è tanto più esteso quanto più proximale è l'occlusione.

Se si occlude il ramo circonflesso della coronaria sx in circolo dominante sx, l'infarto è più grave del normale. Lo è ancora di più se si occlude il tronco comune della coronaria sx (in circolo dominante sx)  $\Rightarrow$  "pan-infarto".

**IMA letale - Rottura del cuore:**

- *Parete libera*  $\Rightarrow$  80%; dà emopericardio e poi dissociazione elettro-meccanica secondaria
- *Setto interventricolare*  $\Rightarrow$  15%; dà comunicazione interventricolare
- *Muscolo papillare della mitrale*  $\Rightarrow$  5%; dà insufficienza mitralica acuta

La rottura del cuore può aversi con 3 possibili meccanismi:

1. la parete si rompe, non essendosi prima assottigliata
2. dilatazione aneurismatica  $\Rightarrow$  parete si assottiglia  $\Rightarrow$  > rischio di rottura
3. la parete si erode, fino a rompersi

La rottura del cuore insorge per infarti piccoli (perdite di miocardio del 10% o meno).

*Morte di Gesù:*

- *Insufficienza respiratoria da crocefissione* **P** *provoca l'assenza del contributo al ritorno venoso della depressione intratoracica.*



- *Scompenso ventricolare dx **P** si nota quando il centurone scaglia contro Gesù la lancia **P** esce del liquido.*
- *Non c'è stata rottura di cuore, come invece traspare dalle raffigurazioni antiche.*

### **Rottura della parete libera**

**IMA - Espansione dell'infarto: allargamento dell'area infartuale per assottigliamento e dilatazione della parete, senza propagazione dell'infarto per formazione di nuova necrosi** ⇒ favorisce la rottura del cuore.

La parete, mentre si assottiglia, si espande, per la legge di LaPlace:

$$T \sim (P \cdot r) / s$$

La tensione è proporzionale alla pressione endocavitaria e al raggio del cuore, mentre è inversamente proporzionale allo spessore della parete ⇒ se ↓, ↑ tensione ⇒ ↑ rischio di rottura del cuore.

### **Rottura del setto interventricolare**

Il sangue lentamente trapana la parete del setto, col passare del tempo.

### **Rottura del muscolo papillare della mitrale**

Avviene che la mitrale non è più vincolata nella sua escursione ⇒ un lembo valvolare fluttua liberamente in aorta.

Può verificarsi anche in infarti subendocardici, in quanto i muscoli papillari sono strutture sub-endocardiche, a differenza degli altri due tipi di rottura precedenti.

Muscolo papillare posteriore ⇒ 3 tronchi ⇒ una eventuale rottura è tollerata maggiormente (quello anteriore ne ha solo 2).

La gravità di questo tipo di rottura dipende dal punto in cui avviene la lesione:

- Base ⇒ più grave, perché sono escluse tutte le corde tendinee
- Metà
- Apice ⇒ meno grave, perché alcune corde tendinee rimangono funzionali

### **IMA - Storia naturale delle complicanze meccaniche:**

| <i>Rottura</i>   | <i>Morte dopo</i> |
|--|-------------------|
| Rottura esterna con tamponamento   | min               |
| Rottura muscolo papillare con insufficienza mitralica ed edema polmonare acuto | h                 |
| Rottura del setto con shunt sx-dx  | gg                |

### **IMA in era pre-trombolitica:**

- Anemico, transmurale
- Espansione con aneurisma, con complicazione di shock cardiogeno, rottura, trombosi murale, embolia
- Pericardite
- Infarto ventricolare dx

**IMA in era post-trobolitica:**

- Rosso, sub-endocardico
- Rara espansione e sue complicanze
- Pericardite molto frequente
- Danni da riperfusione (aritmie? ematomi intramurali con dissezione e rottura?)

Infarti misti rossi e bianchi:

- Bianco  $\Rightarrow$  dopo la riapertura del vaso, il sangue non è entrato nel microcircolo (perché esso è occluso).
- Rosso  $\Rightarrow$  dopo la riapertura del vaso, il sangue è uscito nell'interstizio (il microcircolo è morto).

**IMA - Complicanze potenzialmente letifere:**

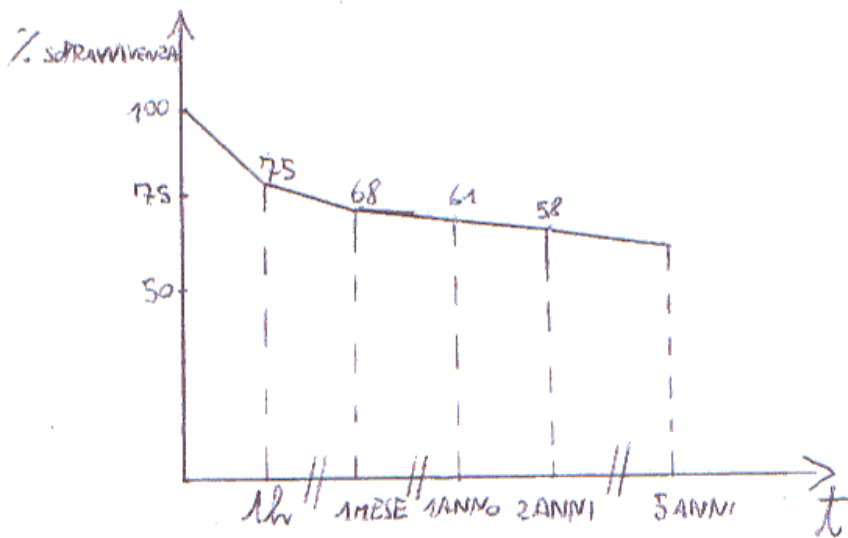
- *Aneurisma*
- *Trombosi murale*
- *Embolia*
- *Tachicardia ventricolare*  $\Rightarrow$  predispone a fibrillazione ventricolare

**IMA - Complicanze minori:**

- *Pericardite:*
  - *Epi-infartuale*  $\Rightarrow$  fibrinosa; si ha nel 20% dei casi di IMA transmurale e nel 5% dei casi di IMA sub-endocardico.
  - *Diffusa* (sindrome di Dressler)  $\Rightarrow$  siero-fibrinosa; pan-pericardite, si accompagna a pleurite
- *Disturbi transitori di conduzione o di automatismo:*
  - Asistolia (blocco)  $\Rightarrow$  disturbo di conduzione. Può però esserci ritmo idioventricolare, che tiene in vita il paziente (bisogna comunque impiantare un pacemaker). Circolo dominante dx (70-80% dei casi)  $\Rightarrow$  dà arterie per il tessuto di conduzione (che tuttavia non è sensibilissimo all'ischemia). Inizialmente dà l'arteria del nodo S-A; dalla crux cordis origina l'arteria del nodo A-V. Quindi, se l'occlusione è vicino all'origine, si ha blocco S-A; se è più a valle, si ha blocco A-V.
  - Extrasistoli  $\Rightarrow$  disturbi di automatismo.

**Complicanze dell'infarto miocardico in fase tardiva:**

- Morte improvvisa  $\Rightarrow$  generata dalla cicatrice post-infartuale ("cardiosclerosi")
- Reinfarto  $\Rightarrow$  soprattutto in seguito a shock cardiogeno
- Aneurismi  $\Rightarrow$  il sangue, invece di andare in aorta, va nell'aneurisma ( $\Rightarrow$  è come un sacco)
- Trombosi murale ed embolie
- Scompenso cardiaco congestizio
- Insufficienza mitralica cronica  $\Rightarrow$  se c'è rottura del muscolo papillare al livello dell'apice, oppure se si ha sclerosi del muscolo papillare. Alla lunga, in questo caso, si ha scompenso cardiaco congestizio.

Storia naturale dell'IMA (1977 ⇒ era pre-trombolitica)

Su 100 pazienti, 25 muoiono subito (entro 1 h). Un'altra parte decede entro un mese. Poi, si ha il 3% annuo di mortalità dovuta alle complicanze letifere in fase tardiva (vedi sopra). Dopo 5 anni solo il 50% dei pazienti sono vivi.

**Sindromi coronariche acute****Cause:**

1. *Aterosclerosi coronarica* ⇒ > 90%
2. *Embolia coronarica* ⇒ 9%; es., da trombosi in atrio sx
3. *Arterite coronarica* ⇒ 3%; dà angina pectoris o IMA
4. *Dissezione coronarica* ⇒ 1%
5. *Anomalie congenite coronariche* ⇒ 1%

{ Embolo ⇒ si forma in un'arteria normale  
 { Trombo ⇒ si forma in un'arteria in cui c'è già un trombo

Un embolo può avere varia natura ⇒ trombo, mixoma (tumore benigno del cuore), batteri (es., endocardite), ...

Arterite ⇒ infiammazione di un'arteria

Dissezione ⇒ il sangue viene a scorrere in un nuovo canale, tra la tonaca media e la tonaca avventizia ⇒ il lume originario viene schiacciato a un lato dal sangue che scorre nel nuovo canale ⇒ occlusione.

Normalmente, la coronaria dx origina dal seno di Valsalva dx, la sx da quello sx; dal seno di Valsalva posteriore non originano coronarie. Può avvenire che che entrambe le

coronarie originino dallo stesso seno di Valsalva  $\Rightarrow$  la coronaria anomala ha un decorso tortuoso ed è schiacciata  $\Rightarrow$  ischemia.

La presenza di una **placca aterosclerotica in una coronaria** può portare a:

1. *Angina pectoris stabile (APS)*
2. *Angina pectoris instabile (API)*
3. *Infarto miocardico acuto (IMA)*
4. *Morte improvvisa (MI)*

Sono i quattro quadri clinici in cui si può manifestare una sindrome coronarica acuta.

Angina pectoris  $\Rightarrow$  dolore al petto di natura ischemica.

### **Angina pectoris stabile (APS)**

Compare sempre quando si compie uno sforzo superiore a una certa entità. È prevedibile ( $\Rightarrow$  dipende dall'entità dello sforzo).

C'è una placca non complicata a livello dell'intima (cellule muscolari lisce + connettivo denso  $\Rightarrow$  *placca fibro-muscolare*), ma c'è comunque un lume residuo  $\Rightarrow$  è sufficiente in condizioni di riposo, ma non basta più se si compie uno sforzo di una certa entità.

L'entità dello sforzo a cui compare il dolore dipende dall'entità della placca.

Talvolta nella placca si crea un core di lipidi, colesterolo, detriti cellulari, ...  $\Rightarrow$  se si rompe questa massa, vengono liberati fattori trombogenici (es., fattore tissutale)  $\Rightarrow$  trombo. Ciò non può avvenire, se la placca è esternamente rivestita da un cappuccio fibroso.

Col tempo la placca cresce (fino a occupare il 75% del lume), ma non si complica mai. Infatti, la placca ha natura connettivale (= resistente)  $\Rightarrow$  non si rompe  $\Rightarrow$  no trombi. Anche se contiene lipidi, ha una capsula fibrosa che ne previene la fuoriuscita  $\Rightarrow$  non dà trombosi.

### **Angina pectoris instabile (API)**

È simile a un infarto miocardico acuto (IMA). Si manifesta con un dolore che compare imprevedibilmente. Spesso è preinfartuale (dopo pochi giorni  $\Rightarrow$  IMA).

La placca non è stabile  $\Rightarrow$  subisce alterazioni repentine: si rompe e stimola la trombogenesi  $\Rightarrow$  embolie distali.

La differenza tra l'API e l'IMA consiste nel fatto che, nonostante in entrambi i casi si occlude una coronaria, nell'API c'è comunque un po' di flusso, mentre nell'IMA il flusso è totalmente assente.

Placca in API:

- Trombo di piastrine e fibrina, che può rompersi, dando
- Embolia distale
- Vasocostrizione

**Angina pectoris di Prinzmetal**  $\Rightarrow$  Talvolta, nell'API il dolore può non essere legato a trombosi, ma a fenomeni vasomotori: alcune placche sono molto reattive  $\Rightarrow$  possono

indurre vasocostrizione (o vasospasmo)  $\Rightarrow$  la placca fa sì che il lume si occluda del tutto transitoriamente (ma a riposo il lume è solo parzialmente occluso). In ECG si nota un sopraslivellamento dell'intervallo ST.

### **Infarto miocardico acuto (IMA)**

Nel 90% dei casi, esso è dovuto a trombosi coronarica. Questi casi sono simili all'API, ma qui l'occlusione è totale (vedi sopra).

Si ha:

- Occlusione trombotica con blocco totale del flusso
- Pre-esistente stenosi di basso grado ( $< 50\%$ ) in 2/3 dei casi
- Spesso la placca si rompe  $\Rightarrow$  il cappuccio fibroso si assottiglia e poi si rompe  $\Rightarrow$  il contenuto lipidico contiene il fattore tissutale ed altri fattori trombogenici  $\Rightarrow$  trombosi.

Placche a rischio di dare occlusione:

- Grande core lipidico ( $> 50\%$  del volume della placca)
- Cappuccio fibroso sottile
- Molti macrofagi  $\Rightarrow$  erodono il cappuccio connettivale, tramite enzimi litici (es., metalloproteasi)
- Rare cellule muscolari lisce  $\Rightarrow$  infatti il cappuccio fibro-muscolare è sottile
- Alta espressione di metalloproteasi
- Alto contenuto di fattore tissutale  $\Rightarrow$  trombogenico



*Placca stabile*  $\Rightarrow$  connettivo denso. Se anche c'è un core lipidico, esso è protetto dal cappuccio fibroso.



*Placca instabile*  $\Rightarrow$  progressivamente  $\uparrow$  core lipidico e  $\downarrow$  cappuccio fibroso, fino alla rottura della placca.

Nel 25% dei casi, specialmente nei giovani, la trombosi si verifica in assenza di rottura della placca (che è apparentemente stabile)  $\Rightarrow$  "fenomeno di erosione endoteliale": la tonaca intima (endotelio) viene erosa  $\Rightarrow$  esposizione di fattori trombogenici  $\Rightarrow$  trombo. L'erosione avviene per danni meccanici (stress emodinamico  $\Rightarrow$  es., dove le coronarie si biforcano) o flogistici ( $\Rightarrow$  cellule infiammatorie distruggono l'endotelio). L'endotelio è quindi un fattore stabilizzante contro la trombosi.

### **Morte improvvisa (MI)**

Un soggetto può morire improvvisamente, pur non avendo mostrato alcun sintomo in precedenza  $\Rightarrow$  morte per evento coronarico acuto  $\Rightarrow$  ischemia  $\Rightarrow$  aritmia ventricolare (es., fibrillazione).

MI giovanile  $\Rightarrow$  dovuta spesso ad aterosclerosi coronarica:

- Vasospasmo  $\Rightarrow$  70% dei casi (vedi discorso fatto per angina pectoris di Prinzmetal)

- Trombosi acuta  $\Rightarrow$  25-30% dei casi; soprattutto nel 1° tratto del ramo DA della coronaria sx
- Erosione  $\Rightarrow$  2/3 dei casi; distruzione  $\Rightarrow$  1/3 dei casi
- Accelerata proliferazione di cellule muscolari lisce nell'intima  $\Rightarrow$  90% dei casi

All'inizio ( $\Rightarrow$  età giovanile) c'è una placca con cellule muscolari lisce e connettivo denso, che poi col tempo ( $\Rightarrow$  adulti, anziani) viene a presentare un core lipidico. Quindi, di solito, nei giovani non si ha trombosi, bensì vasospasmo.

Diagnosi:

- ECG sotto sforzo (prima)
- Coronarografia (dopo)

Terapia:

- Medica ( $\Rightarrow$  con farmaci)
  - Stabilizzazione della placca  $\Rightarrow$   $\downarrow$  contenuto di lipidi della placca
  - Trombolisi  $\Rightarrow$  farmaci anti-piastre e anti-fibrina
- Cardiologia interventistica
  - Aterectomia  $\Rightarrow$  angioplastica primaria con palloncino
  - Impianto di uno *stent*  $\Rightarrow$  rete metallica che sostiene la parete e ne impedisce collasso/occlusione.

Si può usare un "cestello" che raccoglie a valle i frammenti atero-trombotici rilasciati dalla rottura dell'occlusione.

La terapia migliore è l'angioplastica primaria, ma non tutti gli ospedali sono attrezzati in tal senso: in questi casi si procede con la trombolisi.

---

## **Autopsia dell'11/3/03**

**Anamnesi:**

- 86 anni, femmina
- Arteriopatia obliterante agli arti inferiori  $\Rightarrow$  amputazione gamba dx (2000), per necrosi gassosa (tipica complicanza), nonostante bypass femoro-popliteo sottoarticolare dx
- Diabete mellito insulino-trattato
- Ipertesa da almeno 20 anni, ma ECG e cuore apparentemente normali
- 5 interventi all'utero (fibromatoso)
- Catetere peridurale per terapia antalgica
- Ricoverata per obliterazione delle arterie dell'arto inferiore sx  $\Rightarrow$  cancrena gassosa 1° dito del piede sx  $\Rightarrow$  amputato
- Complicanza di trombosi venosa profonda surale (tipica)
- Retinopatia diabetica all'occhio sx; trombosi vena centrale retinica dx ( $\Rightarrow$  cecità occhio dx)
- Mialgie alle piante dei piedi
- Claudicatio da 15 anni

- Qualche episodio di parestesia
- Inizio di insufficienza renale
- Coprostasi

Anche la figlia, 2 mesi fa, ha subito l'amputazione della gamba dx

Cancrena:

- Secca ⇒ mumificazione
- Gassosa ⇒ dovuta a germinazione di batteri anaerobi ⇒ produzione di gas. Ci sono tumefazione e bolle ⇒ gonfiore dovuto a gas putrefattivi

Complicanze del diabete:

- Arteriopatia periferica e coronaropatia
- Nefropatia
- Retinopatia
- Neuropatia (SNP, SNA)

Diabete mellito:

- Giovanile (I tipo ⇒ insulino-dipendente) ⇒ insufficienza pancreatica (malattia autoimmune)
- Adulto (II tipo ⇒ insulino-resistente) ⇒ resistenza all'azione dell'insulina

In questo caso, la paziente aveva il diabete mellito di tipo II, ma veniva trattata lo stesso con insulina.

È comparso un quadro di vomito ricorrente, inizialmente correlato al trattamento con vasodilatatori (utilizzati per lenire gli effetti della cancrena); esso tuttavia perdurava anche dopo la sospensione del trattamento. Forse il vomito era dovuto alla morfina (⇒ terapia antalgica).

Negli ultimi giorni, la paziente veniva alimentata tramite un catetere che, dalla vena giugulare interna, arrivava all'atrio dx (CVC).

C'è stata una complicanza polmonare (edema) che ha dato poi insufficienza ventricolare dx.

Forse sulla complicanza polmonare si è impiantata un'infezione (negli ultimi giorni è comparsa leucocitosi).

L'ultimo giorno di vita della paziente, un RX al torace dimostrava una velatura alle basi polmonari, ma niente di ben definito.

Diagnosi ipotizzata:

- Insufficienza cardiorespiratoria

Diagnosi differenziale:

- Broncopolmonite con edema o embolia polmonare

**Autopsia:**

- Idrotorace (3 l: 1,5 per lato) ⇒ liquido trasparente nel cavo pleurico ⇒ indice di scompenso ventricolare dx o di embolia polmonare

- Enfisema polmonare ⇒ ha coperto l'aia cardiaca.
- Netta antracosi (ma la paziente non fumava ⇒ smog)
- Idropericardio
- Edema polmonare
- Piccolo nodulo nel polmone ⇒ TBC in età pediatrica?

No emboli in arteria polmonare, no broncopolmonite, no microembolie nei polmoni.  
Quindi, no fenomeni trombo-embolici (anche perché la paziente è stata trattata con eparina).

### Cuore e vasi

L'aorta è perfetta ⇒ l'aterosclerosi è distale.

Carotide ⇒ placca ulcerata, ma non ostruttiva, presso la biforcazione.

C'è un po' di lipidosi nelle arterie polmonari ⇒ l'enfisema ha causato un po' di ipertensione polmonare.

Miocardio di colore "a carne lessata" ⇒ degenerazione del miocardio per insufficienza respiratoria e stato settico. Non si tratta di necrosi ischemica, ma comunque di un cedimento (*miocardosi*).

Peso del cuore ⇒ 400 g ⇒ lieve ipertrofia del ventricolo sx per ipertensione

Coronaria dx sub-occlusa ⇒ aterosclerosi

Distrofia calcifica dell'anulus della mitrale e dell'aorta ⇒ ma qui non ha dato sintomi. È un processo correlato all'invecchiamento (aging).

### Rene

Forse glomerulonefrite diabetica

Cisti urinosa ⇒ aterosclerotica

Corticale pallida ⇒ insufficienza circolatoria

Arterie renali pervie

Papillite necrotizzante ⇒ tipica complicanza del diabete

È un rene diabetico, non aterosclerotico.

L'altro rene presenta aterosclerosi nei rami di medio calibro dell'arteria renale.

### Altri sintomi

Fegato "a noce moscata" ⇒ stasi subacuta ⇒ conferma del cedimento biventricolare

Lieve gastrite emorragica ⇒ sintomo di scompenso cardiaco

### Diagnosi

Quadro di scompenso cardiaco congestizio, con edema polmonare, idrotorace e idropericardio, fegato da stasi subacuta e gastrite emorragica, in paziente diabetico con grave vasculopatia periferica e amputazione della gamba dx e dell'alluce sx. Grave nefropatia diabetica.



## Aterosclerosi

**Arteriosclerosi** ⇒ il prodotto di qualsiasi processo patologico che colpisce le arterie e che porta a un'aumentata rigidità (per perdita progressiva di elasticità) e a una riduzione del calibro del lume. È un processo degenerativo e riguarda le arterie di piccolo calibro e le arteriole.

**Aterosclerosi** ⇒ degenerazione iperplastica dell'intima di arterie di medio-grande calibro. Ha carattere in parte degenerativo, in parte iperplastico. Riguarda soprattutto i distretti (nell'ordine):

- Coronarico
- Carotideo
- Femorale
- Renale
- Mesenterico

Si vede un rilievo collinare (certe volte centralmente, certe altre eccentricamente) che prosietta nel lume. Esso è composto da:

- core fibroso ⇒ iperplasia
- pappa lipidica ⇒ degenerazione; non è sempre presente.

Effetti dell'aterosclerosi:

1. **Stenosi** ⇒ restringimento del lume: si supera la soglia ischemica (75% di stenosi); ciò avviene soprattutto nelle arterie di medio calibro: coronarie e carotidi.
2. **Rottura** ⇒ cedimento della parete (nel caso dell'aorta): è difficile che l'aorta si occluda tanto, ma si può avere un cedimento ⇒ aneurisma progressivo che può condurre a rottura ⇒ morte per emorragia.
3. **Embolia** ⇒ trombosi che dà distacco di emboli, che creano fenomeni occlusivi a distanza (ciò succede soprattutto a carico dell'aorta).

Aterosclerosi nelle arterie carotidi:

- Esterne ⇒ no
- Interne ⇒ sì ⇒ ictus cerebrali

Aterosclerosi nella arteria femorale ⇒ gangrena dell'arto inferiore

Aterosclerosi nelle arterie coronarie ⇒ infarto miocardico acuto (IMA)

Aterosclerosi - lesioni elementari:

- *Ispessimento intimale*
- *Stria lipidica (fatty streak)* ⇒ macchie gialle: accumuli di lipidi in monociti
- *Placca stabile* ⇒ asintomatica finché non si complica
- *Ateroma e placca vulnerabile* ⇒ rischio di complicanze
- *Placca complicata*

Una placca può dare stenosi grave, senza però diventare vulnerabile e quindi andare incontro a complicanze ⇒ diventa comunque sintomatica, senza però rompersi.

Stria lipidica (fatty streak)  $\Rightarrow$  è composta da monociti che infiltrano l'intima, si riempiono di lipidi e assumono il nome di *cellule schiumose* (*foam cells*), dando origine all'aspetto giallo caratteristico. Queste cellule non sono adipociti:

- Foam cells  $\Rightarrow$  colesterolo, fosfolipidi, ma pochi trigliceridi
- Adipociti  $\Rightarrow$  soprattutto trigliceridi

#### Evoluzione della placca aterosclerotica

Placca  $\Rightarrow$  lipidi fuoriescono nell'interstizio (ateroma) (*placca transizionale*)  $\Rightarrow$  la placca lipidica viene coperta da un cappuccio fibroso (*placca avanzata*)  $\Rightarrow$  rottura del cappuccio o infiammazione della placca (*placca complicata*)  $\Rightarrow$  si forma un trombo

#### Progressione della placca aterosclerotica

1. Infiltrazione monociti con accumulo di lipidi (stria lipidica)
2. Proliferazione e trasformazione delle cellule muscolari lisce in miofibroblasti; deposizione di matrice extracellulare
3. Deposizione del trombo
4. Emorragia, fissurazione e calcificazione

Fase 1  $\Rightarrow$  degenerativa

Fase 2  $\Rightarrow$  proliferativa

Fasi 1 e 2  $\Rightarrow$  stabili

Fasi 3 e 4  $\Rightarrow$  instabili

#### Protagonisti dell'aterosclerosi:

- Monociti
- Cellule muscolari lisce che si trasformano in miofibroblasti

La placca aterosclerotica deriva dall'interazione tra questi due tipi di cellule.

I miofibroblasti perdono la capacità contrattile  $\Rightarrow$  sclerosi.

Deposizione del trombo  $\Rightarrow$  può essere causa di morte di per sé, oppure favorire la complicazione della placca (perché  $\uparrow$  l'ostruzione del lume).

| Le placche aterosclerotiche diventano sintomatiche quando:

1. il loro volume supera la soglia ischemica (75% di stenosi)
2. la tonaca media diventa reattiva  $\Rightarrow$  vasospasmo
3. il cappuccio fibroso si rompe (fissurazione)  $\Rightarrow$  trombosi, emorragia, embolia
4. c'è atrofia della tonaca media  $\Rightarrow$  aneurismi

|   |
|---|
| <u>Cos'è l'aterosclerosi?</u>   |
| <ol style="list-style-type: none"><li>1. malattia degenerativa</li><li>2. lesione produttiva</li><li>3. fenomeno trombotico</li><li>4. malattia infiammatoria</li></ol> |

Ipotesi della malattia degenerativa (1967):

"Una specifica malattia delle arterie, di origine lipidica-metabolica e particolarmente influenzata dalla dieta e dall'obesità."

È la teoria più supportata dalle industrie farmaceutiche (⇒ farmaci anti-colesterolo).

Tanti lipidi nel sangue ⇒ entrano nell'intima ⇒ fagocitati da foam cells (monociti) ⇒ strie lipidiche ⇒ morte monociti ⇒ fuoriuscita lipidi nell'interstizio (ateroma) ⇒ reazione cicatriziale: incappucciamento dei lipidi nell'intima ⇒ placca aterosclerotica

Le cose però non stanno così, perché il 50% delle persone che sviluppano IMA non hanno il colesterolo alto. Ci sono soggetti che non sviluppano placche aterosclerotiche pur introducendo molto colesterolo ⇒ in realtà gran parte del colesterolo è di origine endogena.

Ipotesi della lesione produttiva (1991):

"Lesione endoteliale e proliferazione di cellule muscolari lisce delle arterie, come risultato del rilascio di fattori di crescita da parte della parete vasale."

Quindi un danno all'endotelio induce una riparazione, che però è eccessiva ⇒ iperproliferazione.

Forse la verità sta nel mezzo tra queste due prime teorie: i lipidi inducono iperproliferazione.

Studio in bambini e ragazzi per valutare l'arteriosclerosi ⇒ a 5 anni, la maggior parte presenta ispessimento intimale (no lipidi: solo tessuto fibroso) nei distretti coronarico, aortico, cerebrale e renale. La causa è emodinamica (soprattutto per il distretto coronarico: il flusso non avviene nella sistole ⇒ insulti emodinamici).

Esistono placche aterosclerotiche di natura esclusivamente fibrosa ⇒ smentita dell'ipotesi dell'aterosclerosi come malattia degenerativa. Quindi, l'iperproliferazione inizia già senza l'accumulo di lipidi.

25% dei ragazzi con < 20 anni d'età ⇒ placca aterosclerotica stabile.

Ipotesi del fenomeno trombotico (1852: von Rokitansky):

"Un prodotto endogeno derivato dal sangue e nella maggior parte dei casi dalla fibrina del sangue arterioso."

Più recentemente (1946) quest'ipotesi è stata modificata ⇒ trombosi come uno dei fattori eziologici dell'aterosclerosi.

In realtà ciò non ha a che fare con l'origine dell'aterosclerosi, ma con la sua progressione.

Ipotesi della malattia infiammatoria (1856: Virchow):

"Flogosi e trombosi."

|   |
|---|
| <u>Composizione microscopica della placca aterosclerotica</u> |
|---|

- |   |
|---|
| <ol style="list-style-type: none"><li>1. Colesterolo e pappo lipidica <math>\Rightarrow</math> non sempre, ma spesso.</li><li>2. Piastrine, eritrociti, fibrina</li><li>3. Cellule muscolari lisce, miofibroblasti</li><li>4. Matrice di collagene e sostanza fondamentale</li><li>5. Monociti</li><li>6. Linfociti</li></ol> |
|---|

1 e 2 provengono dal sangue circolante

3 e 4 provengono dalla parete vasale

Se ne deduce che la composizione della placca aterosclerotica è eterogenea.

L'infiammazione ha un ruolo in:

1. insorgenza della placca
2. progressione della placca
3. instabilità della placca

Nell'insorgenza della placca, i monociti infiltrano l'intima dell'endotelio denudato, fagocitano particelle LDL ossidate e si trasformano in cellule schiumose (macrofagi stratificati di lipidi).

Stria lipidica  $\Rightarrow$  accumulo intracellulare di lipidi

Ateroma  $\Rightarrow$  accumulo interstiziale di lipidi

Placche fibro-adipose  $\Rightarrow$  viene prima la regressione/infiltrazione lipidica o la proliferazione fibrosa?

Probabilmente:

- all'inizio  $\Rightarrow$  placca tutta proliferativa
- poi  $\Rightarrow$  nel contesto proliferativo, insorge la regressione lipidica.

**L'ateroma è la conseguenza della proliferazione fibrosa.**

Col passare del tempo,  $\uparrow$  fenomeni necrotici e di lisi del collagene  $\Rightarrow$  ulcerazione della placca. Quindi, col tempo,  $\uparrow$  spessore della pappo lipidica e  $\downarrow$  spessore del cappuccio fibroso  $\Rightarrow$  rottura  $\Rightarrow$  complicanze (soprattutto trombosi).

Composizione delle placche aterosclerotiche in omozigoti per ipercolesterolemia familiare ( $\Rightarrow$  altissimi livelli di colesterolo circolante):

- 85% tessuto fibroso denso
- 7% tessuto fibroso lasso (cellulare)
- 5% detriti poltacei (core lipidico)
- 3% depositi calcifici

Quindi, siccome solo il 5% della placca è formato da colesterolo, è evidente che il colesterolo induce la proliferazione fibrosa, in qualche modo.

**Sequenza patogenetica degli eventi che portano all'accrescimento della placca:**

↑ LDL ⇒ LDL infiltrano l'intima ⇒ LDL ossidate + macrofagi ⇒ cellule schiumose ⇒ stria lipidica ⇒ danno endoteliale ⇒ adesione piastrinica ⇒ rilascio di PDGF e altri fattori di crescita ⇒ proliferazione cellulare ⇒ la lesione cresce.

Quindi, la placca aterosclerotica - più che un fenomeno regressivo - è un fenomeno proliferativo.

Colesterolo ⇒ nell'aterogenesi ha un ruolo non diretto, ma indiretto (tramite induzione della proliferazione del tessuto fibroso).

**È il danno endoteliale la causa ultima della proliferazione fibrosa** ⇒ le prove sono che i fattori di rischio dell'aterosclerosi (ipertensione, flusso turbolento a livello delle biforcazioni delle arterie, fumo, ↑ LDL (colesterolo)) provocano tutti danno endoteliale.

Il connettivo nella placca è formato non dai macrofagi, ma dalle cellule muscolari lisce trasformate in miofibroblasti.

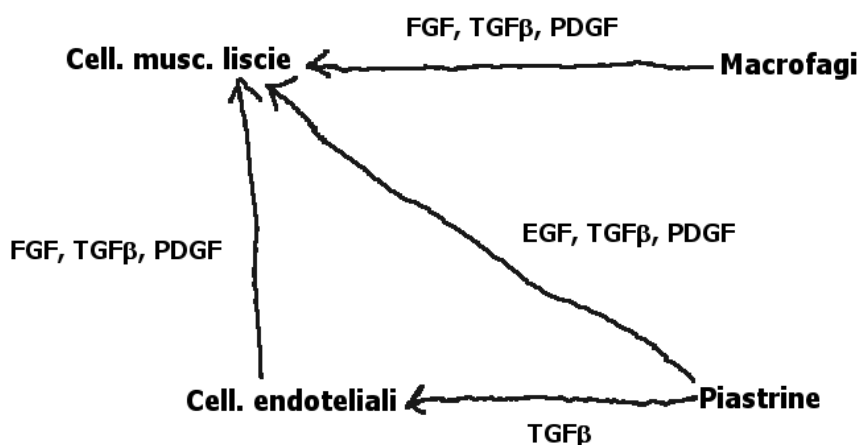
**Infiammazione nella progressione della placca**

- Secrezione locale di citochine e mitogeni (PDGF, FGF, TGFβ, ...)
- Proliferazione delle cellule muscolari lisce, trasformazione in miofibroblasti, deposizione di matrice connettivale.

Placca come una risposta eccessiva (tramite citochine e mitogeni) a varie noxae, causante danno endoteliale, come un cheloide nella riparazione di una ferita (⇒ un cheloide in un vaso ostruisce il flusso).

La placca aterosclerotica è quindi:

- **Endothelial injury and repair**
- **Excessive repair** ⇒ like a cheloid



Sembra che ci siano cellule staminali che circolano nel sangue e, in caso di danno endoteliale, aderiscano alla placca e si trasformino in cellule muscolari lisce ⇒ quindi, a differenza di quanto si credeva, **le cellule muscolari lisce presenti sulla superficie della placca non provengono dalla tonaca media, bensì dal sangue circolante.**

Rigetto del trapianto di cuore ⇒ spesso avviene per fenomeni aterosclerotici a carico delle coronarie. Se il donatore è femmina e il ricevente è maschio, si riesce a distinguere se le cellule proliferanti sono del donatore o del ricevente (in base ai cromosomi). Si è scoperto che le cellule proliferanti (che causano il rigetto) sono del ricevente. Quindi, le cellule muscolari lisce proliferanti sono arrivate col sangue (⇒ sono cellule staminali circolanti), non erano già presenti nella tonaca media delle coronarie del cuore del donatore.

Fattori regolatori implicati nella crescita della placca aterosclerotica:

- *PDGF*
- *FGF*
- *CSF*
- *TGF*
- *IL-1*
- *TNF*

Differenza tra ormoni e fattori di crescita ⇒ gli ormoni hanno un effetto a distanza, i fattori di crescita hanno un'azione locale.

### **L'inflammatione nella instabilità della placca**

- Degradazione progressiva del cappuccio fibroso, assottigliamento e rottura del cappuccio fibroso da parte di metalloproteinasi (elastasi, collagenasi, ...) secrete dai macrofagi
- Fattore tissutale prodotto dai macrofagi ⇒ ↑ attività pro-coagulante
- Erosione endoteliale da parte di infiltrati di linfociti T
- Mastociti nell'avventizia con rilascio di amine e vasospasmo (per irritazione delle terminazioni nervose da parte delle amine)

Per la legge di LaPlace, minore è lo spessore del cappuccio fibroso, maggiore è la tensione ⇒ rischio di rottura della placca.

Quando si rompe la placca:

- Trombosi (i lipidi sono molto trombogenici)
- Se non avviene la morte ⇒ embolia e/o IMA

N.B. = Non sempre la trombosi coronarica avviene per rottura di placche fibro-adipose: può essere causata anche da erosione endoteliale (causata da infiltrati infiammatori) in placche puramente fibrose.

Erosione endoteliale ⇒ dovuta a:

- Fumo
- Stress (ipertensione)
- Infiammazione

L'erosione forse può essere dovuta a infezione virale (enterovirus).

Occlusione delle arterie  $\Rightarrow$  può avvenire anche per fenomeni non strutturali, ma funzionali: vasospasmo ( $\Rightarrow$  provoca soprasslivellamento del segmento ST)  $\Rightarrow$  insorge transitoriamente qualche minuto prima della morte improvvisa. Il vasospasmo è dovuto ad amine liberate da mastociti nell'avventizia.

Aterosclerosi  $\Rightarrow$  non semplice accumulo di lipidi, ma anche fenomeni infiammatori.

Aterosclerosi - Bersagli terapeutici:

- Protezione dell'endotelio
- Prevenzione dell'aggregazione piastrinica (es., con aspirina)
- $\downarrow$  della liberazione dei fattori di crescita e della proliferazione cellulare
- $\downarrow$  dell'infiltrazione lipidica e monocitica
- Blocco della cascata coagulativa
- Prevenzione dell'apoptosi delle cellule muscolari lisce e delle foam cells
- Estinzione dell'infezione/infiammazione
- Controllo della concentrazione plasmatica di omocisteina
- Dilatare segmenti di arterie
- Trombolisi

---

## **Autopsia dell'18/3/'03**

### **Anamnesi:**

- 83 anni, maschio
- appendicectomia
- ipertensione arteriosa non compensata
- 1991: tentato suicidio (si è sparato al cuore con un fucile da caccia)
- 1991: ictus cerebri embolico con emiparesi sx
- fibrillazione atriale cronica
- 10 giorni fa: febbre (38°C) + tosse produttiva. Il medico di base ha prescritto un antibiotico  $\Rightarrow$  fine febbre, ma persistenza tosse.
- 3 giorni fa  $\Rightarrow$  febbre (40°C) + lieve dispnea
- morte per arresto cardio-respiratorio; sospetta broncopolmonite e/o trombo-embolia

Le possibili cause di ipertensione arteriosa sono:

- Ipertrofia del ventricolo sx  $\Rightarrow$  rigidità durante il rilassamento diastolico  $\Rightarrow$  l'atrio sx fa fatica a svuotarsi nel ventricolo sx  $\Rightarrow$  dilatazione dell'atrio sx  $\Rightarrow$  fibrillazione atriale.

- Amiloidosi senile  $\Rightarrow$  causa disturbi di conduzione a livello atriale. È detta l'"Alzheimer cardiaco".

Fibrillazione atriale  $\Rightarrow$  spesso porta alla formazione di trombi nell'auricola sx  $\Rightarrow$  embolia cerebrale.

Ictus cerebrale  $\Rightarrow$  la sua incidenza negli ultimi 20 anni è sensibilmente diminuita, per 2 motivi:

1. controllo dell'ipertensione arteriosa
2. controllo della coagulazione

Perciò oggi la terapia anticoagulante negli anziani è la norma (per  $\downarrow$  il rischio di ictus).

Bisogna capire se la patologia polmonare è una polmonite infettiva o un infarto polmonare.

Non c'è leucocitosi neutrofila  $\Rightarrow$  probabilmente no infezione batterica.

È in atto un consumo dei fattori della coagulazione (fibrinogeno)  $\Rightarrow$  probabilmente c'è una trombosi in atto (l'indice FDP è utile, ma spesso aspecifico. FDP: 1892 (normalmente: 350)  $\Rightarrow$  probabilmente c'è una trombo-embolia polmonare.

Si può verificare con una scintigrafia o una TAC spirale. Tuttavia una TAC spirale ha dato esito negativo.

C'è un addensamento parenchimale nella base polmonare di sx.

La terapia discoagulante non era stata condotta a sufficienza  $\Rightarrow$  rischio di trombo-embolia.

$pO_2 = 45$  mmHg (normalmente: 100)

$pCO_2 = 32$  mmHg (normalmente: 40)

Un abbassamento di questi due valori è frequente in caso di una embolia polmonare.

Polmone dx  $\Rightarrow$  molto scuro in RX  $\Rightarrow$  probabilmente enfisema

Dosaggi di mioglobina e troponina per valutare miocitolisi  $\Rightarrow$  mioglobina alta (è aspecifica  $\Rightarrow$  possibile infarto in tutte le sedi), troponina normale (è specifica dell'infarto miocardico).

Si ipotizza un infarto polmonare per embolia, ma non c'è evidenza radiologica.

### **Autopsia:**

La rosa di pallini è troppo dispersa per essere un suicidio  $\Rightarrow$  probabilmente i pallini (calibro 6) sono stati sparati da 3-5 m (dice Thiene, che fa il cacciatore)  $\Rightarrow$  non si tratta di un suicidio... Incidente di caccia?

### **Polmoni**

Polmoni enfisematosi.

Macroscopicamente non si ravvisa un infarto polmonare.

Non c'è embolia polmonare massiva (nel tronco e nelle arterie polmonari).



Trachea ⇒ muco schiumoso: edema + broncopolmonite

Ci sono aderenze pleuro-pericardiche, dovute ai pallini.

C'è un'embolia polmonare già organizzata nell'arteria polmonare sx, presso l'ilo ⇒ trombosi o trombo-embolia murale sub-occlusiva.

Edema polmonare senile ⇒ forse è coinvolto il cuore (ma non c'è IMA).

Bronchite purulenta + focolaio di bronco-polmonite nel lobo basale sx.

### Altri organi

Rene ⇒ infarti con cicatrici (da fenomeni trombo-embolici, sempre dovuti a fibrillazione atriale)

Milza ⇒ normale

Fegato ⇒ stasi sub-acuta (da cedimento del ventricolo dx) (corrispettivo dell'edema polmonare dovuto a cedimento del ventricolo sx)

### Cuore

Atrio sx estremamente dilatato (è più grande del ventricolo sx) ⇒ cause:

- ipertrofia del ventricolo sx ⇒ dovuta a ipertensione o amiloidosi
- patologia mitralica

Auricola sx ⇒ è origine degli emboli. È larga, ma priva di trombi ⇒ trattamento anti-coagulante efficace, ma eseguito tardi, come prevenzione secondaria, non come prevenzione primaria.

Non c'è una patologia ostruttiva delle coronarie, né stenosi della mitrale.

Siccome l'atrio sx è molto dilatato, forse – oltre all'ipertensione arteriosa – c'è anche amiloidosi.

Dilatazione dell'atrio sx senza patologia mitralica ⇒ amiloidosi del ventricolo sx (più probabile; la restrittività ventricolare ha indotto la distensione dell'atrio sx), oppure amiloidosi dell'atrio sx che ha interferito con la conduzione elettrica.

### Encefalo

Vertebrali ⇒ tronco basilare ⇒ cerebrali posteriori

Carotidi interne ⇒ cerebrali anteriore e media

Qui le comunicanti posteriori sono virtuali, assenti ⇒ predisposizione congenita a sviluppare ictus, se le carotidi sono ostruite (perché le vertebrali non possono supplire).

Ventricolo laterale ⇒ enorme; idrocefalo ex vacuo per ipertrofia cerebrale da embolia nell'emisfero dx (⇒ infatti si ha emiparesi sx).

Cisti apoplettica nell'emisfero dx ⇒ spazio vuoto lasciato in seguito all'ictus dei nuclei lenticolari (per embolia) ⇒ danno al ginocchio della capsula interna (vi passano le vie piramidali) ⇒ emiparesi sx.

**Diagnosi:**

Dilatazione dell'atrio sx + embolie sistemiche cerebrali e renali  
Possibile amiloidosi senile cardiaca  
Bronco-polmonite basale sx  
Edema polmonare acuto  
Stasi epatica sub-acuta  
Embolia cerebrale + ictus cerebrale

---

**Autopsia dell'1/4/'03** (prof.ssa Angelini)**Anamnesi:**

- 9 mesi (nascita 18/7/'02), femmina
- Tetralogia di Fallot estrema
- Discoagulopatia importante (30.000 piastrine/ml sangue)

La bambina già appena nata era cianotica.

L'intervento chirurgico in questo caso deve:

- Interrompere la/e connessione/i aorta-polmonare
- Connettere i polmoni col cuore dx

Sì è fatto un primo intervento. Nel post-operatorio la saturazione era variabile tra 50 e 75, a causa di vasocostrizione dei vasi polmonari.

La bambina si era stabilizzata. Poi, improvvisamente, la si trova bradicardica, in tachipnea, in acidosi ⇒ ipotesi: bronco-polmonite ab ingestis, infarto polmonare (⇒ dovuto a stenosi). Dopo 12 ore, si decide di usare una macchina cuore-polmoni (ETMO), collegata alla vena giugulare dx e all'arteria carotide dx.

**Autopsia:**

Tetralogia di Fallot estrema ⇒ atresia dell'arteria polmonare (invece di semplice stenosi)

| Tetralogia di Fallot:

1. Stenosi della polmonare
2. Difetto ventricolare
3. Aorta a cavaliere dei due ventricoli
4. Ipertrofia ventricolo dx

Dall'aorta discendente, si vede che originano 4 collaterali sistemico-polmonari ⇒ l'irrorazione dei polmoni è sistemica. 3 su 4 davano decorso bilaterale.

Nella tetralogia di Fallot semplice, si ha stenosi serrata dell'arteria polmonare ⇒ sangue in aorta e un po' in arteria polmonare (anche se essa è ristretta).

Nella variante estrema, invece, il sangue non passa assolutamente nell'arteria polmonare, che è atresica. In questo caso, il sangue va a ossigenarsi nei polmoni tramite le collaterali sistemico-polmonari ( $\Rightarrow$  residui della circolazione embrionale). Quindi, questi vasi distalmente sono corretti, mentre prossimalmente nascono dall'aorta invece che dal ventricolo destro. Questa sindrome diventa sintomatica alla nascita, quando il dotto arterioso si chiude.

Vasculopatia polmonare ipertensiva  $\Rightarrow$  complicanza dell'assenza di stenosi nelle collaterali sistemico-polmonari.

C'è emopericardio. C'è connessione tra pleura destra e cavità pericardica.

Ventricoli pallidi  $\Rightarrow$  la bambina è stata sottoposta a trattamento intensivo con catecolamine  $\Rightarrow$  danni da inotropi.

Polmone dx  $\Rightarrow$  parte superiore molto compatta: l'intervento correttivo ha dato trombosi nel lobo superiore.

Polmone sx  $\Rightarrow$  molto compromesso. Addensamento medio-apicale dx.

Non esce niente dai bronchioli  $\Rightarrow$  no bronco-polmonite ab ingestis.

Essendoci le collaterali sistemico-polmonari, non si è instaurata una differenza di pressione, e quindi una separazione, tra circolazione polmonare e sistemica.

Midollare del rene  $\Rightarrow$  congesta

Corticale del rene  $\Rightarrow$  pallida

Sono entrambi segni di shock.

Milza  $\Rightarrow$  ipoperfusa, possibili micro-embolizzazioni.

È stata compiuta un'anastomosi di Blelock (tra le collaterali sistemico-polmonari dx e la succlavia dx).

A differenza di quanto si pensava, non c'è trombosi nelle collaterali sistemico-polmonari.

Dopo l'intervento a dx ( $\Rightarrow$  clamp di tutte le collaterali), se anche ci fosse stata trombosi a dx, l'ossigenazione doveva comunque avvenire tramite il polmone sx ( $\Rightarrow$  collaterali non ancora toccate)  $\Rightarrow$  perché, invece, la bambina si comportava come se non funzionasse nessuno dei due polmoni? Vasocostrizione, infezione, ...?  
(in effetti, il polmone sx è molto compromesso)

### **Diagnosi:**

Atresia dell'arteria polmonare con collaterali sistemico-polmonari.

Esiti di intervento chirurgico di palliazione.

Bronco-pneumopatia  $\Rightarrow$  probabile infarto, emorragia, sospetto di bronco-polmonite ab ingestis, ecc.

Edema polmonare con anemia corticale dei reni di tipo shock.

Sospetto danno miocardico da inotropi.

---

## **Anatomia normale del cuore**

Pericardio  $\Rightarrow$  2 foglietti:

- Parietale  $\Rightarrow$  esterno
- Viscerale (o epicardio)  $\Rightarrow$  interno

{ Ventricolo dx  $\Rightarrow$  anteriore  
Ventricolo sx  $\Rightarrow$  posteriore

Nel sacco pericardico ci sono anche i tratti iniziali dell'aorta e dell'arteria polmonare.

Pericardio  $\Rightarrow$  cavità celomatica delimitata da mesotelio ( $\Rightarrow$  deriva dal mesoderma: ha tanti piccoli villi che riassorbono il liquido che lubrifica il cuore in eccesso).

Pericardio:

- Strati di collagene
- Mesotelio

Pericardite adesiva  $\Rightarrow$  i due foglietti si uniscono. Quando si deposita  $\text{Ca}^{2+}$   $\Rightarrow$  impedimento della diastole.

Pericardite emorragica  $\Rightarrow$  sangue tra i due foglietti del pericardio; ~ sempre segno di neoplasia.

Coronarie dx e sx  $\Rightarrow$  nascono dall'aorta ( $\Rightarrow$  seni di Valsalva dx e sx).

Circolo dominante dx (80% dei casi)  $\Rightarrow$  la coronaria dx dà il ramo discendente posteriore e rami per la parete posteriore del ventricolo sx. La coronaria sx dà il ramo discendente anteriore ( $\Rightarrow$  per la parete anteriore del ventricolo sx) e il ramo circonflesso ( $\Rightarrow$  per la parete laterale del ventricolo sx), che termina sul margine ottuso.

Circolo dominante sx (10-15% dei casi)  $\Rightarrow$  il ramo circonflesso della coronaria sx dà il ramo discendente posteriore.

Circolo bilanciato (5-10% dei casi)  $\Rightarrow$  il ramo discendente posteriore origina dalla coronaria dx, mentre la parete posteriore del ventricolo sx è irrorata dal ramo circonflesso della coronaria sx.

{ Ramo discendente posteriore  $\Rightarrow$  1/3 posteriore del setto interventricolare  
Ramo discendente anteriore  $\Rightarrow$  2/3 anteriori del setto interventricolare

Origine degli osti delle coronarie  $\Rightarrow$  seni di Valsalva dx e sx  $\Rightarrow$  sono fuori del cuore, perché la perfusione coronarica è possibile solo durante la diastole, e nel il ventricolo sx

a fine diastole c'è una P vicina a 0, e quindi non ci potrebbe essere flusso (se le coronarie originassero nel cuore).

Ostio della coronaria dx  $\Rightarrow$  sempre un po' più avanti rispetto a quello della coronaria sx.

Arterie coronarie  $\Rightarrow$  arterie muscolari: tonaca media costituita esclusivamente da cellule muscolari lisce (a differenza dell'aorta, che è un'arteria elastica  $\Rightarrow$  nella tonaca media presenta anche fibre elastiche).

Auricola sx  $\Rightarrow$  molto più piccola dell'auricola dx. Se c'è fibrillazione ventricolare, nell'auricola il sangue sx stagna  $\Rightarrow$  formazione trombi  $\Rightarrow$  embolia. La maggior parte degli ictus cerebrali è dovuta a un'embolia originata nell'auricola sx.

Nel ventricolo sx manca la cresta sopraventricolare  $\Rightarrow$  l'ostio dell'aorta è in connessione con l'ostio della mitrale.

Apparato tensore delle valvole atrio-ventricolari ( $\Rightarrow$  muscoli papillari)  $\Rightarrow$  di origine muscolare  $\Rightarrow$  suscettibile a insulti ischemici.

Valvole del cuore  $\Rightarrow$  azione anti-reflusso.

Tricuspid  $\Rightarrow$  3 lembi:

- Settale  $\Rightarrow$  attaccato al setto
- Anteriore
- Posteriore

Muscolo papillare mediale del Lancisi ( $\Rightarrow$  tricuspid)  $\Rightarrow$  è settale.

{ Tricuspid  $\Rightarrow$  ha rapporti col setto  
Mitral  $\Rightarrow$  non ha rapporti col setto

Mitral  $\Rightarrow$  2 lembi:

- Posteriore  $\Rightarrow$  si attacca alla parete libera del ventricolo sx
- Anteriore  $\Rightarrow$  si attacca sull'ostio dell'aorta

Unica connessione atri-ventricoli  $\Rightarrow$  fascio di His

Lembo anteriore della mitral  $\Rightarrow$  detto anche "pizzo aortico", perché è in continuità con l'ostio aortico.

Se un'endocardite colpisce la radice dell'aorta, quando la mitral si chiude può essere "contagiata" dall'aorta ("kissing lesion").

Tre pareti delle semilunari:

1. spongiosa
2. fibrosa
3. ventricolare

Aorta  $\Rightarrow$  tonaca media di cellule muscolari lisce frammiste a fibre elastiche ( $\Rightarrow$  è un'arteria elastica).

Parti dell'aorta contenute nel sacco pericardico:

- Porzione sinusale
- Porzione tubulare

L'aorta e l'arteria polmonare possono essere distinte, guardandole dal ventricolo, per la presenza nella prima del pizzo aortico della mitrale.

Tessuto di conduzione  $\Rightarrow$  durante l'embriogenesi, incomincia a funzionare al 20°-22° giorno  $\Rightarrow$  il cuore inizia a pulsare molto precocemente.

Nodo seno-atriale  $\Rightarrow$  sopra la cresta terminale ( $\Rightarrow$  vicino allo sbocco della vena cava superiore), nell'atrio dx.

L'impulso, arrivato al nodo atrio-ventricolare, rallenta, per far compiere la sistole atriale prima di quella ventricolare.

Tessuto di conduzione  $\Rightarrow$  miocardio specializzato, ma è comunque in parte controllato dal SN ( $\Rightarrow$  vago).

Setto membranoso  $\Rightarrow$  sotto di esso passa il fascio di His, che sta a cavaliere del setto interventricolare. È il cuore del cuore.

{ Diametro del nodo S-A: 10-12 mm  
{ Diametro del nodo A-V: 2-4 mm

---

## **Autopsia dell'8/4/'03**

### **Anamnesi:**

- Femmina, 87 anni
- Ipertiroidismo
- Pacemaker
- Frattura del collo del femore dx  $\Rightarrow$  motivo del ricovero (5/4)
- Carotidopatia
- Ipertensione arteriosa
- Cardiomiopatia fibrillante
- Talassemia minor

Ipotesi: embolia polmonare?

Il pacemaker è stato messo probabilmente a causa di un blocco A-V, di solito a livello del setto membranoso. Con l'età si formano precipitazioni calcifiche a livello dell'ostio aortico e del setto membranoso, che coinvolge la biforcazione del fascio di His.

## Autopsia

C'è idrotorace ⇒ indice di scompenso ventricolare dx.

Il pacemaker si attacca all'apice del ventricolo dx, con un catetere che viene inserito nella vena succlavia, e da qui passa nella cava inferiore, nell'atrio dx e infine arriva al ventricolo dx. Il pacemaker si attiva solo quando il ritmo scende sotto certi livelli.

Blocco A-V ⇒ patologia (che porta ad asistolia) del sistema di conduzione, non dell'origine dell'impulso.

In questa paziente, se il pacemaker non funzionava, l'impulso nasceva in uno dei ventricoli ⇒ blocco A-V sotto-Hissiano.

Il pacemaker è rimasto attaccato ⇒ tutto OK.

Polmoni molto pallidi ⇒ enfisema senile.

L'enfisema è caratterizzato da perdita di elasticità e rottura dei setti interalveolari (coi vasi che contengono) ⇒ manca la perfusione. Inoltre, i polmoni enfisematosi sono ingrossati, perché pieni d'aria.

In caso di enfisema, non si ha necessariamente ipertensione arteriosa polmonare (⇒ cuore polmonare cronico), perché esso può risparmiare le arteriole, che sono la sede principale della resistenza. Si ha ipertensione polmonare quando si verifica anche una broncopneumopatia cronica ostruttiva.

Fegato con solchi verticali ⇒ compressioni da parte del diaframma (a causa dell'enfisema).

## Polmoni

Zona di sclerosi nel polmone sx ⇒ infarto o TBC.

Arterie polmonari beanti, molto pervie ⇒ ipertensione polmonare.

Poco edema ⇒ la morte è stata improvvisa (non c'è stato tempo perché si instaurasse edema).

Polmoni molto enfisematosi, ma no broncopneumopatia cronica ostruttiva.

C'è una piccola embolia polmonare in un ramo distale dell'arteria polmonare. Ha le dimensioni di una vena profonda delle gambe (probabilmente di un polpaccio).

Ma quest'embolia è troppo piccola per essere causa di morte. Forse la morte è dovuta a un cedimento del cuore.

## Cuore

Ventricolo dx ⇒ leggermente ipertrofico ⇒ lieve cuore polmonare cronico.

Aorta (soprattutto addominale) molto aterosclerotica, calcifica, trombotica.

Arteria polmonare pervia ⇒ no embolia polmonare prossimale.

Arteria polmonare ⇒ piccole placche aterosclerotiche ⇒ segno di ipertensione polmonare,

di ~ 40 mmHg ⇒ cuore polmonare cronico.

Auricola dx ⇒ normale (no trombi).

C'è distrofia calcifica dell'anulus mitralico ⇒ tipica dell'anziano.

Anche le semilunari aortiche sono calcifiche.

C'è fibrosi calcifica del trigono fibroso del cuore. È stata coinvolta dalla degenerazione calcifica l'aorta, nel punto in cui passa il fascio di His.

Le coronarie, però, sono perfette.

C'è una lieve ipertrofia del ventricolo sx e una grossa dilatazione dell'atrio sx ⇒ due possibili cause:

1. restrittività del ventricolo sx ⇒ cardiopatia ipertensiva.
2. calcificazione dell'anulus mitralico ⇒ viene meno la contrazione dell'anulus ⇒ insufficienza mitralica.

#### Altri visceri

C'è una placca ostruttiva alla biforcazione della carotide comune ⇒ la carotide interna sx è completamente occlusa.

La tiroide è ingrossata ⇒ gozzo (soprattutto nel lobo dx) (per ipertiroidismo) + adenoma calcifico.

Splenomegalia talassemica (per ↑ emocateresi).

Fegato ⇒ 1,890 Kg. È congesto ("fegato a noce moscata" o da stasi sub-acuta ⇒ a causa di insufficienza cardiaca): necrosi emorragica centro-lobulare + steatosi alla periferia.

Nella cistifellea si notano calcoli neri (⇒ bilirubina).

Reni ⇒ cisti urinose ⇒ ischemia cronica. Modesta nefroangiosclerosi.

#### Encefalo

La carotide interna sx era occlusa prossimalmente, quindi si saranno dovuti instaurare circoli collaterali, affinché l'encefalo potesse continuare ad essere irrorato.

Comunicante posteriore ⇒ virtuale ⇒ il circolo collaterale non si basava su di essa.

Atrofia cerebrale per occlusione della carotide interna sx ⇒ dovrebbe determinare idrocefalo del ventricolo laterale sx, ma non c'è ⇒ probabilmente l'occlusione della carotide è stata progressiva e si sono potuti sviluppare circoli collaterali.

L'encefalo è incredibilmente normale, nonostante l'occlusione della carotide interna sx: no emorragie, no ischemie, no idrocefalo.

#### Diagnosi



Incerta.

Scompenso cardiaco congestizio  $\Rightarrow$  idrotorace, fegato da stasi sub-acuta, in gravissima aterosclerosi aortica e carotidea sx.

Distrofia calcifica del trigono fibroso aortico con blocco A-V.