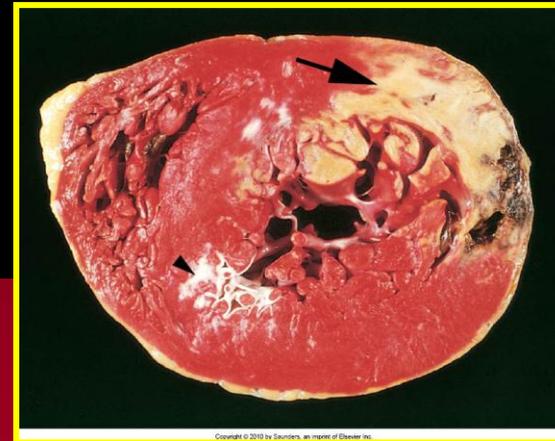


**Università degli Studi di Ferrara**  
*Corso di Laurea in Odontoiatria*  
*Corso di Laurea in Igiene Dentale*  
*Anno accademico 2018-2019*

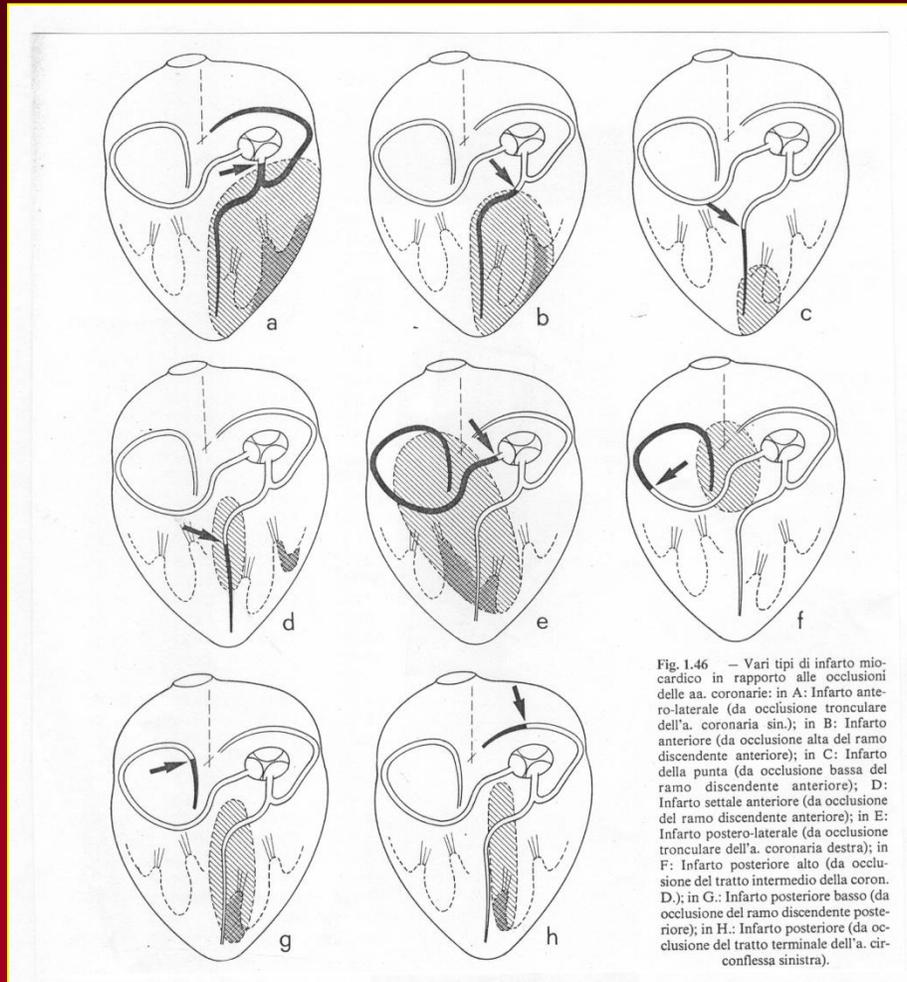
## **Corso di Anatomia Patologica** **apparato cardiovascolare**

*Dr. Stefano Ferretti*  
*Dipartimento di Morfologia, Chirurgia e Medicina sperimentale*  
*Università di Ferrara*



*ischemia e*  
*infarto del miocardio*

# vascolarizzazione del miocardio



(Reproduced by permission from Schoen FJ: *Interventional and Surgical Cardiovascular Pathology: Clinical Correlations and Basic Principles*. Philadelphia, WB Saunders, 1989, p. 80.)

**ischemia e infarto  
del miocardio**

**Fattori  
di rischio**

**Aumento della concentrazione  
di colesterolo plasmatico (LDL, VLDL)**  
**Aumento della pressione sanguigna**  
**Fumo di sigaretta**  
**Diabete mellito**  
**Aumento dei fattori della coagulazione  
(VII, VIII e fibrinogeno)**

**Fattori di rischio  
in Italia**

**Ipertensione (>160/95 o tratt. farmacologico)**

**Ipertesi: 33% dei maschi; 31% delle femmine**

**borderline: 19% dei maschi; 14% delle femmine (140-160/90-95)**



## Fattori di rischio in Italia

## ischemia e infarto del miocardio

### **Colesterolemia totale**

**Media:** maschi 205mg/dl, femmine 207 mg/dl  
**>240mg/dl:** 21% degli uomini e 25 % delle donne  
**200-239:** 36% degli uomini; 33% delle donne

### **Colesterolemia HDL**

**Media:** maschi 49 mg/dl, femmine 58 mg/dl

### **Colesterolemia LDL**

**>115 mg/dl:** uomini 62%; donne 61%

### **Trigliceridemia**

**>150 mg/dl:** uomini 30%; donne 17%

**ischemia e infarto  
del miocardio**

**Fattori di rischio  
in Italia**

## **Glicemia**

Media:	maschi 93 mg/dl, femmine 87 mg/dl
>126mg/dl:	9% degli uomini e 6 % delle donne
110-125:	9% degli uomini; 5% delle donne

## **Sindrome metabolica (3 o + condizioni)**

**23% uomini e donne**

- obesità centrale>102M/88F cm
- glicemia>110 mg/dl
- trigliceridemia>150 mg/dl
- HDL colesterolemia<40M/50F mg/dl
- p.a.>135/85

**ischemia e infarto  
del miocardio**

**Fattori di rischio  
in Italia**

**Fumo di sigaretta**

**30% uomini e 21% donne (>14 aa.)**

**Obesità**

**IMC 27kg/mq: maschi 18%;**

**IMC 26kg/mq: femmine 22%**

**>126mg/dl: 9% degli uomini e 6 % delle donne**

**110-125: 9% degli uomini; 5% delle donne\\**

**BMI=kg/m<sup>2</sup>**

**<18,5 Sottopeso**

**18,5-24,9 Normale**

**25,0-29,9 Sovrappeso**

**30,0-34,9 Obesità I**

**35,0-39,9 Obesità II**

**>40 Obesità III**

**Nessuna attività fisica**

**34% uomini e 46% donne**

**ischemia e infarto  
del miocardio**

**Malattie cardiovascolari  
in Italia**

**Principale causa di morte  
totale:(44% dei decessi)  
cardiopatìa ischemica: (28% dei decessi)  
accidenti cerebrovascolari: (13% dei decessi)**

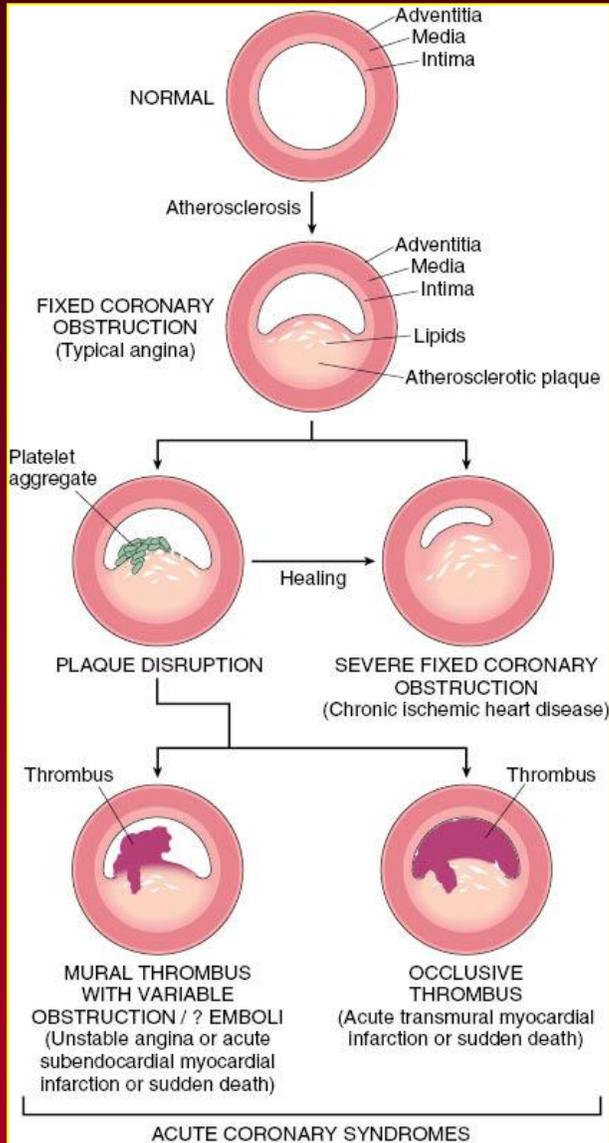
**Invalità vascolare:  
4,4 x 1.000 (prevalenza)**

**Spesa sanitaria:  
23,5% della spesa farmaceutica  
1,34% del P.I.L.**

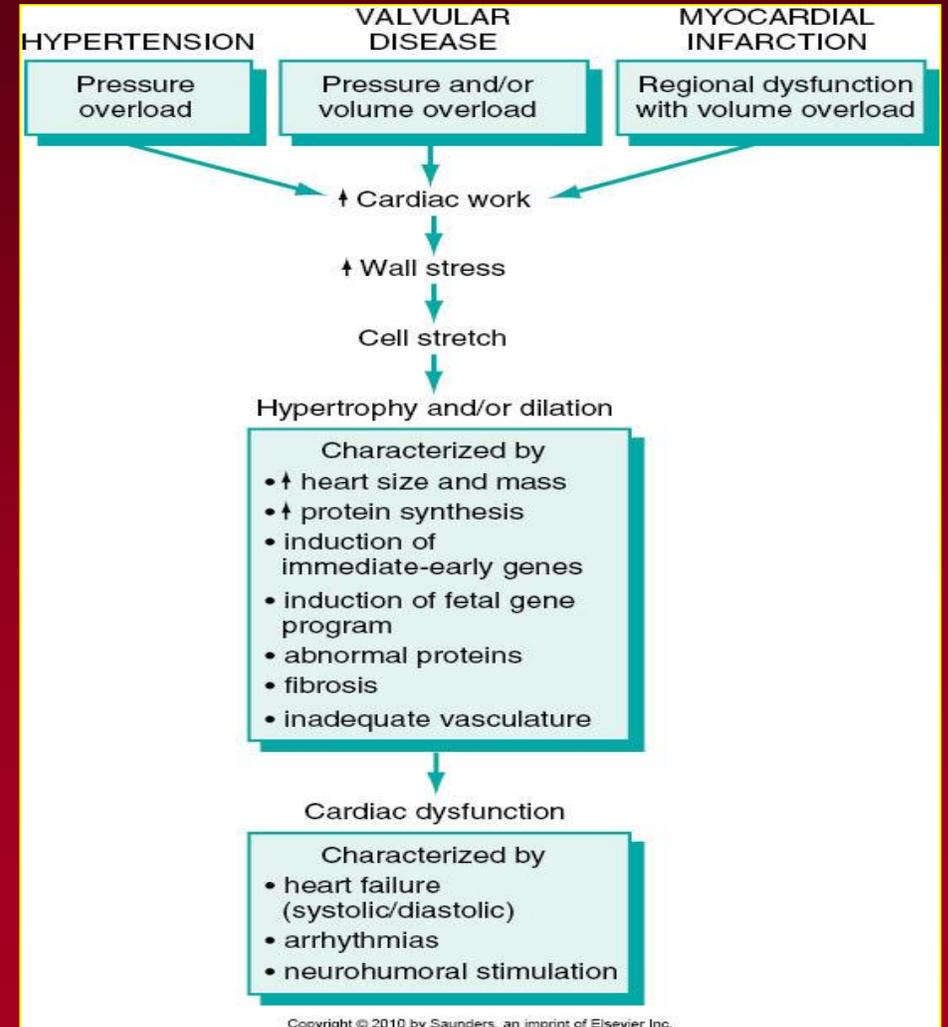
# ischemia del miocardio patogenesi

## Fattori ischemigeni

**Aumento delle richieste**  
**Riduzione del flusso**



(Modified and redrawn from Schoen FJ: Interventional and Surgical Cardiovascular Pathology: Clinical Correlations and Basic Principles. Philadelphia, WB Saunders, 1989, p 63.)

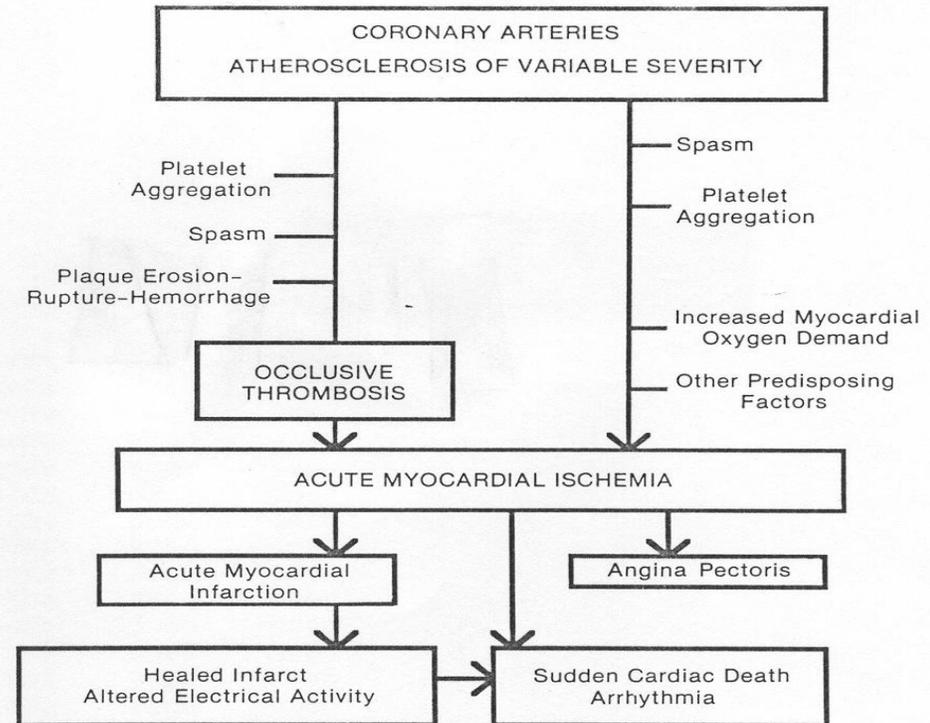


**Table 2-2. Vascular Factors in Myocardial Ischemia**

- I. Obstructive coronary artery disease
  - A. Fixed lesions, with or without thrombosis
    - 1. Atherosclerosis
    - 2. Nonatherosclerotic disease (e.g., arteritis, aneurysms, dysplasia, and dissection)
  - B. Transient obstruction
    - 1. Systolic arterial compression
      - a. Myocardial bridging
      - b. Left ventricular-aortic pressure gradient
    - 2. Arterial constriction
      - a. Vasospasm
      - b. Hypertonus
- II. Inadequate coronary vascular reserve flow capacity
  - A. Structural
    - 1. Hypertrophy
    - 2. Other mechanisms
  - B. Functional
    - 1. Hemodynamic
      - a. Diastolic transmural compression
      - b. Coronary "steal"
    - 2. Arteriolar unresponsiveness or deregulation
      - a. Idiopathic
      - b. Smoking
      - c. Drug-induced

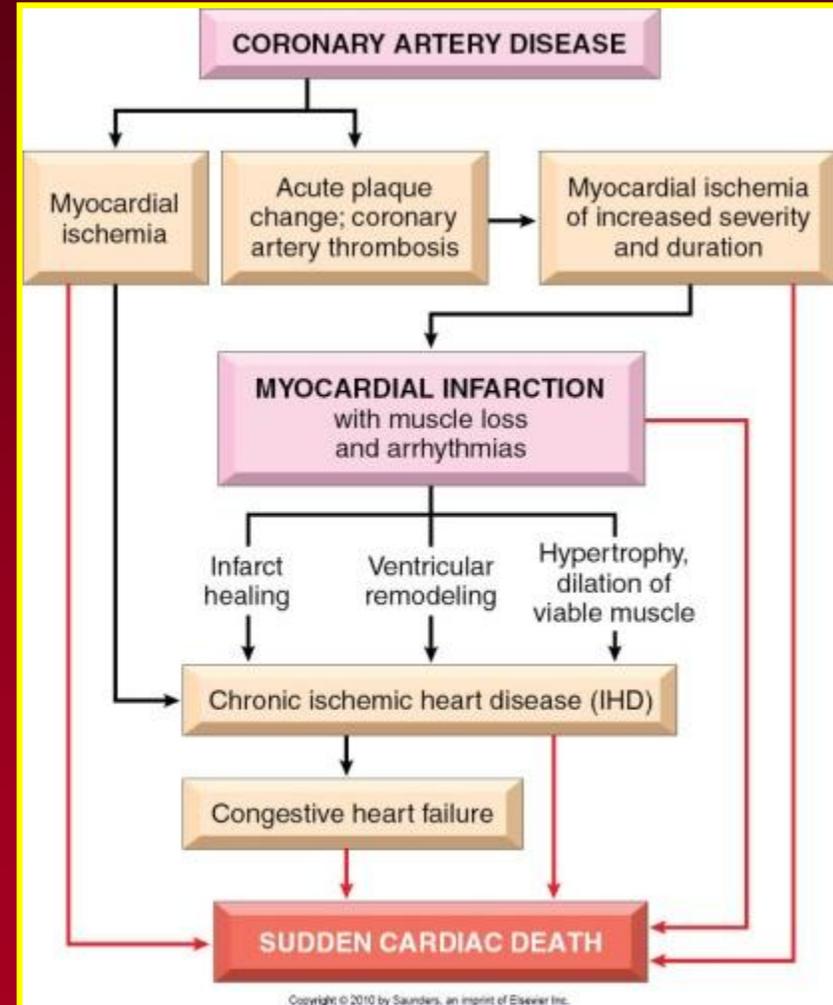
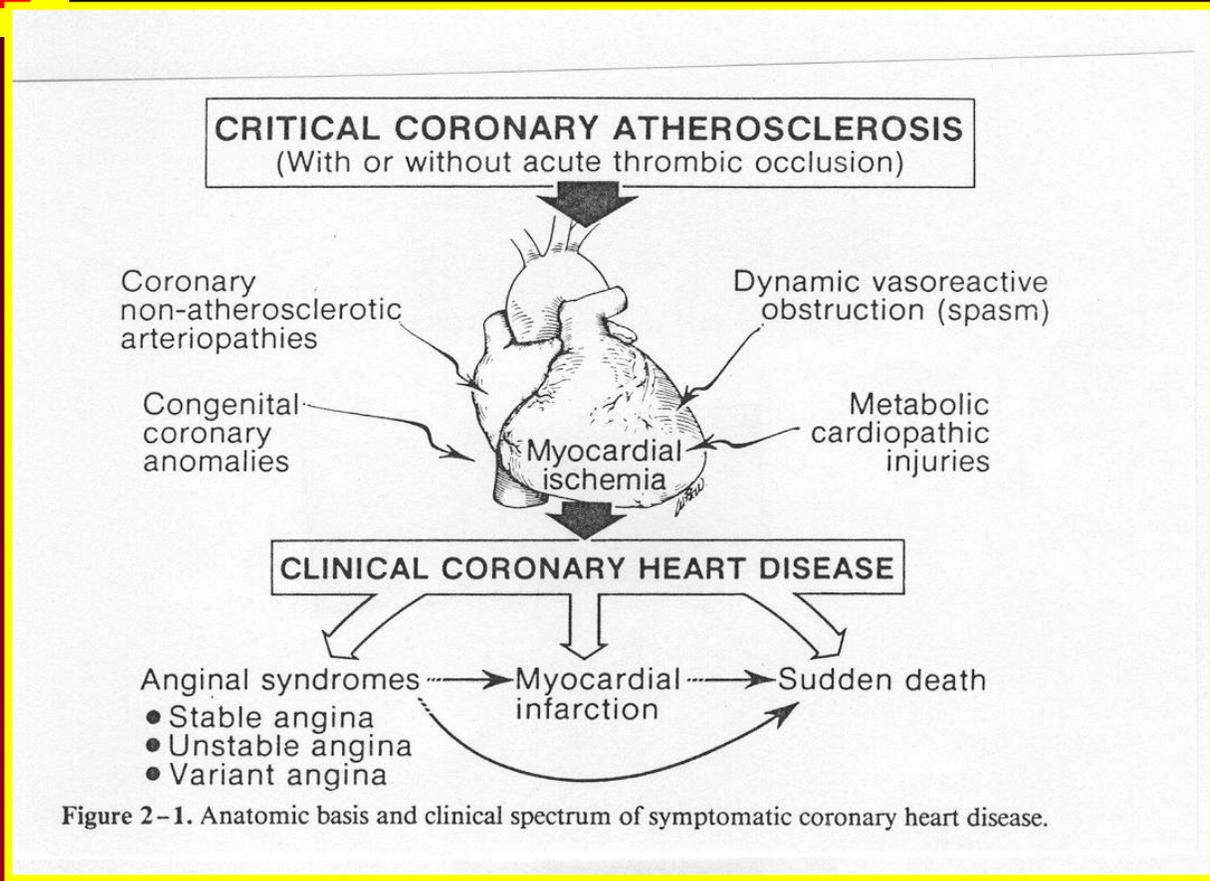
Modified from Gorlin.<sup>22</sup>

# ischemia del miocardio patogenesi



**Figure 3-9.** Summary of mechanisms operative in the pathogenesis of ischemic heart disease. (Modified from Buja LM, Hillis LD, Petty CS, Willerson JT: The role of coronary arterial spasm in ischemic heart disease. Arch Pathol Lab Med 105:221, 1981)

# ischemia del miocardio manifestazioni



**Presentazione clinica**

**Angina stabile**

**Angina instabile**

**Angina variabile (Prinzmetal)**

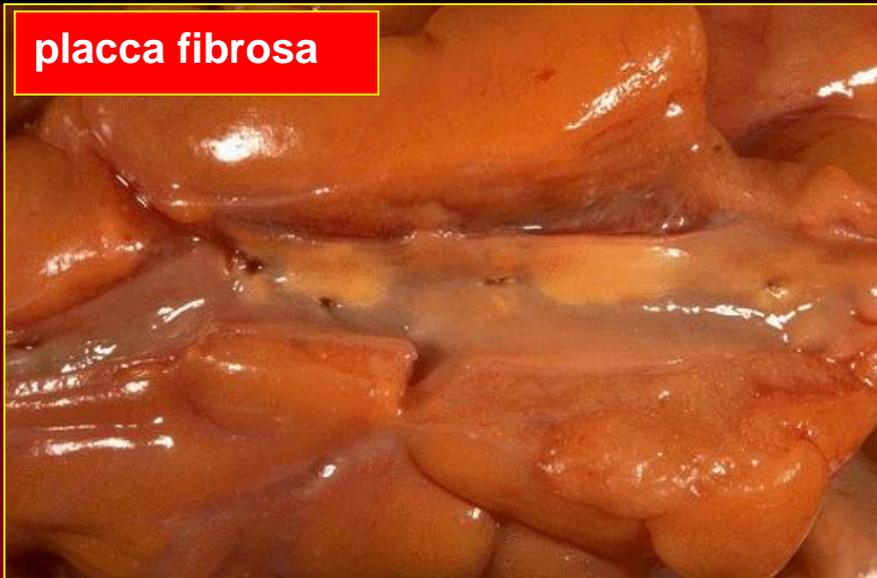
**Sindromi associate a necrosi acuta del miocardio**

**Morte improvvisa**

**Insufficienza cardiaca cronica**



placca fibrosa

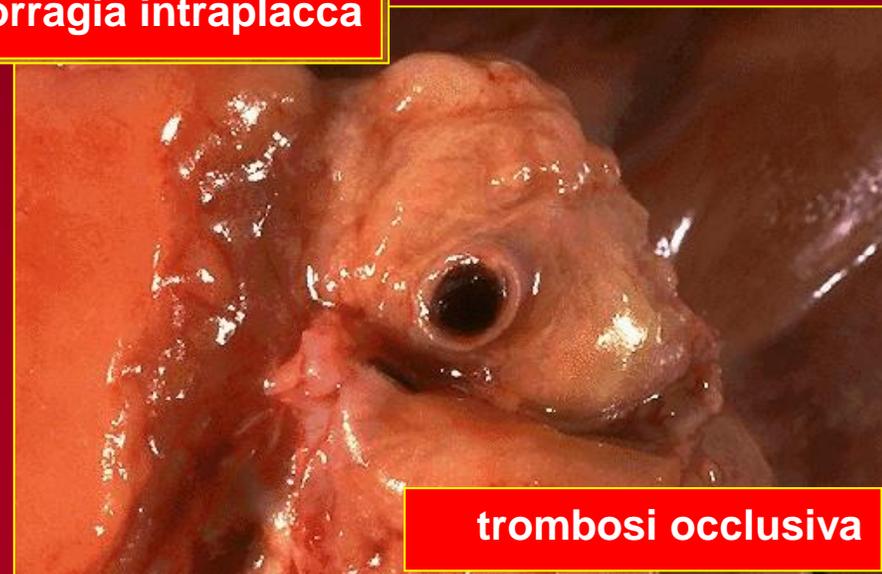


**ischemia del miocardio**  
correlazioni anatomo-cliniche



emorragia intraplaacca

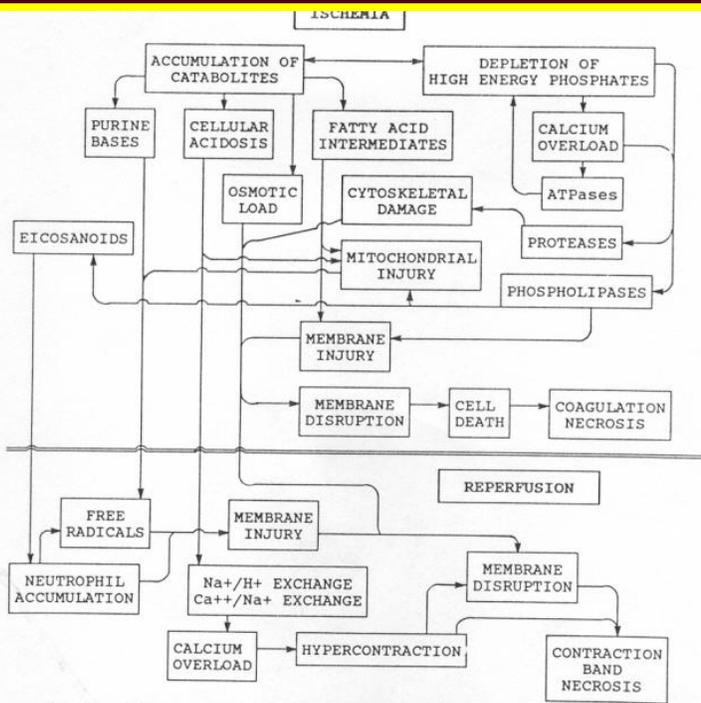
trombosi



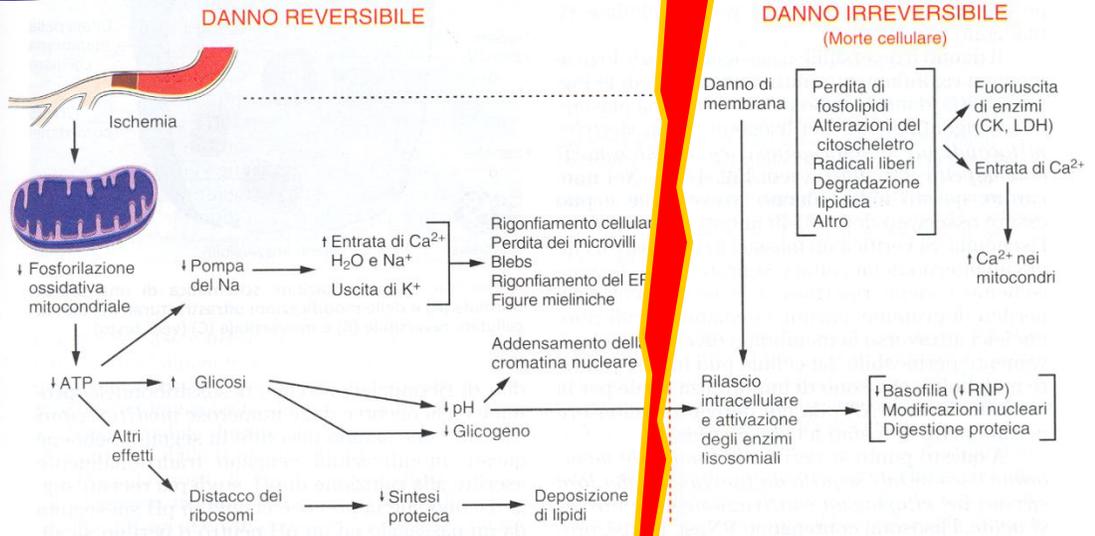
trombosi occlusiva

# danno da riperfusione patogenesi

## Danno ischemico-ipossico



**Figure 4-4.** Myocardial changes during ischemia or reperfusion that form the basis for the major hypotheses regarding the pathogenesis of cell death. Persistent ischemia, without reperfusion, eventually results in myocyte death and coagulation necrosis (*top panel*). Most hypotheses of cell death in this setting center on rupture of the sarcolemma as the immediate precursor of cell death. In general terms, two major facets of ischemia are the inadequate production and consequent depletion of high-energy phosphates and the accumulation of potentially noxious catabolites. Declining ATP content could have many adverse consequences, including loss of ionic gradients resulting in a calcium overload and activation of endogenous phospholipases or proteases. The latter could damage the sarcolemma and/or its cytoskeletal supports. Accumulation of intermediates of anaerobic glycolysis can, by direct feedback or allosteric inhibition, further decrease the rate of high-energy phosphate production. Catabolites of lipid degradation may act as detergents and damage cell membranes. Adenine nucleosides and bases accumulate and might be a major source of free radicals via the xanthine oxidase reaction. In addition, accumulating catabolites are an intracellular osmotic load that may accentuate cell swelling and facilitate the rupture of an already weakened membrane. When cell death occurs in the setting of ischemia followed by reperfusion, the result is contraction band necrosis, rather than coagulation necrosis. At least three major pathways are of interest, as postulated mechanisms of cell death in this setting (*lower panel*). First, the osmotic load of accumulated catabolites could cause substantial cell swelling when reperfusion provides an effectively unlimited supply of plasma water. This osmotic swelling, coupled with an already weakened membrane, could result in membrane rupture. Second, the cellular acidosis could contribute to a calcium overload via sodium-hydrogen exchange and calcium-sodium exchange. A calcium overload is most likely the cause of myofibrillar hypercontraction and could contribute to rupture of the sarcolemma. Third, purine bases and/or accumulating neutrophils are among several possible sources of free radicals, which are present in increased quantities during reperfusion and may contribute to sarcolemmal injury.



**Figura 1-5.** Sequenza ipotizzata di eventi nel danno ischemico. Anche se la riduzione della fosforilazione ossidativa e dei livelli di ATP ha un ruolo centrale, l'ischemia può causare direttamente danno alla membrana, ER, reticolo endoplasmatico, CK, creatin chinasi; LDH, lattico deidrogenasi; RNP, ribonucleoproteine.

# danno ischemico-ipossico post-riperfusione

## danno da riperfusione patogenesi

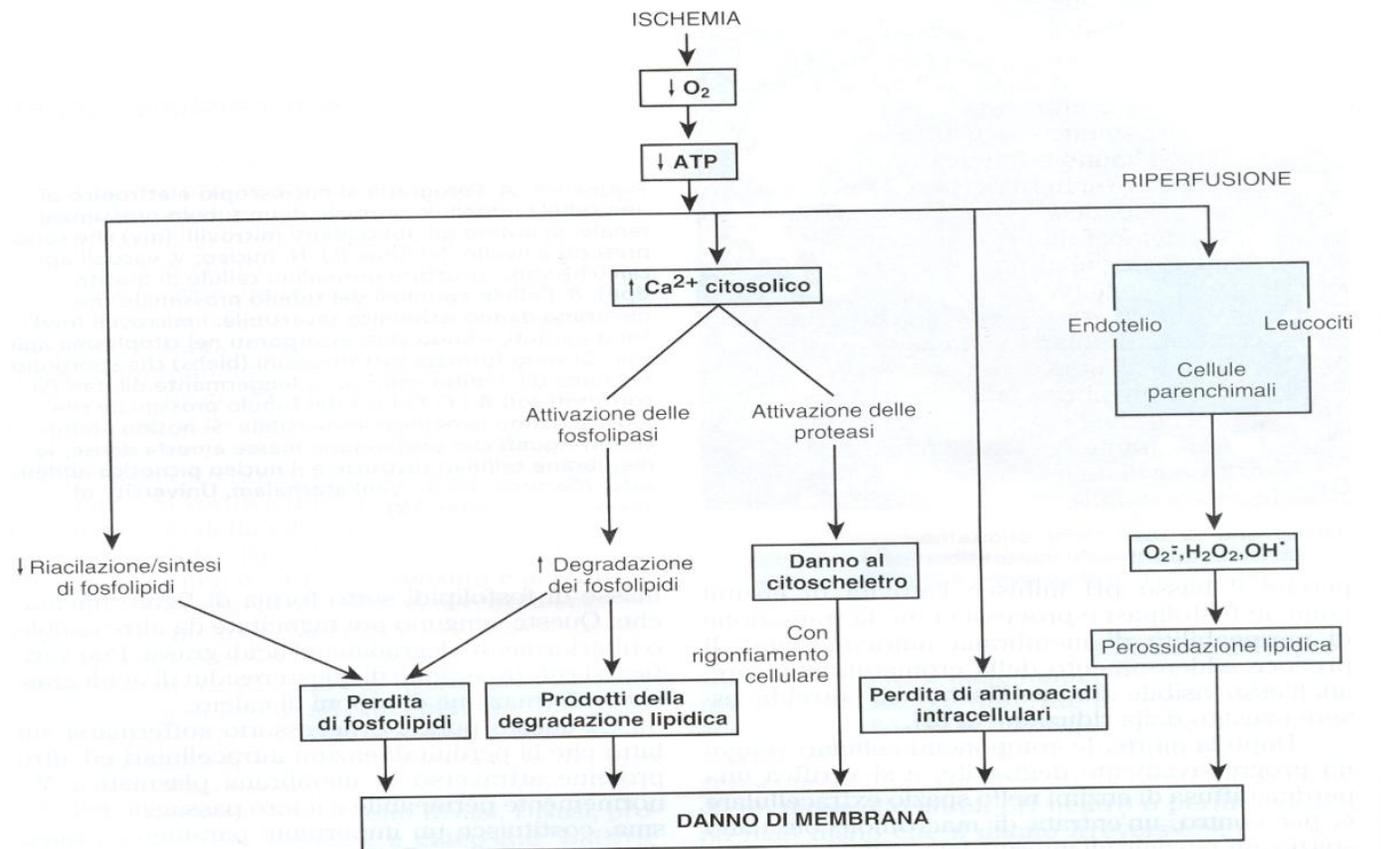
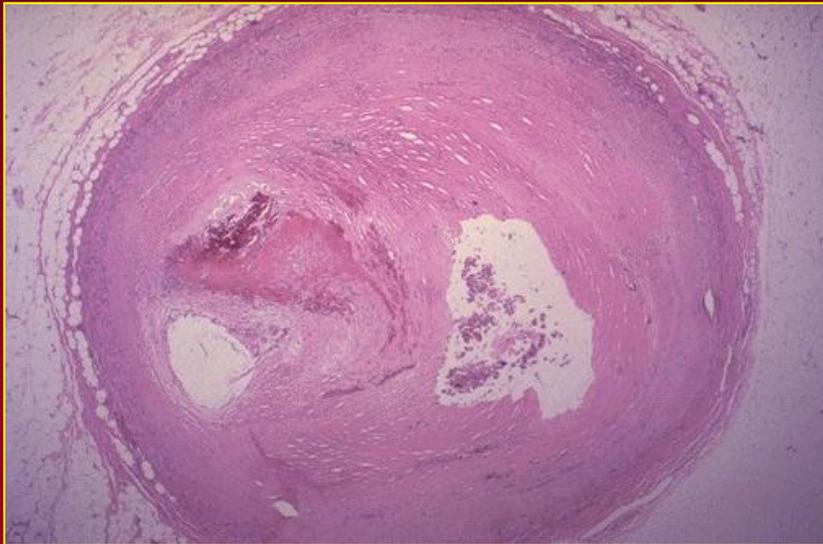
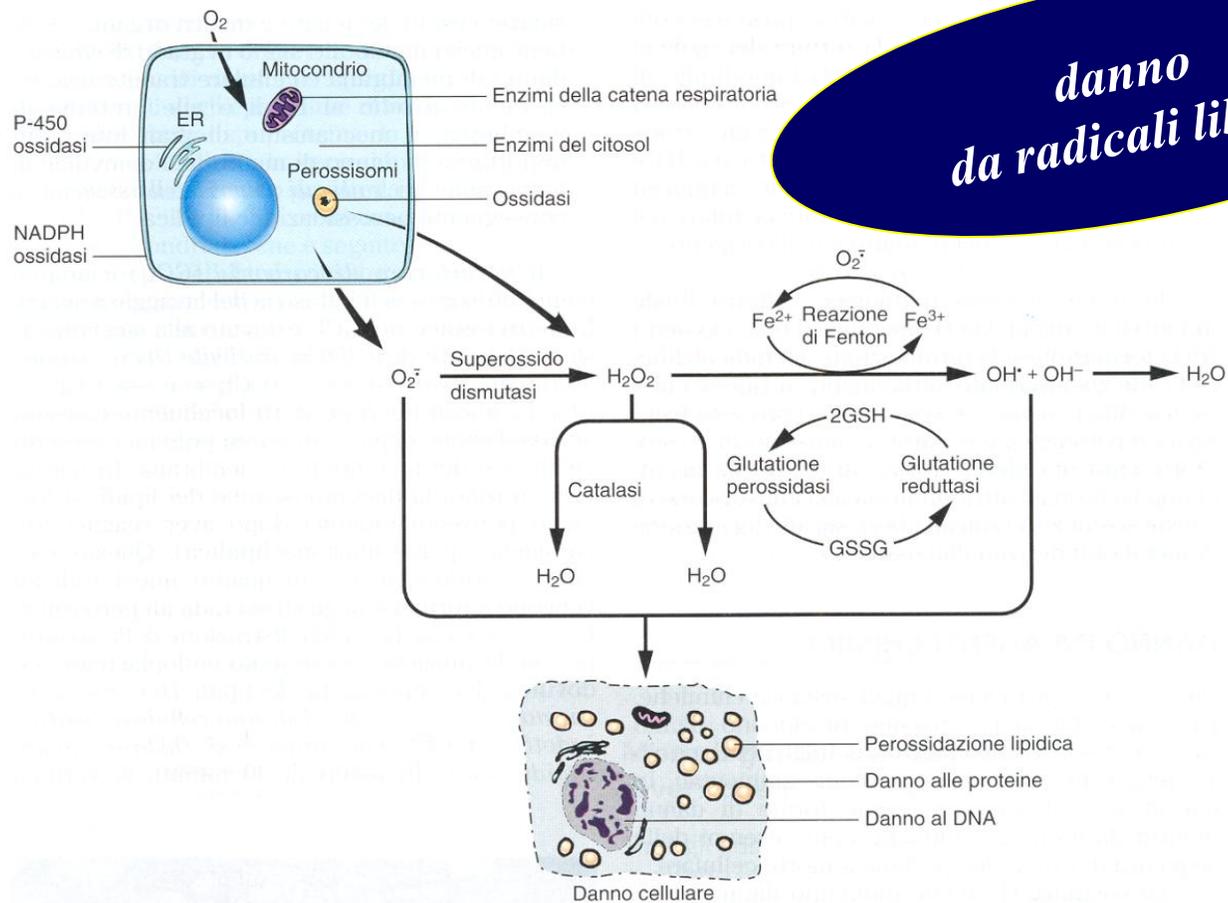


Figura 1-8. Meccanismi del danno di membrana nell'ischemia e nella riperfusione.



**danno da riperfusione  
patogenesi**

**perossidazione  
lipidi di membrana**

**modificazioni ossidative  
delle proteine**

**lesioni del DNA**

**Figura 1-9.** Formazione delle specie reattive dell'ossigeno e meccanismi antiossidanti nei sistemi biologici.  $O_2$  è convertito a superossido ( $O_2^{\cdot-}$ ) dagli enzimi ossidativi nel reticolo endoplasmatico (ER), nei mitocondri, nella membrana plasmatica, nei perossisomi e nel citosol,  $O_2^{\cdot-}$  è convertito ad  $H_2O_2$  per dismutazione e quindi ad  $OH^{\cdot}$  dalla reazione di Fenton catalizzata da  $Cu^{2+}/Fe^{2+}$ ,  $H_2O_2$  è prodotta anche direttamente dalle ossidasi nei perossisomi. Non è mostrato un altro radicale potenzialmente dannoso, l'ossigeno singoletto. Il danno che ne risulta a livello dei lipidi (perossidazione), proteine, e DNA porta a varie forme di danno cellulare. Si noti che il superossido catalizza la riduzione del  $Fe^{3+}$  a  $Fe^{2+}$ , aumentando così la produzione di  $OH^{\cdot}$  nella reazione di Fenton. I principali enzimi antiossidanti sono la superossido dismutasi, la catalasi, e la glutazione perossidasi GSH, glutazione ridotto; GSSG, glutazione ossidato; NADPH, forma ridotta della nicotinamide adenin dinucleotide fosfato.

**danno da riperfusione  
patogenesi**

Proprietà	$O_2^-$ anione superossido	$H_2O_2$	$\cdot OH$	$ONOO^-$
<b>MECCANISMI DI PRODUZIONE</b>	incompleta riduzione $O_2$ nella fosforilaz. Ossidativa da ossidasi nei fagociti	generata dalla SOD da $O_2^-$ e dalle ossidasi nei perossisomi	generata da $H_2O$ per idrolisi da radiazioni e reaz. Fenton a partire da $O_2^-$	da interaz. di $O_2^-$ e NO generata da NO sintetasi In diverse cellule
<b>MECCANISMI DI INATTIVAZIONE</b>	conversione a $H_2O_2$ e $O_2$ da superossido dismutasi	conversione a $H_2O$ e $O_2$ da catalasi (perossisomi) e glutazione perossidasi (citosol, mitocondri)	conversione a $H_2O$ dalla glutazione perossidasi	conversione a $HNO_2$ dalla perossiredoxina (citosol, mitocondri)
<b>EFFETTI PATOLOGICI</b>	produzione di enzimi litici danno in sede produz. a DNA, lipidi, proteine	può esser convertita a $\cdot OH$ e $OCl^-$ , lesivo di cellule anche a distanza	radicali O molto attivi: danno a lipidi, proteine e DNA	danni a lipidi, proteine e DNA

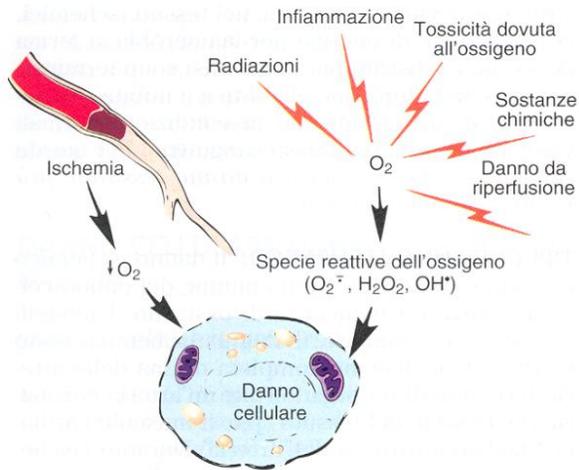
$HNO_2$ :nitriti,  $H_2O_2$ :perossido di idrogeno, NO:ossido nitrico,  $O_2^-$  :anione superossido,  $OCl^-$ :ipoclorito,  $\cdot OH$ :radicale idrossilico  
 $ONOO^-$ :perossinitriti, ROS:specie ossigeno-reattive, SOD:superossido dismutasi

# danno da radicali liberi

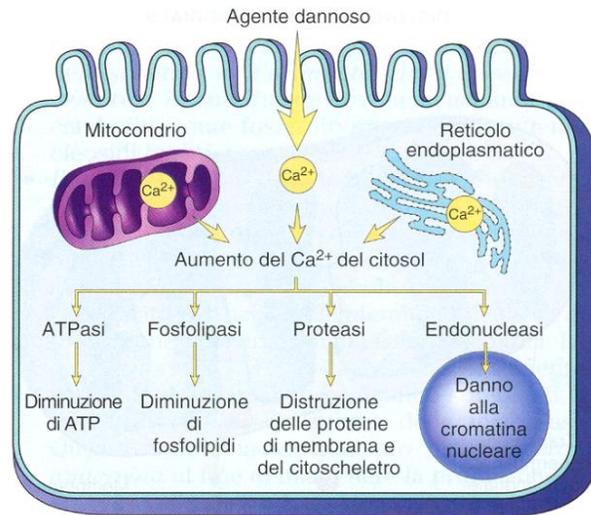
**Danno diretto**  
 da assorbimento di energia radiante  
 metabolismo enzimatico sost. esogene  
 reazioni di ossido-riduzione  
 metalli di transizione  
 ossido di azoto

**Reazioni importanti**  
 perossidazione dei lipidi  
 modificazioni ossidative proteiche  
 lesioni del DNA

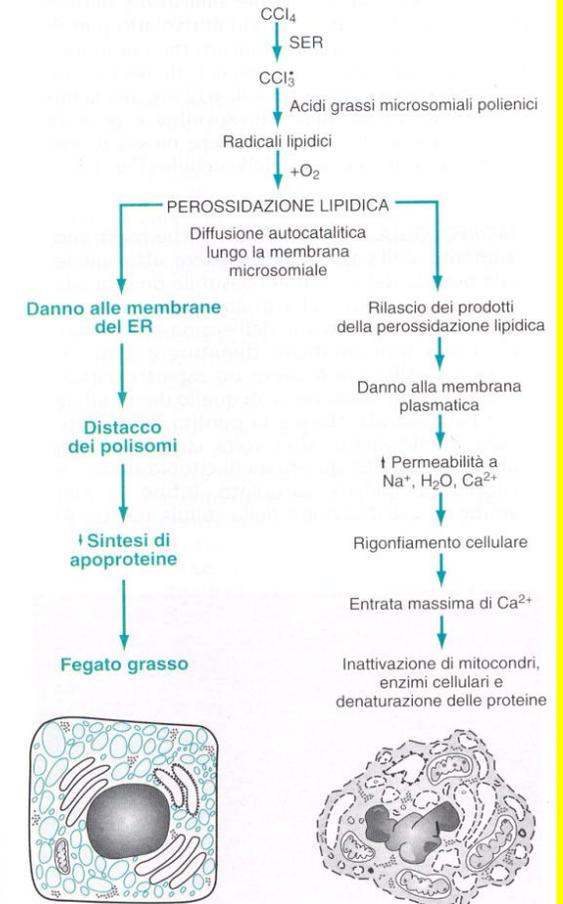
# danno da riperfusione patogenesi



**Figura 1-2.** Ruolo critico dell'ossigeno nel danno cellulare. L'ischemia causa danno cellulare riducendo l'apporto di ossigeno, mentre altri stimoli, come le radiazioni, provocano danno mediante le specie reattive dell'ossigeno tossiche.



**Figura 1-3.** Cause e conseguenze dell'aumento del calcio nel citosol nel danno cellulare. ATP, adenosin trifosfato.



**Figura 1-11.** Sequenza di eventi che portano a degenerazione grassa e necrosi nell'intossicazione da tetracloruro di carbonio (CCl<sub>4</sub>). RER, reticolo endoplasmatico rugoso; SER, reticolo endoplasmatico liscio.

**danno ipossico/necrosi  
patogenesi e fasi**

**Calo della tensione di O<sub>2</sub> (calo/stop attività mitocondriale)**

**Aumento glicolisi anaerobia > acido lattico > ischemia**

**Calo della concentrazione di ATP (azzeramento in 40-60")**

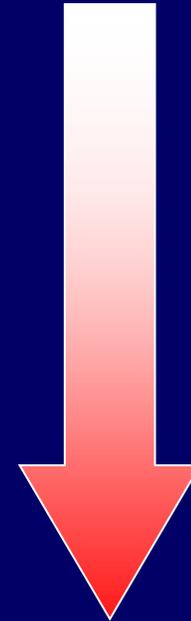
**Interruzione della contrazione — 60"**

**Deplezione di glicogeno**

**Addensamento cromatinico**

**Rigonfiamento mitocondriale**

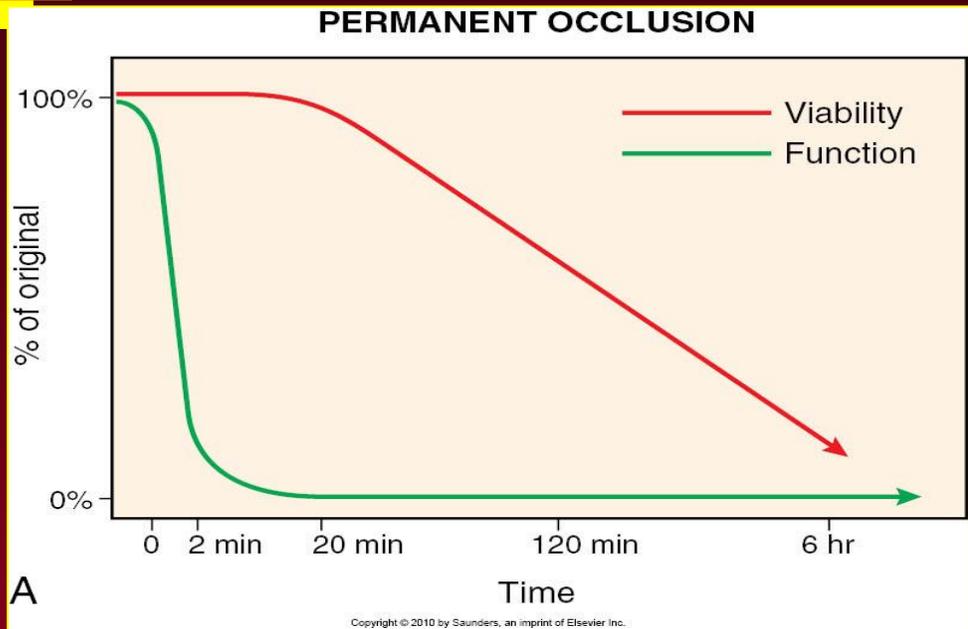
**Accumulo Acil-CoA, acil-carnitina e radicali liberi  
(danno da riperfusione)**



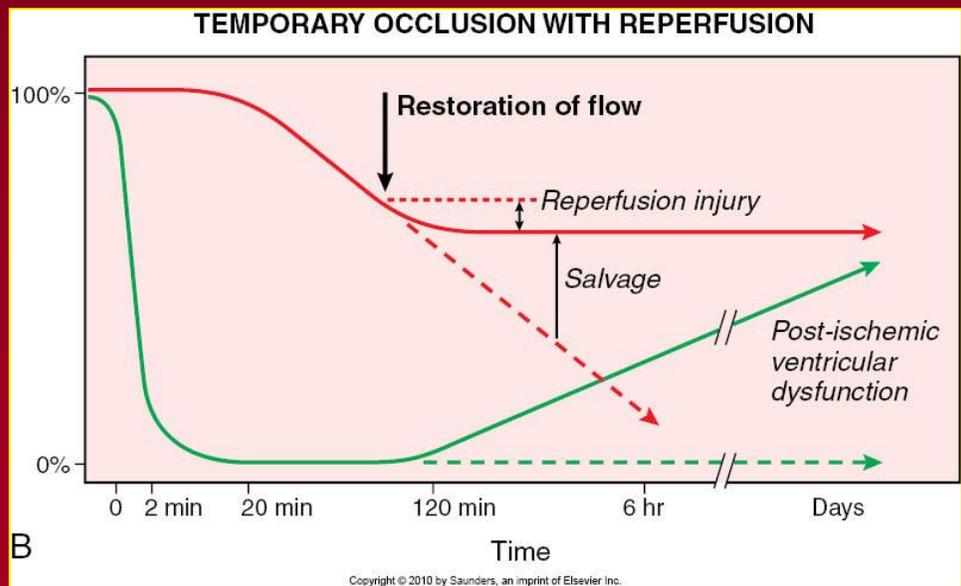
**Danno di membrana (punto di non-ritorno)**

**≈ 6 h**

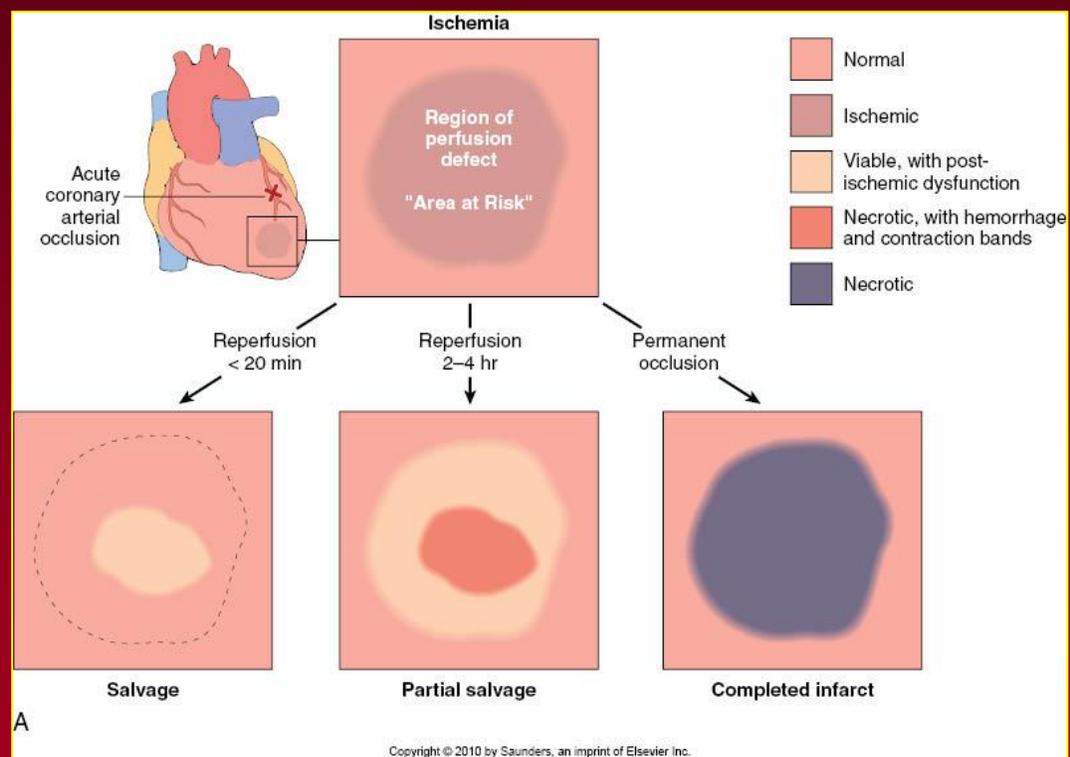
**danno ipossico/necrosi  
patogenesi e fasi**



A



B



A

# Necrosi

**infarto del miocardio  
caratteristiche**

**Table 5-2. Histologic Features of Selective Myocardial Cell Necrosis**

Features	>24 Hours	1 Day	2-3 Days	4-5 Days	6-8 Days	9 Days and Beyond
Banding of cytoplasm	++++	++++	++++	+++	++	-
Pyknosis of myocardial nuclei	++++	++	+	-	-	-
Loss of myocardial nuclear staining	-	+	++	+++	+++	+++
Mononuclear proliferation	-	+	++	+++	++	+
Polymorphonuclear leukocytes	-	-	±	±	-	-
Myocytolysis and fibrosis	-	-	-	-	-	++

## VARI TIPI DI NECROSI DEL MIOCARDIO E LORO CARATTERISTICHE

FORMA MASSIVA: sinonimi	Caratteristiche morfo-evolutive	Patogenesi
1) NECROSI DA COAGULAZIONE NECROSI MASSIVA MORTE ATONICA	Assottigliamento atonico. Distensione. Ondulazione Demarcazione. Infiltrazione leucocitaria e poi macrografica. Organizzazione per granulazione. Sclerosi.	Ischemia da trombosi
FORME PARCELLARI: sinonimi		
2) MIOCITOLISI DA COAGULAZIONE BANDE DI CONTRAZIONE NECROSI SPASTICA o TETANICA	Rottura ed addensamento a blocchi delle miofibrille Riassorbimento per via macrofagica. Sclerosi focale	Necrosi catecolaminica
3) MIOCITOLISI DA COLLIQUAZIONE NECROSI DA IMBIBIZIONE DEGENERAZIONE VACUOLARE	Rigonfiamento del sarcoplasma con ispessimento del sarcolemma. Lisi granulare del citoplasma. Riassorbimento per via macrofagica e sclerosi focale, ovvero progressione della necrosi	Anossica o tossica

**“morte  
cellulare  
generalmente  
in seguito  
a stimoli  
esogeni”**

**alterazioni  
morfologiche**  
(dalla 4a-8a ora)

**infarto del miocardio**  
evoluzione

**Infiltrazione neutrofila interstiziale**

**Infiltrazione macrofagica interstiziale**

**Necrosi coagulativa miocitaria**

**Scomparsa striature trasversali del muscolo**

**Fagocitosi degli elementi necrotici, eosinofilia**

**Tessuto di granulazione**

**Comparsa delle fibre collagene**

**Demarcazione del focolaio**

**Cicatrizzazione (20a-40a giornata)**

**2a-3a giornata**

**4a-5a giornata**

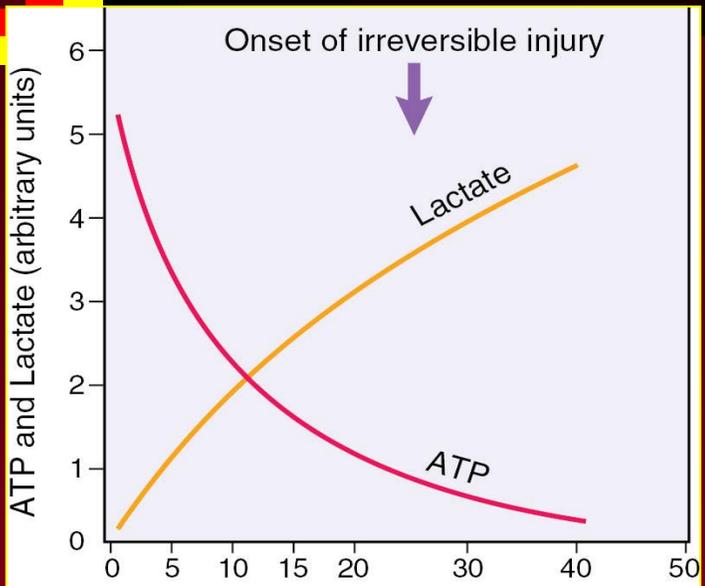
**6a-8a giornata**

**9a giornata**

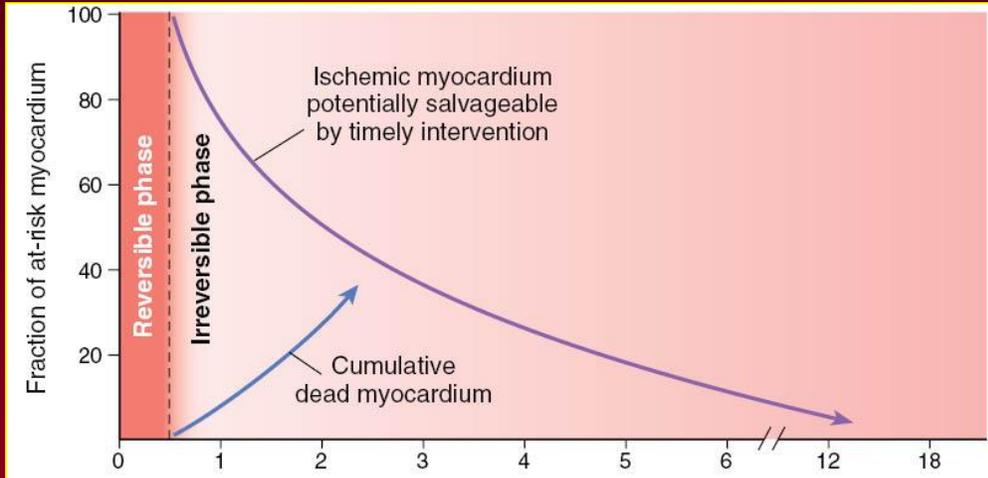
**12a-14a giornata**

**20a-40a giornata**

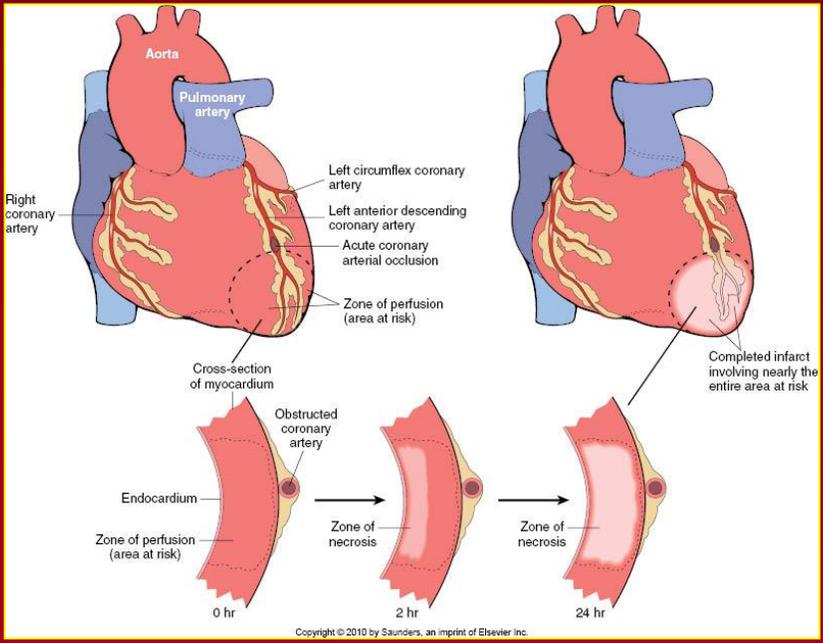
# infarto del miocardio evoluzione



(Modified with permission from Antman E: Acute myocardial infarction. In Braunwald E et al. (eds): Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine, 6th ed. Philadelphia, WB Saunders, 2001, pp 1114-1231.)

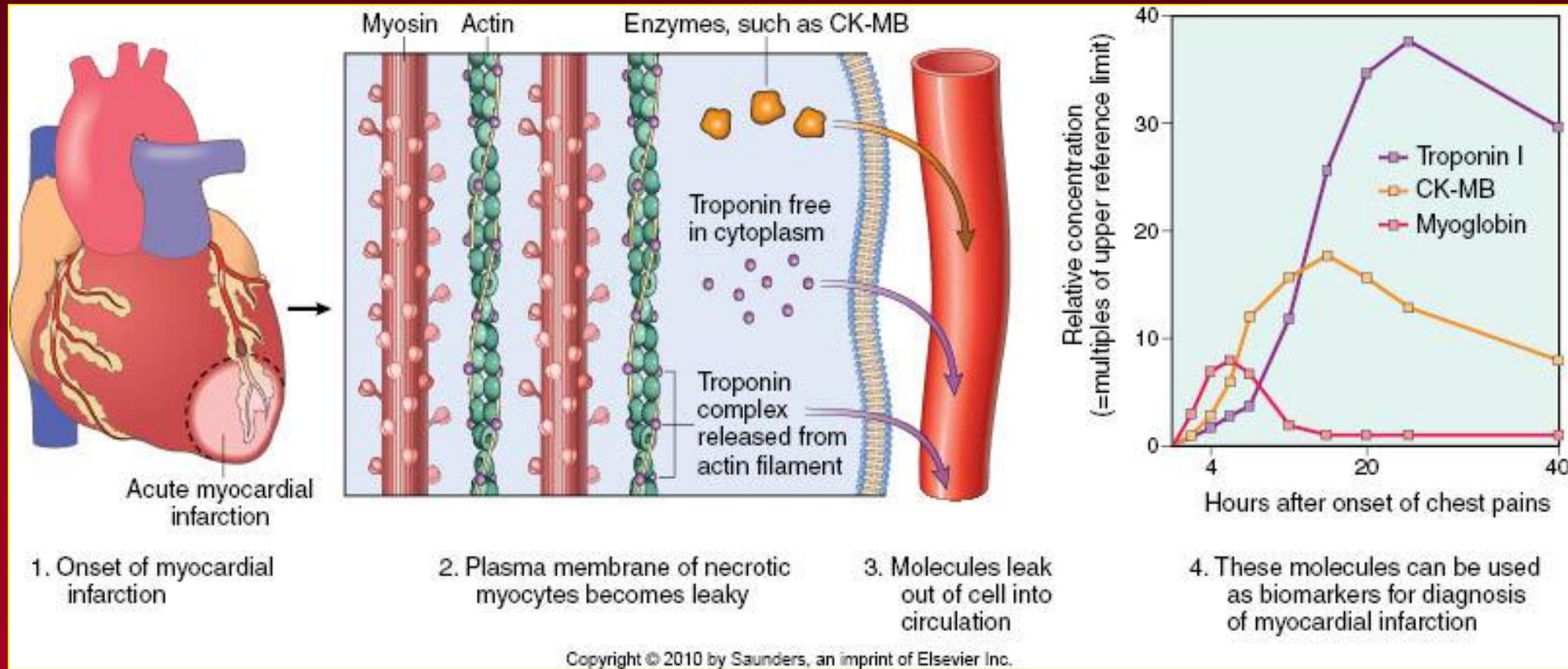


(Modified with permission from Antman E: Acute myocardial infarction. In Braunwald E et al. (eds): Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine, 6th ed. Philadelphia, WB Saunders, 2001, pp 1114-1231.)

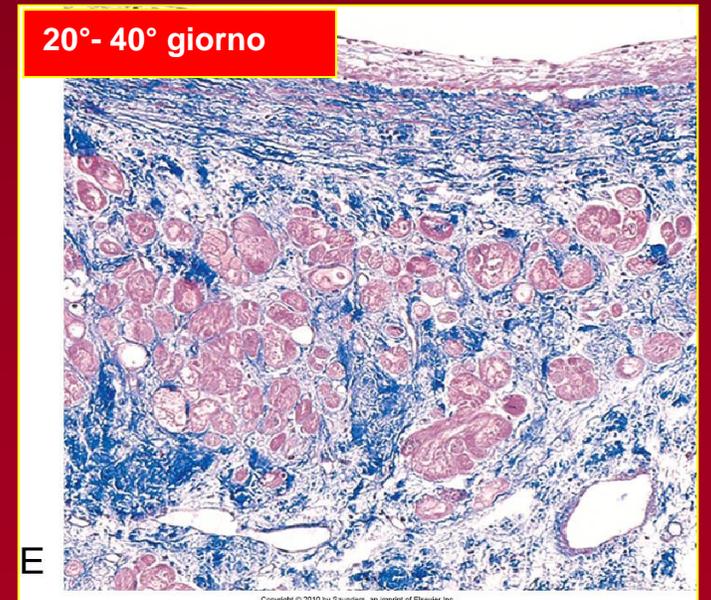
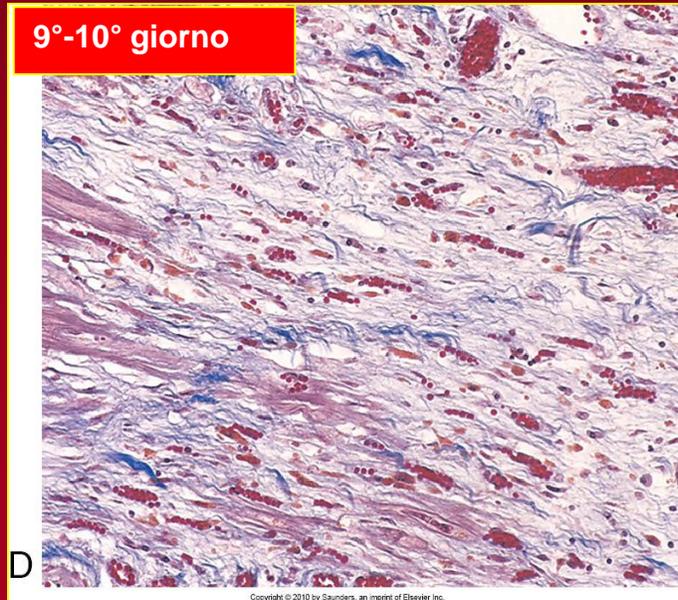
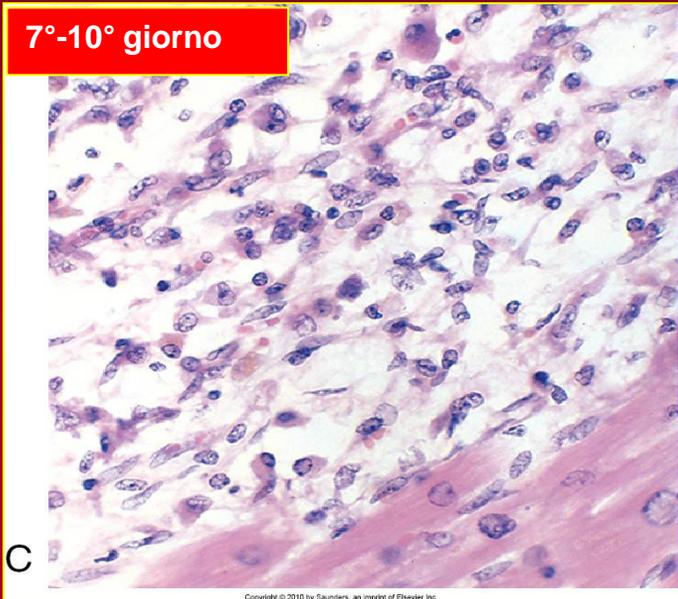
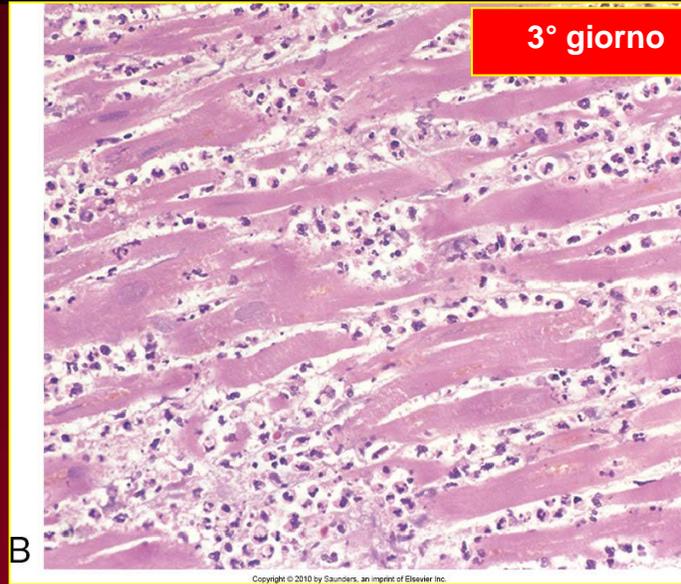
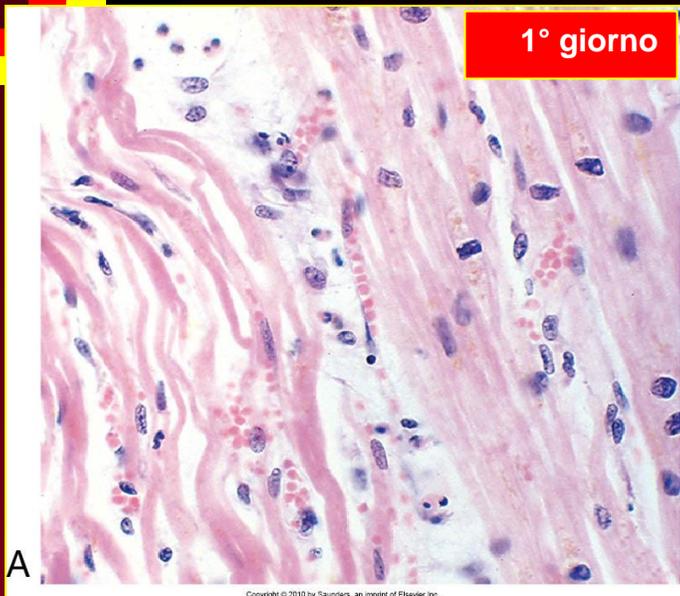


<b>Inizio deplezione ATP</b>	<b>secondi</b>
<b>Perdita contrattilità</b>	<b>&lt; 2 min.</b>
<b>Perdita ATP 50%</b>	<b>10 min.</b>
<b>90%</b>	<b>40 min.</b>
<b>Danno irreversibile</b>	<b>20- 40 min.</b>
<b>Lesioni microvascolari</b>	<b>&gt; 1 h</b>

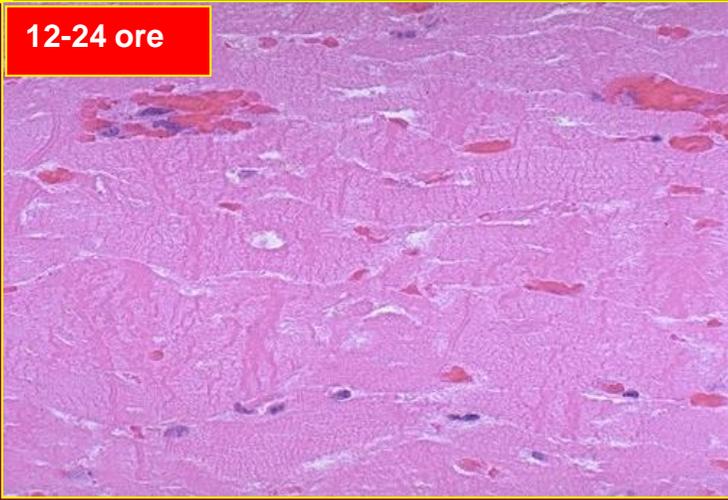
# infarto del miocardio evoluzione



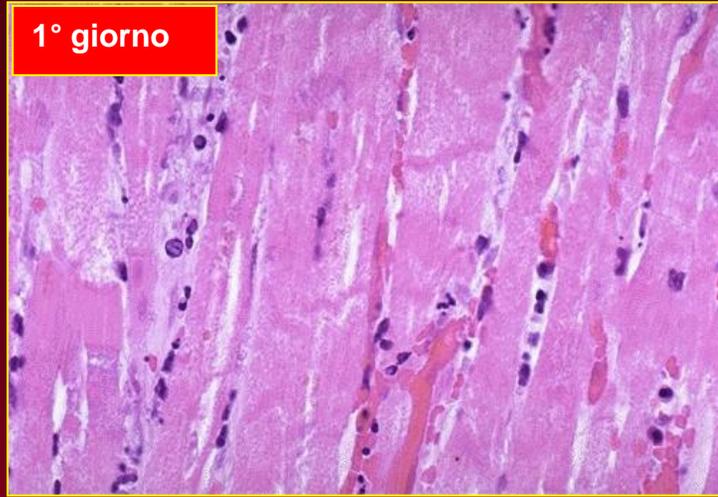
# infarto del miocardio evoluzione



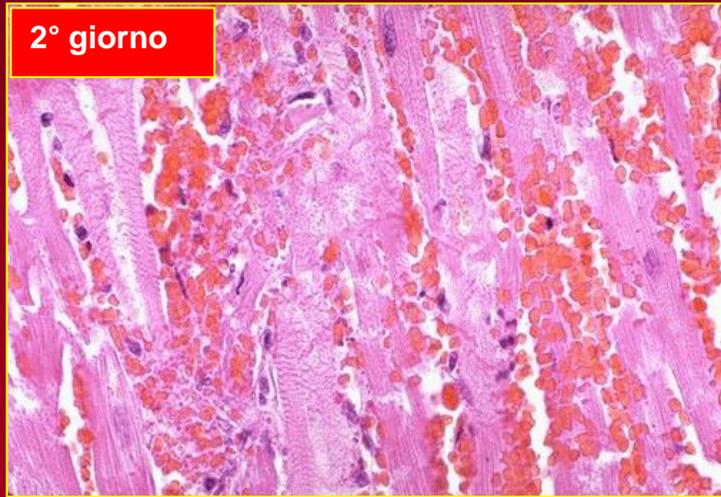
12-24 ore



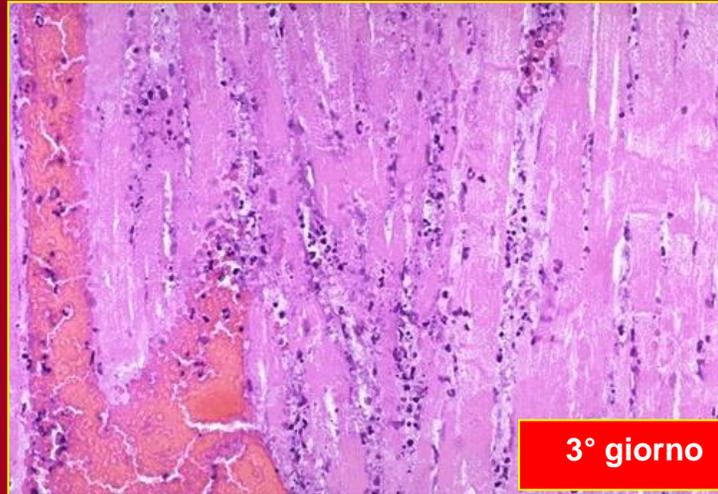
1° giorno



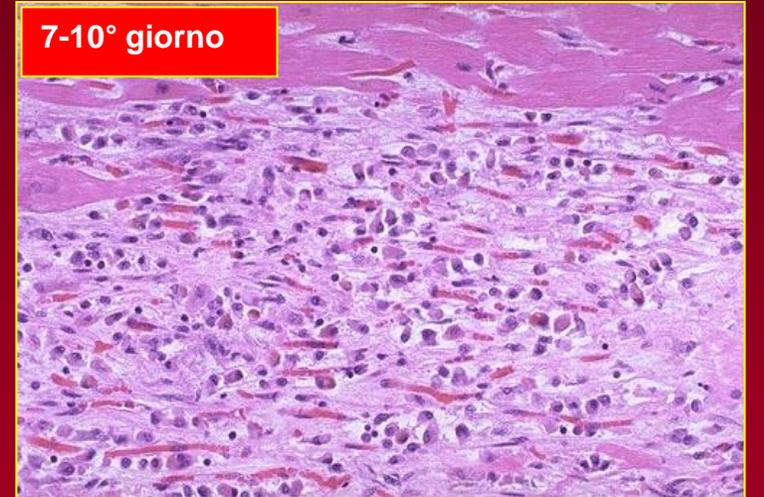
2° giorno



3° giorno



7-10° giorno

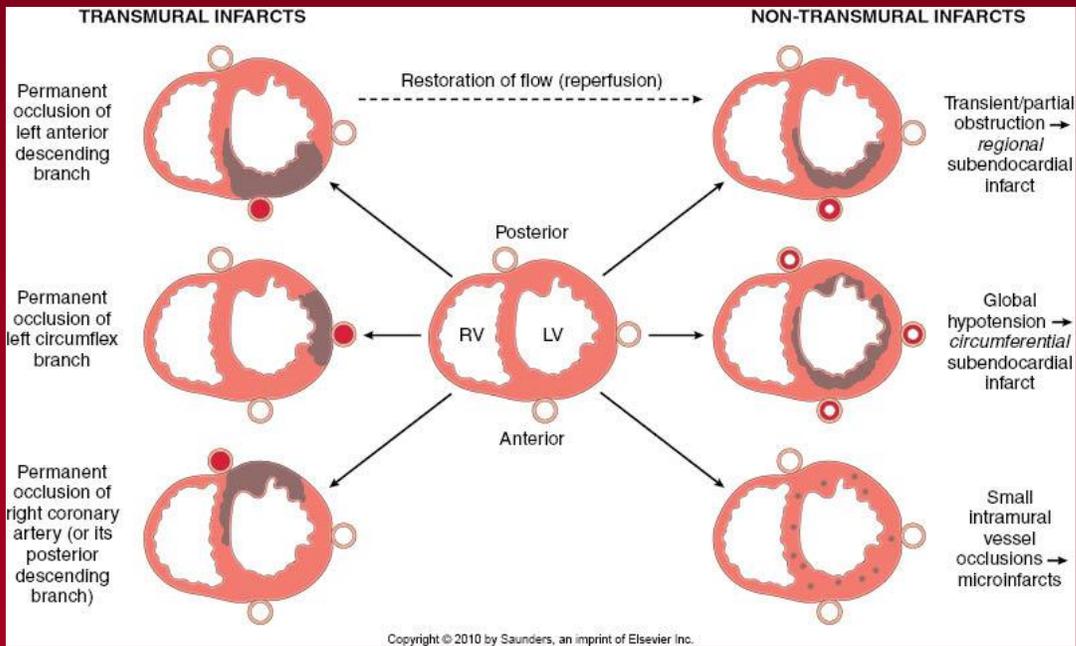


# infarto del miocardio evoluzione

# Estensione della necrosi

# infarto del miocardio classificazione

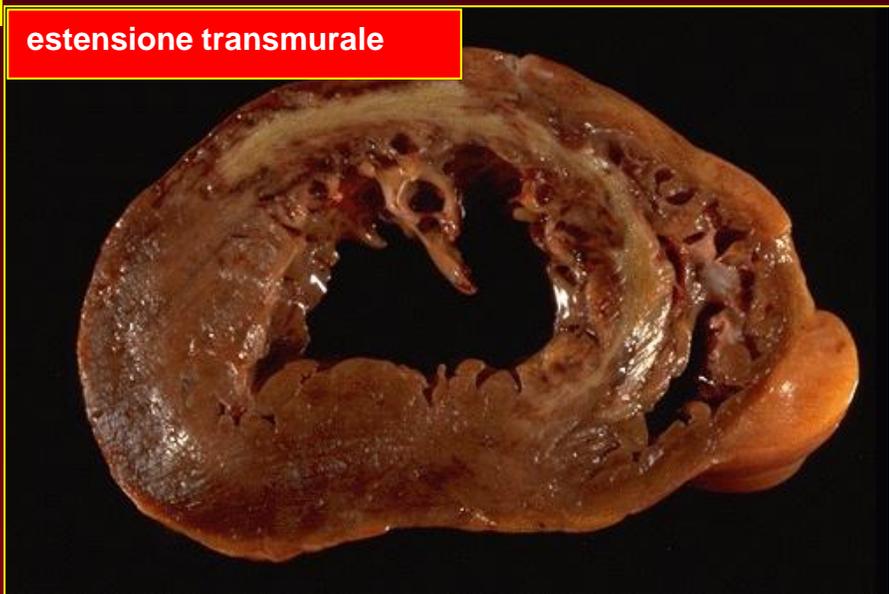
## Infarto regionale / non regionale Infarto transmurale / subendocardico Infarto miliare



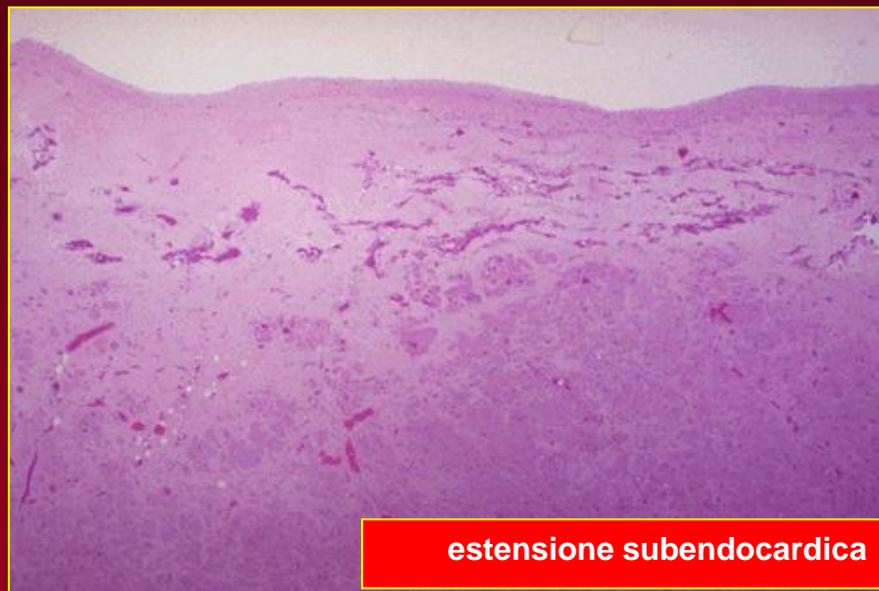
infarto laterale



**estensione transmurale**

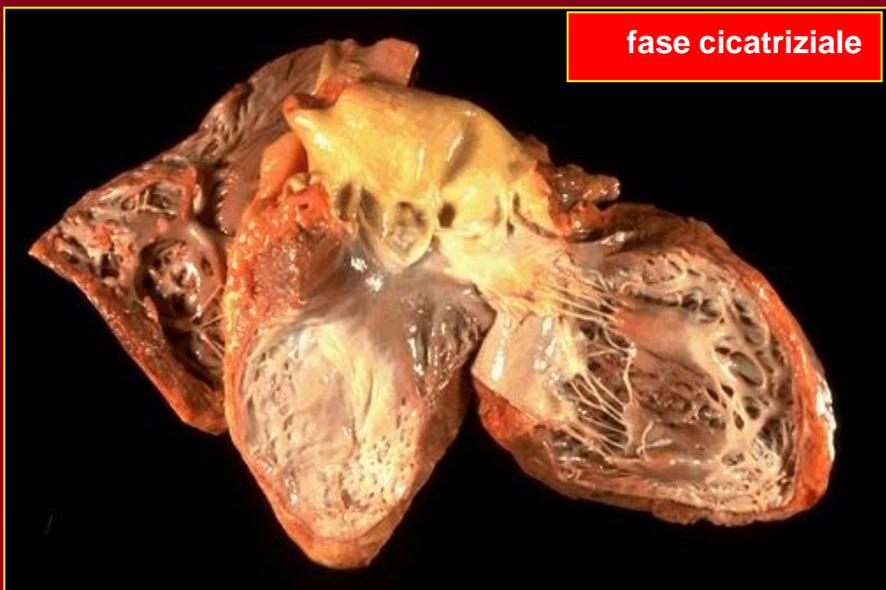


# **infarto del miocardio** **quadri morfologici**

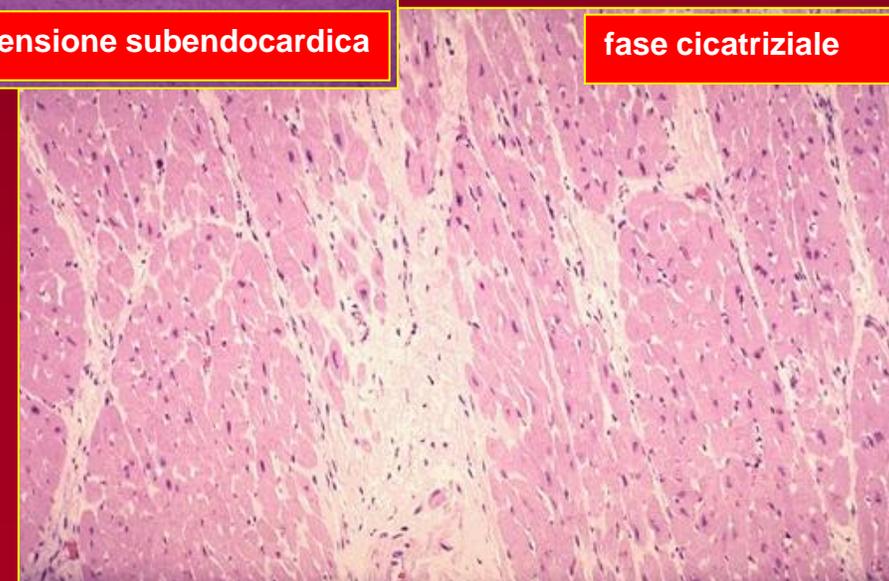


**estensione subendocardica**

**fase cicatriziale**



**fase cicatriziale**



**infarto del miocardio**  
complicanze

**precoci**

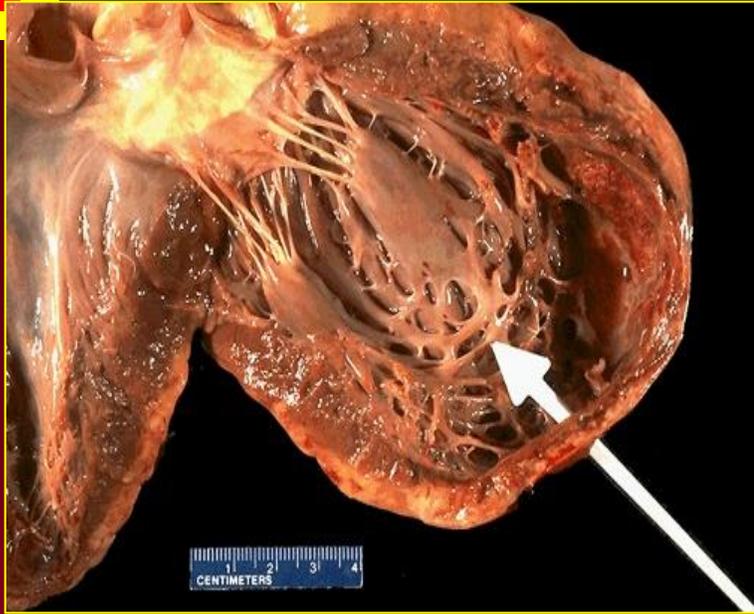
**Alterazione del tessuto di conduzione (fibrillazione)**  
**Diminuzione della gittata cardiaca (scompenso, shock)**  
**Trombosi endocardica > embolie**  
**Pericardite fibrinosa**

**a medio  
termine**

**Rottura di cuore**  
**Aneurismi cronici**

**tardive**

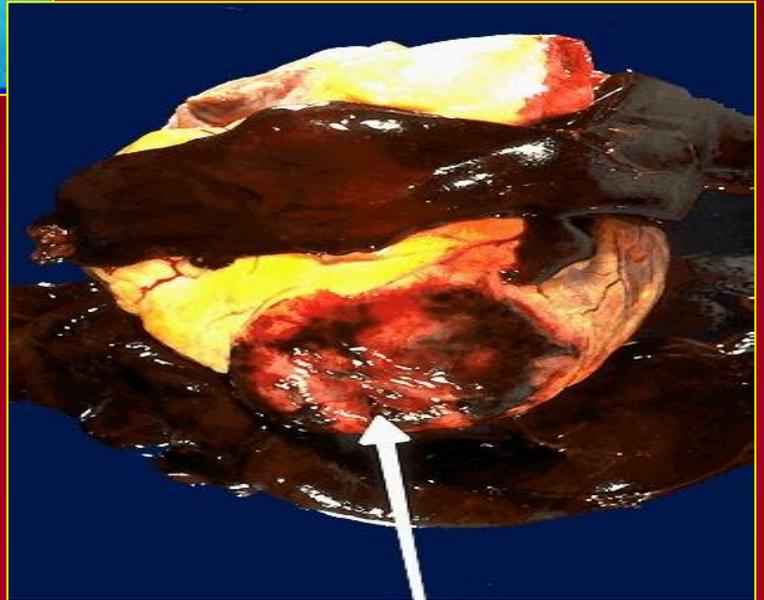
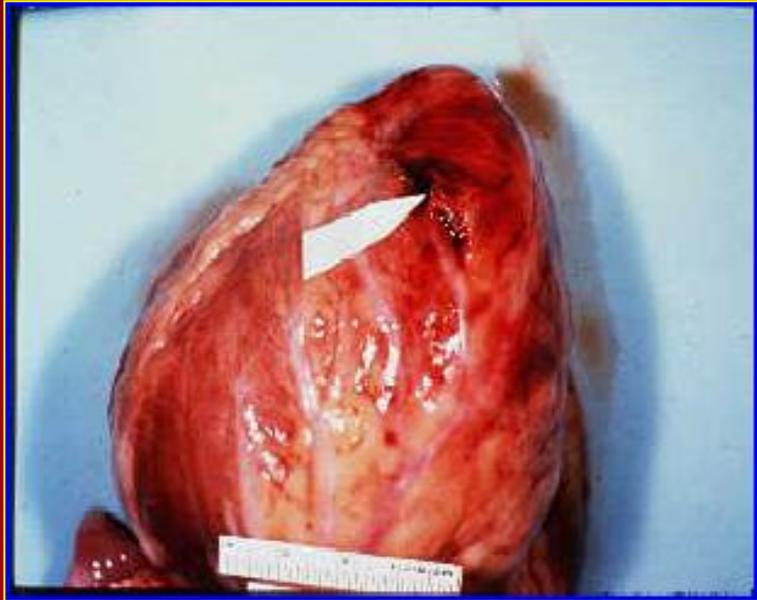
**Pleuropericardite essudativa-fibrosa**  
**Recidiva di infarto**



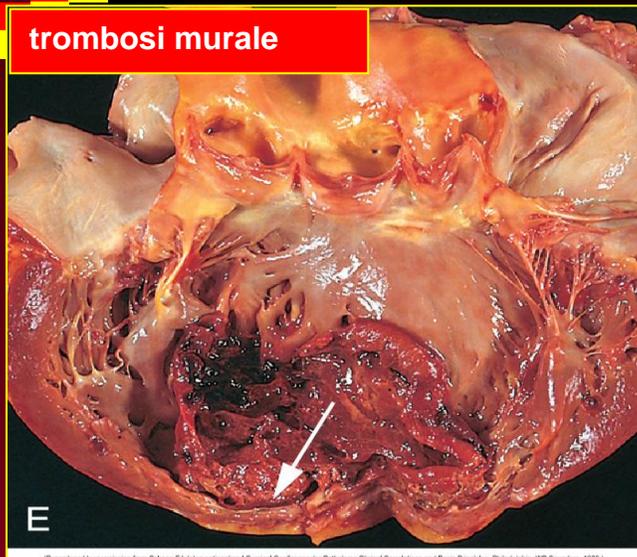
**infarto del miocardio  
complicanze**



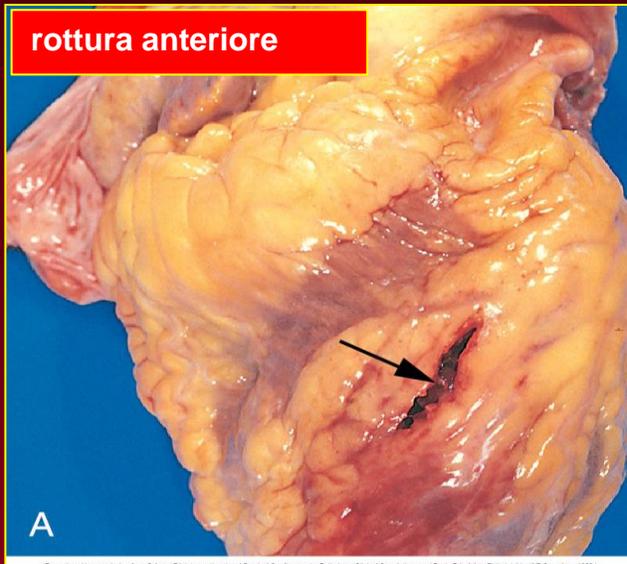
**rottura  
di  
cuore**



trombosi murale

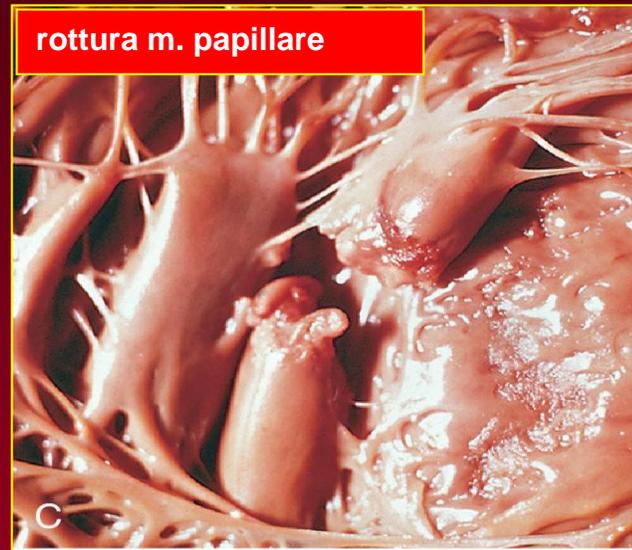


rottura anteriore

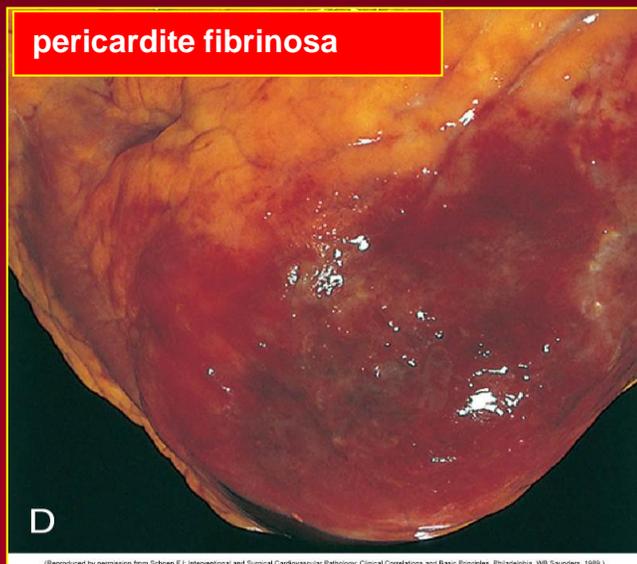


# infarto del miocardio complicanze

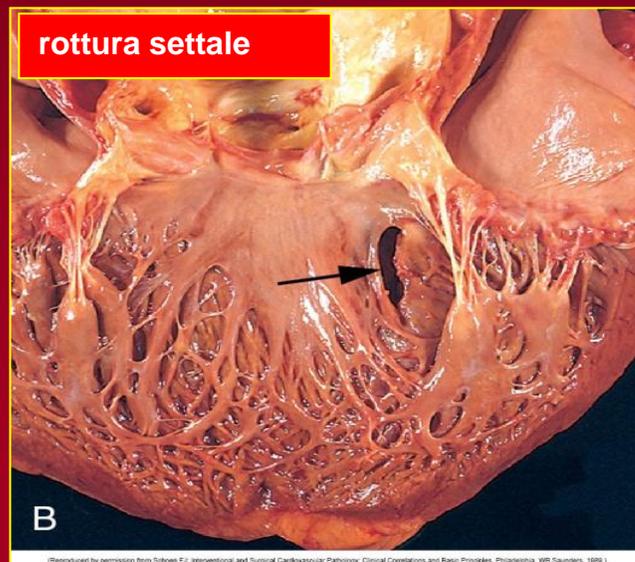
rottura m. papillare



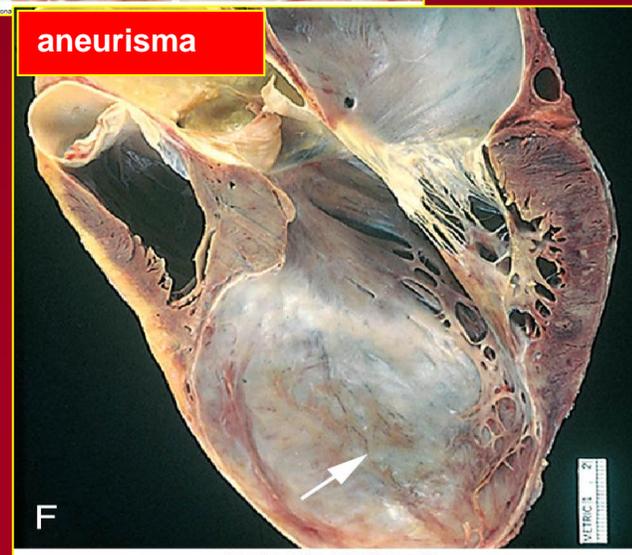
pericardite fibrinosa



rottura settale



aneurisma



E

A

C

D

B

F

(Reproduced by permission from Schoen F.J. Interventional and Surgical Cardiovascular Pathology: Clinical Correlations and Basic Principles. Philadelphia, WB Saunders, 1989.)

(Reproduced by permission from Schoen F.J. Interventional and Surgical Cardiovascular Pathology: Clinical Correlations and Basic Principles. Philadelphia, WB Saunders, 1989.)

(Reproduced by permission from Schoen F.J. Interventional and Surgical Cardiovascular Pathology: Clinical Correlations and Basic Principles. Philadelphia, WB Saunders, 1989.)

(Reproduced by permission from Schoen F.J. Interventional and Surgical Cardiovascular Pathology: Clinical Correlations and Basic Principles. Philadelphia, WB Saunders, 1989.)

(Reproduced by permission from Schoen F.J. Interventional and Surgical Cardiovascular Pathology: Clinical Correlations and Basic Principles. Philadelphia, WB Saunders, 1989.)

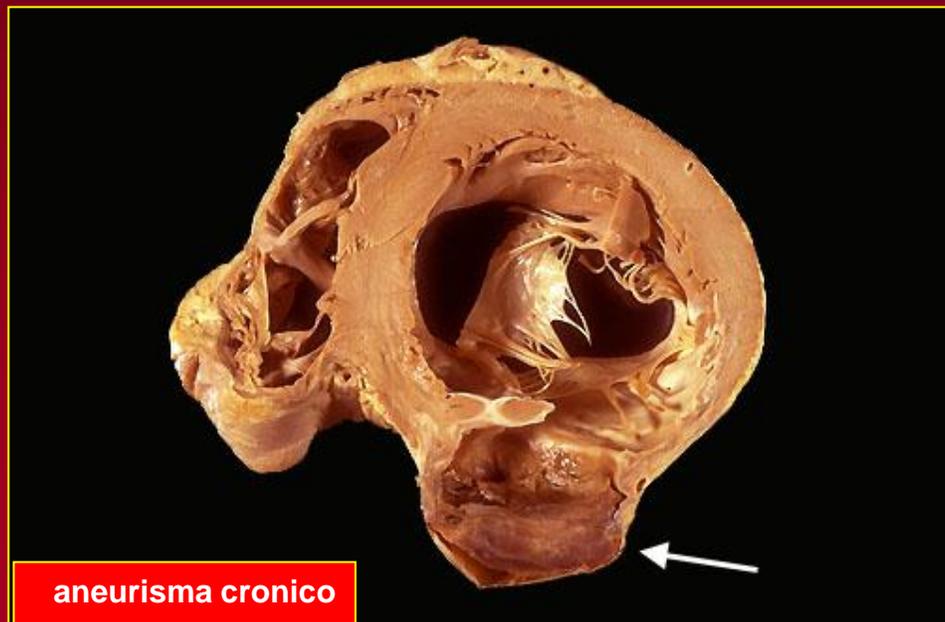
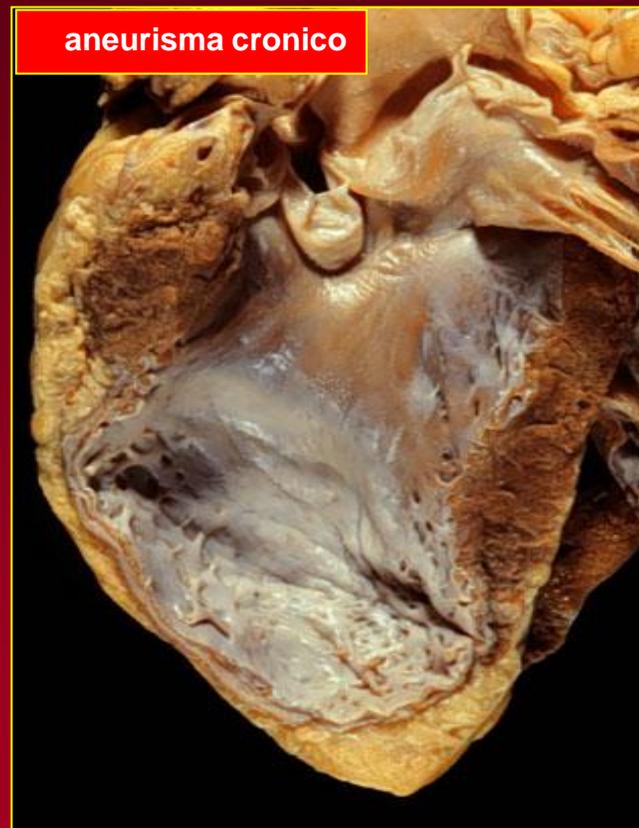
(Courtesy of William D. Edwards, MD, Mayo Clinic, Rochester, MN.)

pericardite essudativa



infarto del miocardio  
complicanze

aneurisma cronico



aneurisma cronico

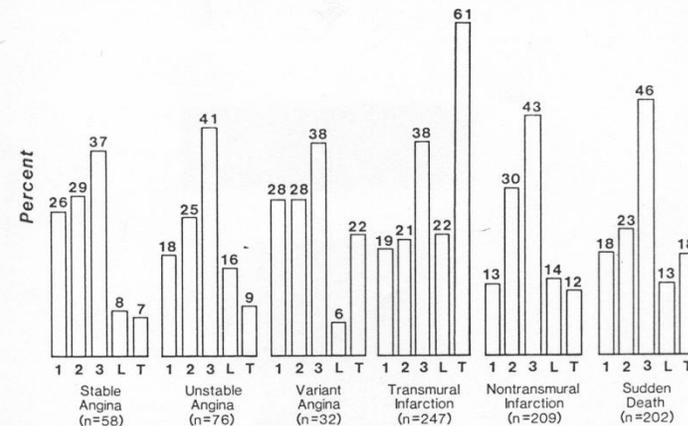
# infarto del miocardio correlazioni anatomo-cliniche

**Table 2-1. Anatomic Findings in Fatal Ischemic Heart Disease: A Cumulative Autopsy Series of 824 Cases**

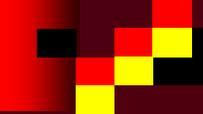
Clinicopathologic Subgroup	Stable Angina	Unstable Angina	Variant Angina	Myocardial Infarction		Sudden Death*
				Transmural	Nontransmural	
Number of patients	58	76	32	247	209	202
Critical coronary stenosis†						
Single-vessel disease	15 (26%)	14 (18%)	9 (28%)	47 (19%)	27 (13%)	36 (18%)
Double-vessel disease	17 (29%)	19 (35%)	9 (28%)	52 (21%)	63 (30%)	47 (23%)
Triple-vessel disease	21 (37%)	31 (41%)	12 (38%)	94 (38%)	90 (43%)	93 (46%)
Left main artery disease	5 (8%)	12 (16%)	2 (6%)	54 (22%)	29 (14%)	26 (13%)
Acute coronary thrombosis	4 (7%)	7 (9%)	7 (22%)	151 (61%)	25 (12%)	
Myocardial infarction						
Recent (<4 wk)	3 (6%)	27 (36%)	13 (41%)	247 (100%)	209 (100%)	
Healed (>4 wk)	24 (42%)	36 (47%)	12 (38%)	84 (34%)	98 (47%)	
Cardiac hypertrophy (Heart weight >400 g)	27 (47%)	41 (54%)	15 (46%)	160 (65%)	119 (57%)	
Average heart weight	415 g	430 g	420 g	465 g	480 g	

\* Death occurring within 1 hour of onset of acute terminal event.

† Coronary artery with >75% reduction in cross-sectional luminal area. Left main artery not counted in the single-vessel disease group, and in all instances is seen in the double- or triple-vessel disease group.



**Figure 2-2.** Frequency distribution of number of coronary arteries with critical stenosis ( $\geq 75$  percent reduction in luminal area) and of acute thrombosis in various clinical subsets of fatal cases of coronary heart disease. 1 = single-vessel disease; 2 = double-vessel disease; 3 = triple-vessel disease; L = left main coronary artery disease; T = acute coronary thrombosis.



**Continua...**

