



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PALERMO

**DOTTORATO DI RICERCA IN
MEDICINA CLINICA E SCIENZE DEL COMPORTAMENTO
DIPARTIMENTO BIOMEDICO DI MEDICINA INTERNA E SPECIALISTICA
(MED/09; MED/08; MED/43)**

**LA MORTE IMPROVVISA CARDIACA
DI TIPO ELETTRICO: ASPETTI ISTOPATOLOGICI
DEL TESSUTO DI CONDUZIONE CARDIACO**

**IL DOTTORE
Liliya Gutsul**

**IL COORDINATORE
Ch.mo Prof. Antonio Pinto**

**IL TUTOR
Ch.mo Prof. Gaspare Parrinello**

**IL CO-TUTOR
Ch.mo Prof. Emiliano Maresi**

**CICLO XXIX
ANNO CONSEGUIMENTO TITOLO 2017**

INDICE

Indice ... p. 1

Capitolo 1:

Introduzione ... p. 2

1.1 Definizione della morte improvvisa cardiaca ... p. 4

1.2 Epidemiologia ... p. 6

1.3 Oggetto della ricerca svolta ... p. 7

Capitolo 2:

Sistema di Conduzione Cardiaco ... p. 10

2.1 Nodo senoatriale: localizzazione, anatomia ed istologia ... p. 13

2.2 Il miocardio internodale ed interatriale ... p. 15

2.3 Sistema di conduzione intraventricolare:
localizzazione, anatomia ed istologia ... p. 16

Capitolo 3:

Embriogenesi ... p. 23

Capitolo 4:

Elettrofisiologia del cuore e delle vie accessorie ... p. 28

4.1 Vie accessorie atrioventricolari ... p. 29

4.2 Fasci accessori di Mahaim ... p. 31

4.3 Varianti e loro caratteristiche elettrofisiologiche ... p. 33

4.4 Anomalia di Ebstein ... p. 35

Capitolo 5:

Istopatologia delle vie accessorie ... p. 38

Capitolo 6:

Protocollo di studio del tessuto di conduzione ... p. 41

Capitolo 7:

Studio della Ricerca ... p. 45

7.1 Materiali e Metodi ... p. 45

7.2 Risultati ... p. 48

Casi Emblematici ... p. 50

7.3 Discussione ... p. 57

Bibliografia ... p. 58

Capitolo 1

Introduzione

Nel corso dei secoli il tema della morte è stato oggetto di una costante riflessione, costituendo spesso il fulcro intorno al quale le diverse dottrine filosofiche e religiose si sono sviluppate nel tentativo di spiegare un evento, che agli occhi dell'uomo appariva difficile da comprendere ed accettare dando origine alle prime scoperte scientifiche.

Di grande interesse sono le riflessioni sulla morte di Seneca, massimo rappresentante dello stoicismo latino, che attribuiva alla morte valenza formativa e morale, ritenendo che ogni uomo, in quanto essere razionale, abbia la possibilità di interrogarsi di fronte al succedersi degli avvenimenti e, dunque, di fronte alla vita.

Ciò significa che, se la vita implica la morte, l'uomo ha la possibilità di interrogarsi sulla morte e che proprio l'interrogazione relativa al senso della morte diventa uno dei momenti che massimamente caratterizzano l'espressione della vita e, in particolare, della vita del sapiente.

Così, dai tempi antichi ad oggi, gli interrogativi in caso di un evento di morte improvvisa ed inaspettata continuano a rappresentare un potente motore di ricerca portando alla luce, grazie ai progressi molecolari compiuti nel campo della genetica cardiovascolare degli ultimi decenni le nuove sindromi aritmiche ereditarie genotipo-fenotipo correlati e le canalopatie cardiache con un impatto diagnostico, prognostico e terapeutico.

La morte improvvisa (morte improvvisa cardiaca, SCD) è nella definizione classica la morte rapida, naturale ed inattesa. Si tratta in genere di un primo evento cardiaco inatteso, che spesso colpisce la vittima durante gli anni di maggiore produttività.

Secondo la classica formula, che fu postulata dal Morgagni e conserva la sua attualità ai giorni nostri, la morte improvvisa è quella che sopravviene contro ogni aspettativa del medico (*“mors subita”*¹ della dizione canonica).

Un’associazione tra i sintomi premonitori, quali dolore toracico o sincope, e la morte improvvisa erano già riconosciuti dai tempi di Ippocrate attorno al 400 a.C. Gli studi di anatomia svolti da Leonardo da Vinci, effettuati attraverso la dissezione dei cadaveri, già all’epoca hanno permesso la descrizione dell’anatomia delle arterie coronarie in una vittima di SCD verso la fine degli anni Novanta del 1400.

Fu comunque merito di Giovanni Maria Lancisi (1654-1720), fisiologo, patologo ed epidemiologo, la stesura della prima opera organica sull’argomento della morte improvvisa: *“De subitaneis mortibus”*, pubblicata nel 1707, su richiesta del Papa Climente XI, impressionato per il gran numero di decessi che si verificarono a Roma nei primi anni del secolo.

Nonostante uno sterminato numero di studi ed indagini svoltesi sull’argomento nel corso dei secoli i progressi nella previsione, prevenzione e gestione dell’arresto cardiaco inatteso e della SCD non iniziarono a emergere che 50 anni fa e le principali conoscenze sulle cause, la fisiologia e le strategie di prevenzione e trattamento sviluppate negli ultimi decenni continueranno ad evolvere.

Affidandoci alle cifre e ai dati demografici, la morte improvvisa cardiaca rimane uno dei principali problemi di sanità pubblica.

Nel contesto giudiziario tale evento, a causa dell’assenza, almeno apparente, di cause idonee a giustificare l’accadimento in quel determinato momento, induce dei sospetti che richiedono, per il loro chiarimento, un’accurata e minuziosa indagine medico-legale.

Un’accurata indagine autoptica, con l’ausilio dei dati circostanziali, anamnestici e tossicologici, permette generalmente di rilevare una causa anatomica certa. In un discreto numero di casi però l’etiologia della morte improvvisa rimane inspiegata

¹ - Morgagni JB, Chaussier F, Adelon NP. De sedibus et causis morborum per anatomen indagatis. Libri Quinque. Nona Editio. M DCCC XXII

anche dopo l'autopsia – c.d. “*mors sine materia*”. In questi casi, come già è stato accennato sopra, l'ausilio di speciali indagini biomolecolari e genetiche, permette di chiarire l'etiologia e tali metodiche di biologia molecolare, vengono già utilizzate con successo nella patologia cardiovascolare moderna, dallo screening virale nello studio della biopsia endomiocardica all'analisi di mutazione per malattie cardiache geneticamente determinate.^{2,3}

1.1 Definizione della morte improvvisa cardiaca.

Secondo una definizione convenzionale recente per morte cardiaca improvvisa si intende una morte naturale per cause cardiache, annunciata da un'improvvisa perdita di coscienza entro un'ora dall'esordio di un cambiamento acuto nello stato cardiovascolare.⁴ Può essere o meno nota la presenza di una cardiopatia preesistente, ma il momento e le circostanze della morte sono inaspettati. Questa definizione include gli elementi chiave di “naturale”, “rapida” e “inattesa”, riunendo le definizioni precedenti spesso contrastanti, soprattutto perché la definizione di SCD in passato era differente per il clinico, l'epidemiologo cardiovascolare, l'anatomopatologo o medico-legale e il fisiologo che tentava di definire i meccanismi fisiopatologici. Non appena si è iniziato a comprendere l'epidemiologia, le cause e i meccanismi, queste differenze sono scomparse.

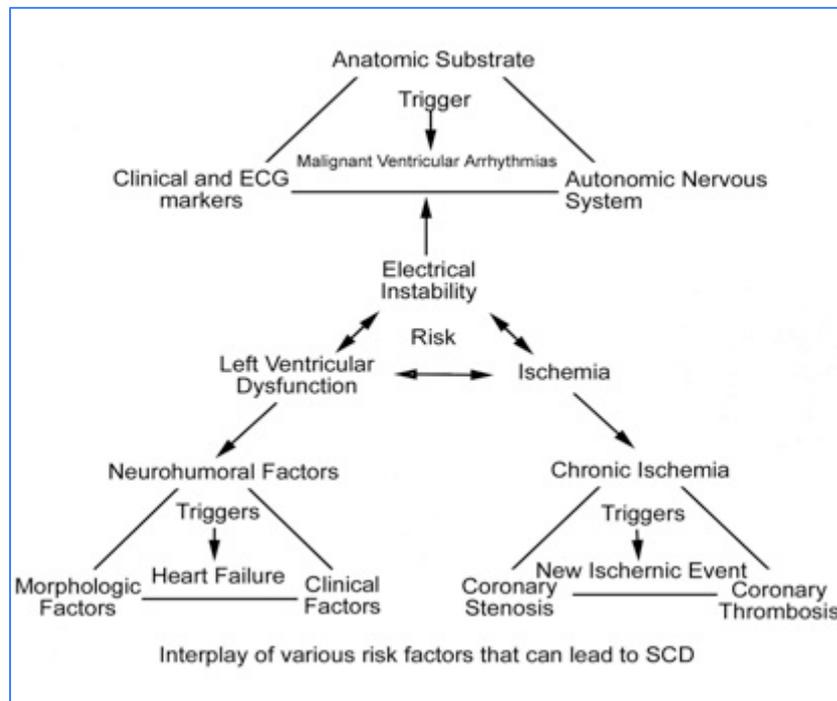
La morte improvvisa può essere cerebrale, respiratoria o cardiovascolare. Il meccanismo della SCD è l'evento fisiopatologico terminale. Per lo più trattasi di morte improvvisa elettrica (fibrillazione ventricolare, tachicardia ventricolare o assistolia), ma può trattarsi di una morte improvvisa meccanica quando si verifichi un improvviso impedimento alla progressione ematica (ad esempio, tamponamento cardiaco, embolia polmonare). Nel caso di morte elettrica, il

² - Thiene G. Evolving role of cardiovascular pathology in clinical and surgical decision making. J Thorac Cardiovasc Surg 2005; 129: 966-9.

³ - Torkamani A, Muse ED, Spencer EG et al. Molecular Autopsy for Sudden Unexpected Death. JAMA 2016; 316(14): 1492-1494.

⁴ - Goldstein S. The necessity of a uniform definition of sudden coronary death: witnessed death within 1 hour of the onset of acute symptoms. Am Heart J 1982; 103: 156-9.

substrato sottostante può essere rappresentato da patologie acquisite o congenite e l'evento precipitante (trigger) può consistere in stress psicologici, emozionali, alterazioni elettrolitiche, assunzione di farmaci, ecc.



Per soddisfare considerazioni di tipo clinico, scientifico, legale e sociale, vanno considerati quattro elementi temporali: 1) i prodromi, 2) l'esordio, 3) l'arresto cardiaco e 4) la morte biologica. Poiché la causa immediata della SCD è un disturbo improvviso della funzione cardiovascolare, qualunque definizione deve tenere conto del breve intervallo di tempo tra la comparsa del meccanismo direttamente responsabile dell'arresto cardiaco e la conseguente perdita di coscienza.

L'incertezza che ancora oggi permane su questo specifico aspetto dimostra che il requisito temporale ha tali limiti definitivi da indurre a rinunciare a rigide precisazioni cronologiche, facendo in sostanza al concetto naturalistico che ognuno ha di un evento rapido; concetto che in ambito clinico non può che implicare il riferimento ad una condizione patologica evoluta così in fretta da non consentire né un vero intervento terapeutico né, a maggior ragione, un chiarimento diagnostico.

1.2 Epidemiologia.

Negli Stati Uniti si stima che 300.000 – 400.000 persone muoiano improvvisamente ogni anno e nella maggior parte dei casi si tratta di adulti anziani e l'80% dei decessi è causato da fibrillazione ventricolare in un contesto di cardiopatia ischemica.

In confronto, la SCD nei giovani è relativamente rara, con un'incidenza tra 1,3 e 8,5/100.000 anni-paziente.⁵ L'incidenza della morte improvvisa nei giovani in Italia è stata calcolata 0,9/100 000/anno (SIDS esclusa) e di 2,3/100 000/anno negli atleti.^{6,7}

Gli studi patologici nelle vittime di SCD riflettono le osservazioni cliniche ed epidemiologiche secondo cui l'aterosclerosi coronarica è la principale causa predisponente. In un'indagine epidemiologica riportata nell'edizione italiana del Braunwald, i ricercatori tra i 220 vittime di SCD esaminati nell'81% hanno osservato una cardiopatia ischemica significativa in sede autoptica. È stato riscontrato almeno un vaso con stenosi superiore al 75% nel 94% delle vittime, occlusione coronarica acuta nel 58%, infarto miocardico cicatrizzato nel 44% e infarto miocardico acuto nel 27%. Tutte le altre cause di SCD rappresentano, collettivamente, non più del 15-20% dei casi, e rappresentano un'ampia base di dati anatomopatologici.

Le osservazioni riportate risultano compatibili con gli altri studi sulla frequenza di coronaropatia nelle vittime di SCD.

Un autorevole centro scientifico Italiano nel corso del Progetto di Ricerca della Morte Improvvisa Giovanile, che è stato avviato nella Regione Veneto, ha dimostrato i risultati simili, nel circa 81,5% dei casi la causa era di origine cardiovascolare, seguita da quella cerebrale (7,5%) e respiratoria (5%). Nel loro lavoro i ricercatori riportano che nel 6% dei casi il decesso rimaneva comunque

⁵ - Tester DJ, Ackerman MJ: The role of molecular autopsy in unexplained sudden cardiac death. *Curr Opin Cardiol* 2006; 21:166.

⁶ - Corrado D, Basso C, Schiavon M, Tiane G. Screening for hypertrophic cardiomyopathy in young athletes. *N Engl J Med* 1998; 339: 364-9.

⁷ - Corrado D, Basso C, Tiane G. Sudden cardiac death in young people with apparently normal heart. *Cardiovasc Res* 2001; 50:399-408.

inspiegato anche dopo un'autopsia completa che comprendeva una dettagliata analisi macro e microscopica.^{8,9,10}

I risultati degli studi riportati sopra coincidono con i dati delle indagini eseguiti presso il settore dell'Università degli Studi di Palermo, U.O. Dipartimentale di "Diagnostica Autoptica", diretto dal Prof. Emiliano Maresi.

Tuttavia, migliaia di soggetti per il resto sani e con età inferiore ai 20 anni muoiono improvvisamente ogni anno senza segni premonitori. La maggior parte delle SCD nei giovani, come dimostrato dagli studi riportati sopra, può essere attribuita ad anomalie cardiovascolari strutturali riscontrabili all'esame autoptico nel corso di un'approfondita indagine medico-legale.

1.3 Oggetto della ricerca svolta.

Le patologie e le alterazioni morfologiche a carico del sistema di conduzione specializzato non di rado vengono riscontrate nelle vittime di SCD in giovane età.¹¹

Numerosi processi patologici a carico del sistema di conduzione vengono riportati nella letteratura. Per esempio, nelle malattie di Lev e di Lenègre, il danno ischemico causato dall'interessamento dei piccoli vasi e da numerosi processi infiltrativi o infiammatori può determinare questo tipo di alterazioni. Inoltre, processi infiammatori attivi come la miocardite o processi infiltrativi come l'amiloidosi, la sclerodermia, l'emocromatosi e l'obesità patologica, possono

⁸ - Basso C, Calabrese F, Carrado D, Thiene G. Postmortem diagnosis in sudden cardiac death victims: macroscopic, microscopic and molecular findings. *Cardiovasc Res* 2001; 50: 290-300.

⁹ - Thiene G, Basso C, Corrado D. Cardiovascular causes of sudden death. In: Silver MD, Gotlied AI, Achoen FJ, eds. *Cardiovascular pathology*. 3rd ed. Philadelphia, PA: Churchill Livingstone, 2001: 326-74.

¹⁰ - Corrado D, Basso C, Thiene G. Sudden cardiac death in young people with apparently normal heart. *Cardiovasc Res* 2001; 50: 399-408.

¹¹ - Eckart RE, Shry EA, Burke AP, McNear JA, Appel DA, Castillo-Rojas LM, Avedissian L, Pearse LA, Potter RN, Tremaine L, Gentlesk PJ, Huffer L, Reich SS, Stevenson WG. Sudden Death in Young Adults. An Autopsy-Based Series of a Population Undergoing Active Surveillance. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58: 1254-61.

danneggiare o distruggere il nodo atrioventricolare (AV) e/o il fascio di His e causare un blocco AV.¹²

Malattie focali come la sarcoidosi, il morbo di Whipple, l'artrite reumatoide e l'infiltrazione fibrotica o adiposa del nodo AV o del sistema di His-Purkinje con evidenti discontinuità, possono anch'esse coinvolgere il sistema di conduzione.¹³

È stato descritto anche un interessamento focale del sistema di conduzione da parte di patologie tumorali (in particolare il mesotelioma del nodo AV, ma anche linfomi, carcinomi, rhabdomyosarcomi e fibromi) e rari casi di SCD sono stati associati a queste lesioni.

Diverse malattie del sistema di conduzione sono state considerate un possibile substrato patologico della SCD, che potrebbe passare inosservato a causa della difficoltà nell'effettuare routinariamente un campionamento ed indagine del sistema di conduzione cardiaco durante un esame autoptico.

È riconosciuto che un'anomala morfogenesi postnatale del sistema di conduzione specializzato possa costituire un fattore significativo per alcuni episodi di morte improvvisa in neonati e bambini e per tale motivo il campionamento del sistema di conduzione cardiaco fa parte di un routinario esame autoptico nei casi di SIUDS e SIDS.

L'U.O. Dipartimentale di "Diagnostica Autoptica" del Policlinico Universitario rappresenta il centro regionale di riferimento nella sorveglianza della mortalità perinatale e svolge l'attività diagnostica espletando routinariamente le autopsie ospedaliere, inoltre, viene coinvolta nelle autopsie giudiziarie che spesso riguardano le vittime di SCD nei giovani, e richiedono l'applicazione degli standard e delle linee guida nella quotidiana pratica settoria per permettere una adeguata valutazione e monitoraggio di questi tragici eventi.

¹² - Cohle SD, Suarez-Mier MP, Aguilera B. Sudden death resulting from lesions of the cardiac conduction system. *Am J Forensic Med Pathol* 2002; 23:83.

¹³ - Pasotti M, Klersy C, Pilotto A, et al: Long-term outcome and risk stratification in dilated cardiomyopathies. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52:1250.

Tra i protocolli applicati vengono ricordati le linee guida della *Association for European Cardiovascular Pathology* e le *Recommendations on the Harmonisation of Medico-Legal Autopsy Rules*, quest'ultimi elaborati dal *Committee of Ministers of the Council of Europe*.¹⁴

Il campionamento del sistema di conduzione di solito viene raccomandato nei casi che rappresentano una storia clinica o una documentazione strumentale (tramite un tracciato ECG) delle anomalie di conduzione. Considerando che nella maggioranza dei casi delle indagini di morte nel contesto giudiziario i dati anamnestici risultano non accessibili presso il settore di Palermo il campionamento istologico veniva approfondito dall'esame del sistema di conduzione cardiaco in ogni caso di c.d. autopsia "*sine materia*" (una volta escluse tutte le altre cause) che comprendevano bambini e giovani adulti.

Tradizionalmente nel contesto medico-legale un esame autoptico "*sine materia*" di per se già permette escludere una possibile morte per cause violente. L'applicazione di un'approfondita indagine istologica del tessuto di conduzione cardiaco con un risultato positivo permetteva in questi casi di fornire un substrato morfologico che maggiormente avvalorava tale tesi.

L'approccio metodologico applicato sistemicamente presso l'U.O. Dipartimentale di "Diagnostica Autoptica" dell'AOUP "P. Giaccone" ha permesso di evidenziare diversi casi di anomalie strutturali (o malformazione congenita) del sistema di conduzione cardiaco che rappresenta una percentuale non trascurabile nella casistica settoria dei casi di morte improvvisa cardiaca in giovane età.

¹⁴ - Brinlmann B. Harmonization of medico-legal autopsy rules. Committee of Ministers. Council of Europe. Int J Legal Med 1999; 113:1-14.

Capitolo 2

Sistema di conduzione cardiaco

Le cellule del muscolo cardiaco differiscono da quelle del muscolo scheletrico per la proprietà di contrarsi e rilassarsi spontaneamente e questo ritmo miogenico intrinseco è presente anche in frammenti di tessuto cardiaco e perfino in miociti isolati. Il meccanismo alla base di questa proprietà contrattile spontanea sembra dipendere da un'ultraspecializzazione del sarcolemma che consente un lento afflusso di ioni sodio. Le cellule ventricolari si contraggono e si rilasciano a una frequenza più bassa di quella delle cellule atriali, ma nel cuore intatto entrambe si sincronizzano su un ritmo più rapido, generato dal tessuto pacemaker (o segnapassi) e a esse diffuso tramite un sistema di fibre specializzate per la conduzione del segnale. Le cellule cardiache che formano il sistema di generazione e conduzione dell'impulso sono rappresentate da tre diversi tipi che possono essere distinti morfologicamente durante l'esame istologico con colorazione H&E dalle normali cellule contrattili del cuore: cellule P (pallide alla colorazione, primitive, pacemaker), cellule di transizione e fibre di Purkinje. È importante di sottolineare che in realtà vi è una continuità morfologica tra i tre tipi cellulari riportati sopra e le cellule cardiache contrattili del miocardio comune. Così in un cuore in via di sviluppo nel quale le strutture separate ancora non sono riconoscibili, e questa divisione risulta particolarmente difficile, un ECG simil-adulto già può essere registrato.¹⁵

Di tutte le cellule cardiache, quelle del nodo senoatriale generano il ritmo più rapido, funzionando quindi come "segnapassi" del cuore. L'impulso, che si ritiene originato nelle cellule P, viene trasmesso attraverso vie di conduzione preferenziali agli atri destro e sinistro e al nodo atrioventricolare, dove la trasmissione dell'impulso subisce un ritardo di circa 40 ms. Questo rallentamento consente agli atri di svuotarsi completamente prima che avvenga la contrazione dei ventricoli e pone anche un limite alla frequenza dei segnali che possono essere

¹⁵ - Postma AV, Christoffels VM, Moorman FM. Developmental Aspects of the Electrophysiology of the Heart: Function Follows Form. In: Gussak I, Antzelevitch C. Electrical Diseases of the Heart, vol. 1: Basic Foundations and Primary Electrical Diseases; Second Edition. Springer London 2013.

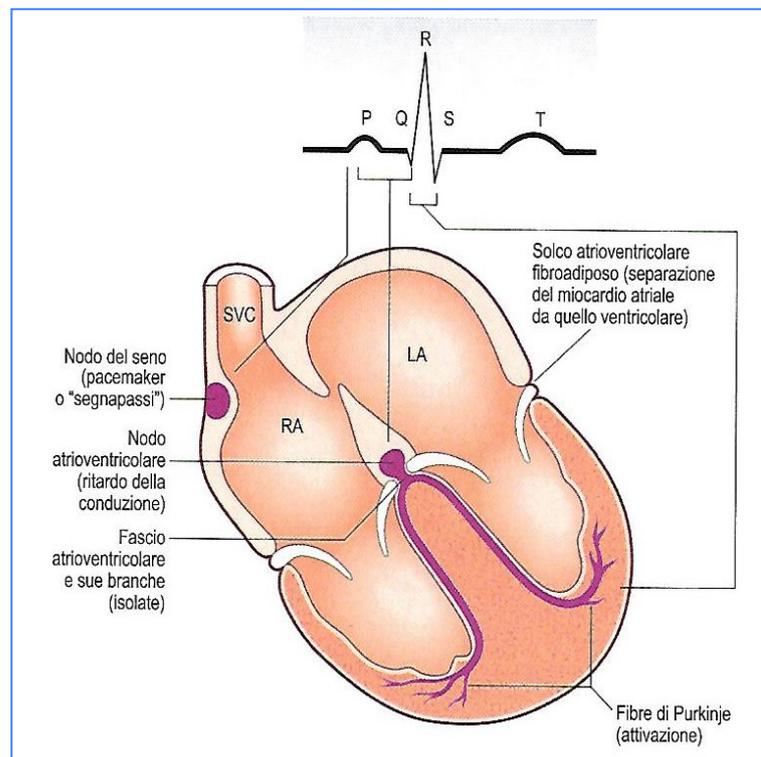
trasmessi ai ventricoli. Le sottili cellule di transizione, morfologicamente simili ai normali miociti, vanno dal nodo atrioventricolare al tronco comune e alle branche principali del fascio atrioventricolare di His. A questo livello, esse si continuano con cellule dall'aspetto più caratteristico, le fibre di Purkinje. La conduzione dell'impulso è rapida nel fascio atrioventricolare e nelle sue branche (2-3 metri al secondo, in confronto agli 0,6 metri al secondo del miocardio comune). L'impulso cardiaco raggiunge quindi l'apice del cuore prima di diffondersi alle pareti ventricolari, producendo quella contrazione coordinata necessaria per un'ottimale funzione eiettiva.

Il cuore umano pulsa incessantemente alla frequenza di 70 battiti al minuto per molti decenni, assicurando la perfusione dei tessuti polmonari e sistemici; la frequenza cardiaca e la gettata sistolica variano in risposta alle effettive esigenze fisiologiche. L'efficienza cardiaca dipende dalla precisa sequenza temporale delle attività delle strutture interdipendenti, il riempimento diastolico passivo degli atri e dei ventricoli è seguito dalla sistole atriale, stimolata dal segnale proveniente dal nodo senoatriale, che completa il riempimento ventricolare. I fenomeni di eccitazione e contrazione degli atri devono essere sincroni e terminare prima della contrazione ventricolare: ciò è reso possibile dal ritardo della conduzione del segnale eccitatorio dagli atri ai ventricoli. La contrazione ventricolare procede, quindi, secondo una precisa modalità; il sistema specializzato di conduzione intraventricolare assicura che la chiusura delle valvole atrioventricolari sia rapidamente seguita da un'onda di eccitazione e contrazione, che diffonde poi dagli apici dei ventricoli in direzione dei loro segmenti e orifizi di efflusso, determinando una rapida accelerazione del segnale durante l'eiezione.

Tutti i miociti cardiaci sono elementi cellulari eccitabili, con un'autonoma capacità di depolarizzazione e ripolarizzazione ritmiche della membrana cellulare. La frequenza di depolarizzazione e ripolarizzazione è più bassa nel miocardio ventricolare, intermedia nel miocardio atriale e più elevata nei miociti del nodo senoatriale. Questi ultimi prevalgono su quelli che generano i ritmi più lenti e, nel cuore normale, rappresentano la sede in cui si origina ritmicamente il ciclo cardiaco. Per contro, la velocità di conduzione è bassa nelle cellule muscolari

nodali, intermedia nelle cellule contrattili del miocardio comune e più elevata in quelle del tessuto di conduzione ventricolare.

I nodi e le vie formate dalle cosiddette cellule miocardiche specializzate costituiscono il sistema di conduzione del cuore le cui principali componenti sono il nodo senoatriale, il nodo atrioventricolare, il fascio atrioventricolare (di His) con le sue branche sinistra e destra e il plesso subendocardico delle fibre di Purkinje.



All'interno di questo sistema, il ritmo principale pacemaker del cuore viene generato nel nodo senoatriale, influenzato da segnali nervosi, trasmesso in modo specifico ad atri e ventricoli per mezzo del nodo e del fascio atrioventricolare e, giunto a livello dei ventricoli, diffuso a tutto il miocardio contrattile ventricolare. Il processo di diffusione dell'eccitazione è molto rapido, ma non istantaneo; parti diverse dei ventricoli vengono eccitate secondo tempi leggermente sfasati, con importanti conseguenze funzionali. Il malfunzionamento del sistema di conduzione, a causa degli squilibri idroelettrolitici e/o alterazioni morfologiche sottostanti (congenite o acquisite), si può portare ad una disorganizzazione del suo funzionamento.

2.1 Nodo senoatriale: localizzazione, anatomia ed istologia.

Scoperto da Keith e Flack¹⁶ circa un secolo fa, il nodo senoatriale (il pacemaker cardiaco) è una struttura fusiforme, lunga 10-20 mm e dai 2 ai 3 mm di larghezza, situata nella zona di giunzione tra quelle parti dell'atrio destro che derivano dal seno venoso embrionale e quelle che derivano dall'atrio primitivo embrionale. Il nodo risulta ricoperto da una placca di grasso subepicardico e si estende per circa 1-2 cm a destra della cresta dell'auricola destra e decorre posteriormente nella parte superiore del solco terminale. È situato a meno di 1 mm dalla superficie epicardica, lateralmente alla cresta terminale dell'atrio destro, in corrispondenza della giunzione tra la vena cava superiore e l'atrio destro. Questa posizione del nodo è stata descritta da Koch¹⁷ e successivamente veniva confermata da molti altri investigatori.¹⁸

Hudson¹⁹ ha descritto la posizione del nodo a forma di ferro di cavallo che si attraversa la cresta dell'auricola destra. Tale particolare anatomico si riscontra approssimativamente nel 10% dei cuori umani.²⁰

Il tessuto nodale non occupa a pieno spessore la parete dell'atrio destro, dall'epicardio all'endocardio, ma piuttosto assume la forma di un cuneo di tessuto specializzato che penetra nel solco terminale, al di sotto dell'epicardio. La sede del nodo senoatriale è costantemente evidenziata dalla presenza di una grande arteria centrale, che può originare come ramo dell'arteria coronaria di destra, nel 55-60%, o ramo di arteria coronaria circonflessa di sinistra, nel 40-45% dei casi.

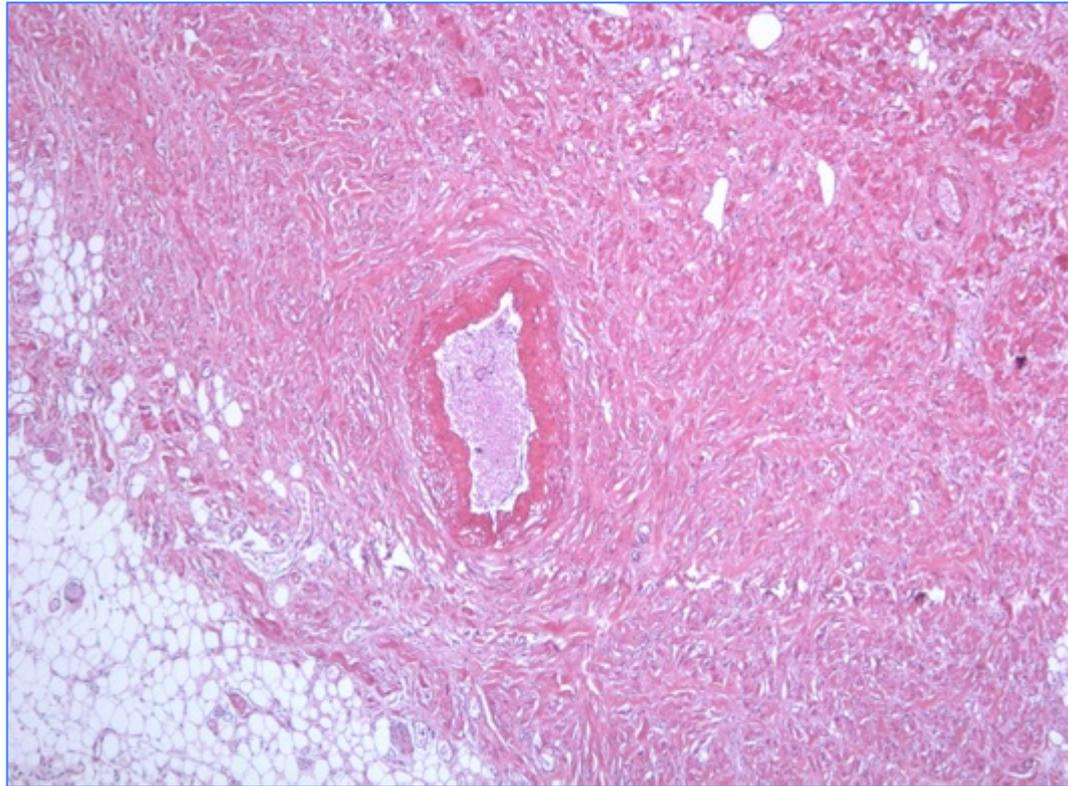
¹⁶ - Keith A, Flack M. The form and nature of the muscular connections between the primary divisions of the vertebrate heart. *J Anat Physiol* 1907; 41:172-189.

¹⁷ - Koch W. *Der Funktionelle Bau des Menschlichen Herzens*. Berlin, Urban und Schwarzenburg, 1922: 92.

¹⁸ - Lev M, Bharati S. Lesions of the conduction system and their functional significance. *Pathol Annu* 1974; 9: 157-160.

¹⁹ - Hudson REB. The human pacemaker and its pathology. *Br Heart J* 1960; 22: 153-156.

²⁰ - Anderson KR, Ho SY, Anderson RH. Location and vascular supply of sinus node in human heart. *Br Heart J* 1979; 41:28-32.



Come si vede dall'immagine riportata, le cellule nodali sono disposte circolarmente attorno a questa arteria, intrecciate nelle fibre collagene della sua densa tonaca avventizia, e sono attualmente considerate il “pacemaker”, anche se le implicazioni funzionali di questa relazione anatomica non sono ancora pienamente comprese.²¹ Nella regione centrale si osservano le cellule P, come elementi piccoli, all'apparenza vuoti, con un diametro di 5-10 μm e un grande nucleo centrale. Il loro aspetto istologico pallido è attribuibile alla scarsità degli organelli. Le cellule P sono meno abbondanti alla periferia del nodo, dove si trovano frammiste e sottili cellule di transizione fusiformi, che sono parte di un gruppo più eterogeneo che mostra un aspetto intermedio tra le cellule P e i miociti comuni che collega le cellule P stesse agli altri tipi cellulari.

²¹ - Sanchez-Quintana D, Carbera C, Farre J, et al. Sinus node revisited in the era of electroanatomical mapping and catheter ablation. Heart 2005;91:189-194.

2.2 Il miocardio internodale ed interatriale.

Tradizionalmente la trasmissione del segnale dal nodo senoatriale al nodo atrioventricolare veniva descritta per mezzo di tre vie preferenziali di conduzione seno-atriale (sull'immagine evidenziate con linee tratteggianti): una via anteriore (fascio di Backmann), una media (di Wenckebach) ed una posteriore (di Thorel).



Tuttavia, gli studi effettuati con uso della microscopia ottica ed elettronica non hanno rilevato le vie di conduzione specializzate a carico della parete atriale a parte dei caudali estensioni caudali delle cellule del nodo senoatriale dentro la cresta terminale. Soltanto veniva confermato il percorso di un onda di depolarizzazione lungo c.d. fascio di Backman.²²

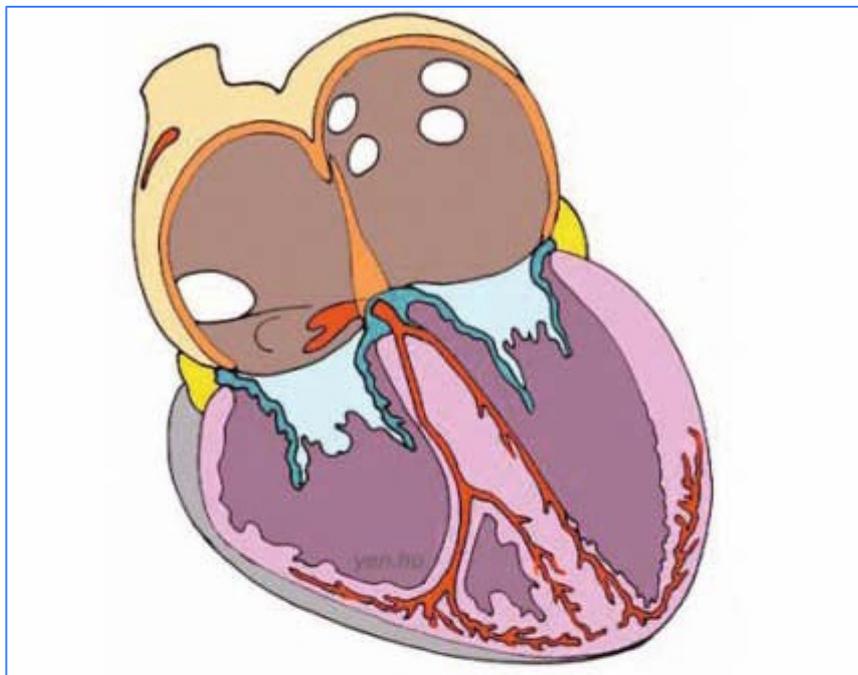
Non vi sono vie di conduzione specializzate internodali e interatriali. L'onda di depolarizzazione eccitatoria originatasi nel nodo senoatriale diffonde al miocardio comune atriale. La distribuzione ordinata di fibre lungo fasci ben organizzati di muscolatura atriale, come la cresta terminale e i margini della fossa ovale, fa sì che in questi tragitti la conduzione sia di poco più rapida che negli altri settori dell'atrio.

²² - James TN. The internodal pathways of the human heart. Prog Cardiovasc Dis 2001; 43:495-535.

2.3 Sistema di conduzione intraventricolare: localizzazione, anatomia ed istologia.

In base all'istologia e all'immunomarcatura, l'aria giunzionale AV normale è composta da varie strutture distinte, fra cui tessuto di transizione, estensione inferiore del nodo, parte compatta, fascio penetrante, fascio di His, muscolatura atriale e ventricolare, corpo fibroso centrale, tendine di Todaro e valvole.²³

Il sistema di conduzione AV è stato per la prima volta descritto da Tawara all'inizio del XIX secolo come un albero con il tronco dentro il setto atriale e i rami che si estendono nei ventricoli.²⁴

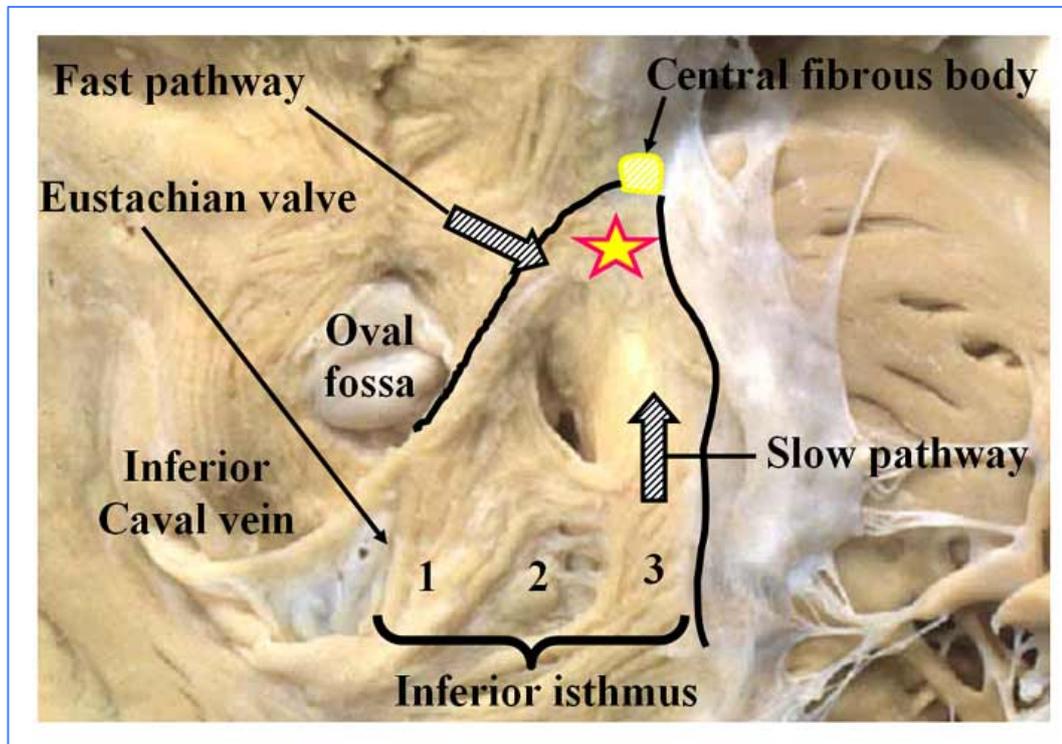


Il nodo atrioventricolare è una formazione atriale, posta alla radice del sistema di conduzione che raggiunge l'apice dei ventricoli, i muscoli papillari e altre regioni ventricolari. La parte compatta del nodo AV è una struttura superficiale, localizzata appena al di sotto dell'endocardio atriale destro, anteriormente all'ostio del seno coronarico e direttamente al di sopra dell'inserzione del lembo settale della valvola tricuspide. Costituisce l'apice di un triangolo formato

²³ - Li J, Greener ID, Inada S, et al. Computer three dimensional reconstruction of the atrioventricular node. *Circ Res* 2008;102: 975.

²⁴ - Tawara S. *Das Reizleitungssystem des Säugetierherzens*. Jena: Gustav Fischer, 1906.

dall'anello della valvola tricuspidale e dal tendine di Todaro, che ha origine nel corpo fibroso centrale e passa posteriormente attraverso il setto atriale, per continuare con la valvola di Eustachio.



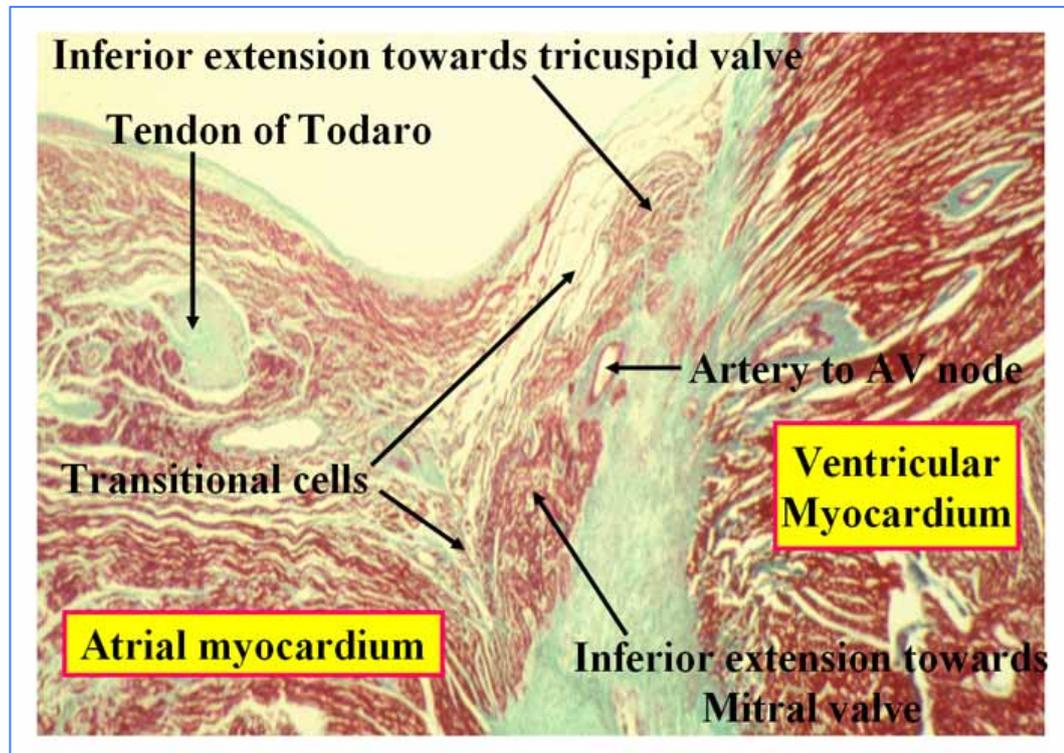
Il termine triangolo di Koch, tuttavia, deve essere usato con cautela, poiché recenti studi istologici del cuore di soggetti adulti anatomicamente normali hanno dimostrato che il tendine di Todaro, che forma un lato del triangolo di Koch, è assente in circa 2/3 dei cuori.

Microscopicamente il nodo AV è costituito da un plesso di fibre muscolari piccole, separate da minute cavità rivestite da endotelio. Approssimativamente lungo di circa mm 5 e largo di mm 5, e nell'adulto ha lo spessore di mm 0,8.²⁵

Nell'85-90% dei cuori umani, l'irrorazione arteriosa del nodo AV è fornita da un ramo dell'arteria coronaria destra che origina a livello dell'intersezione posteriore dei solchi AV e interventricolare, negli altri casi, da un ramo dell'arteria coronaria

²⁵ - Sanchez-Quintana D, Ho SY, Carbera JA, et al. Topographic anatomy of the inferior pyramidal space: Relevance to radiofrequency ablation. J Cardiovasc Electrophysiol 2001; 12:210-217.

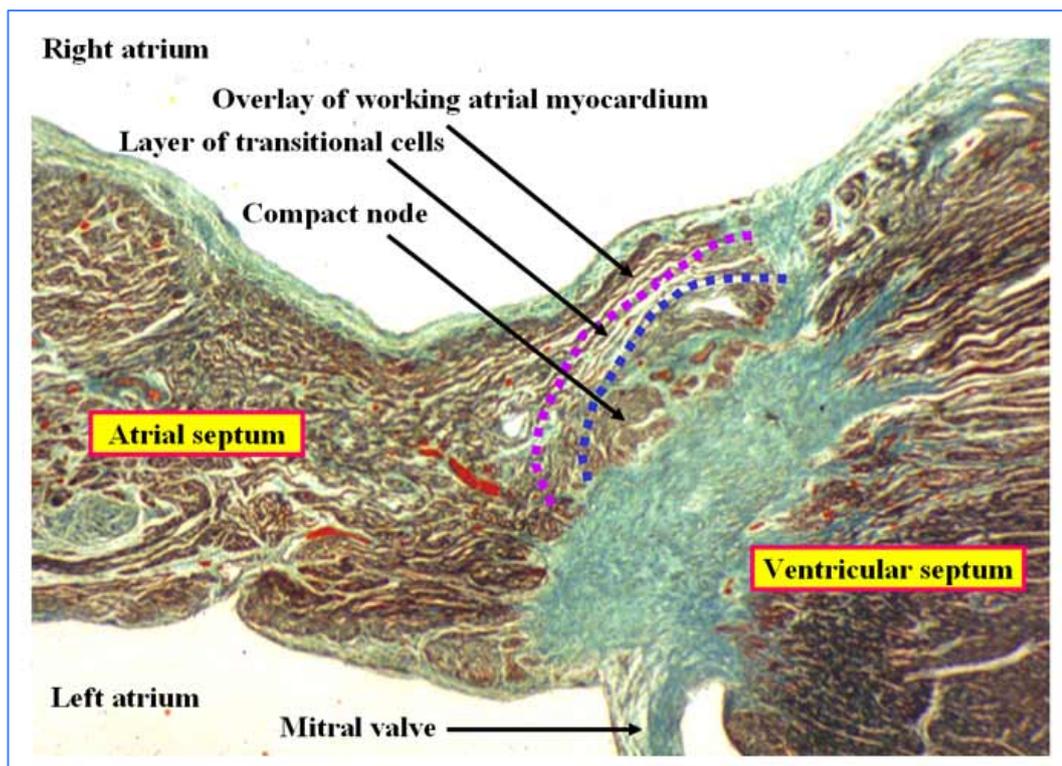
circonflessa. Le fibre nella parte inferiore del nodo AV possono esibire una formazione automatica dell'impulso.²⁶



La principale funzione del nodo AV è ritardare la trasmissione dell'impulso atriale ai ventricoli, coordinando quindi le conduzioni atriale e ventricolare. Durante la normale conduzione AV anterograda, il potenziale d'azione si propaga dal nodo senoatriale attraverso il miocardio atriale attivo – l'esistenza di vie specializzate di conduzione internodale è stata oggetto di controversie – ed entra nel tratto di tessuto nodale in due punti. Il primo punto è nella parte terminale dell'estensione inferiore del nodo (accanto il fascio penetrante), attraverso il tessuto di transizione. È molto probabile che questa via di conduzione corrisponda alla via rapida descritta prima. In secondo luogo, il potenziale d'azione entra verso la parte iniziale dell'estensione inferiore del nodo. Questa via costituisce probabilmente la via lenta. Il potenziale d'azione non può entrare nel tessuto del nodo in altri punti tissutali, in quanto lungo questo tratto il tessuto nodale e quello atriale sono isolati l'uno dall'altro da una vena. Dai due punti di ingresso, i

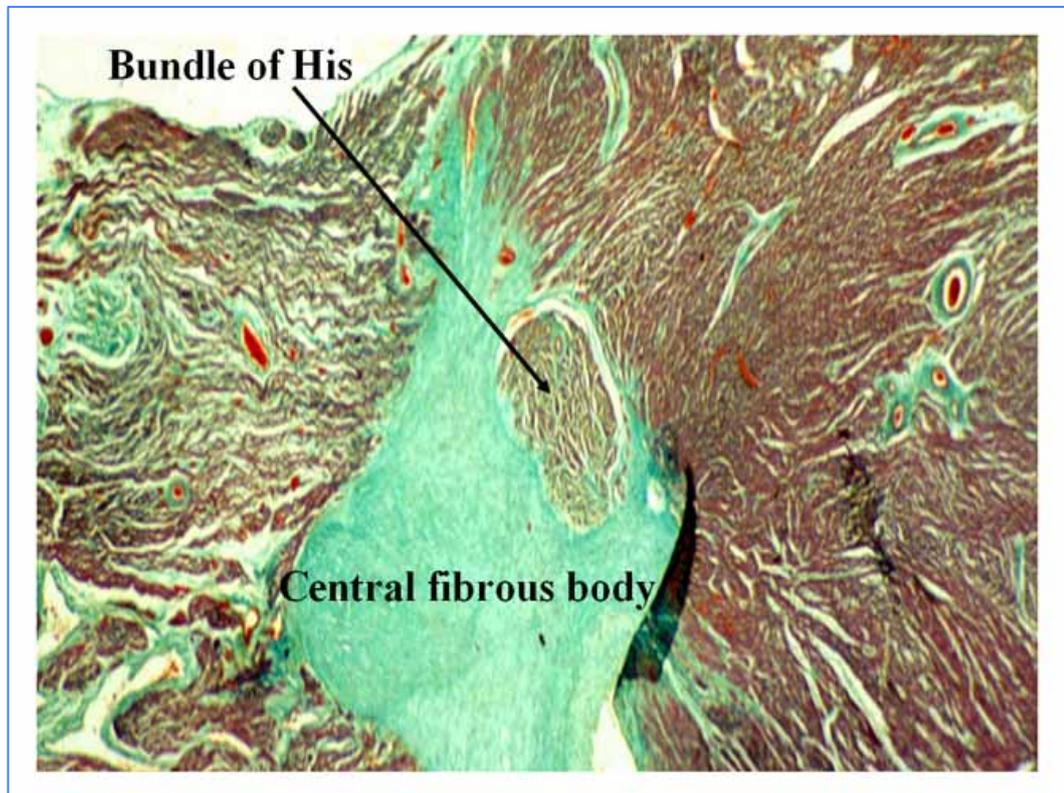
²⁶ - Li J, Greener ID, Inada S, et al. Computer three dimensional reconstruction of the atrioventricular node. *Circ Res* 2008;102: 975.

potenziali d'azione si propagano sia in via anterograda sia retrograda lungo l'estensione inferiore del nodo e, alla fine, si allungano a vicenda. Anche il potenziale d'azione che entra nel tratto del nodo attraverso la zona di transizione si propaga nel nodo compatto, per poi raggiungere il fascio di His e propagarsi lungo le branche sinistra e destra del fascio. I potenziali d'azione transmembrana registrati da cardiomiociti in situ in vari punti all'interno del tratto del nodo mostrano forme e cicli temporali distinti. I potenziali d'azione provenienti dal tessuto atriale extranodale e del fascio di His hanno potenziali diastolici iperpolarizzanti e ascese più rapide dei miociti nella zona di transizione e nel fascio penetrante. La conseguenza di questa velocità di depolarizzazione più bassa è un rallentamento della conduzione attraverso la parte compatta e il fascio penetrante (velocità di conduzione < 10 cm/s rispetto a 35 cm/s nel miocardio atriale attivo), dando origine al ritardo di conduzione AV.



Il fascio atrioventricolare è la diretta continuazione del nodo AV. Penetrando nel corpo fibroso centrale diviene, in sezione trasversale, ovale, quadrangolare o triangolare e attraversando il corpo fibroso, si biforca sulla cresta del setto

interventricolare muscolare e le sue branche restano comprese tra le componenti membranosa e muscolare del setto.



Il fascio di His è la continuazione del fascio penetrante sul lato ventricolare della giunzione AV prima che si divida per formare i fasci sinistro e destro. Tuttavia, nel cuore di soggetti adulti è raro trovare connessioni fascicoloventricolari ampie e ben formate tra la parte penetrante del fascicolo AV e il setto interventricolare. Rami delle arterie discendenti anteriore e posteriore irrorano la parte muscolare superiore del setto interventricolare, rendendo il sistema di conduzione in questo punto più resistente al danno ischemico, a meno che l'ischemia non sia particolarmente estesa.

La branca destra del fascio è formata da un gruppo ristretto e rotondeggiante di fascetti che decorre inizialmente nel miocardio per poi portarsi sotto l'endocardio, verso l'apice del ventricolo, penetrando quindi nella trabecola settomarginale e raggiungendo il muscolo papillare anteriore. Nel suo decorso all'interno del setto,

la branca destra emette solo un numero relativamente piccolo di fasci collaterali per le pareti del ventricolo, ma, raggiunto il muscolo papillare anteriore, si divide in una miriade di sottili fibre subendocardiche divergenti che circondano i muscoli papillari distribuendosi successivamente, alle restanti pareti del ventricolo. In alcuni cuori umani, il fascio di His attraversa la cresta interventricolare destra e dà origine a un tronco stretto sul lato destro del setto.

La branca sinistra origina, sotto forma di numerosi fascetti sottili e intrecciati che si dipartono dal margine sinistro del fascio comune per la maggior parte del suo decorso lungo la cresta del setto interventricolare. Questi fascetti formano un nastro appiattito che decorre al di sotto della superficie sinistra del setto interventricolare e che, dirigendosi verso l'apice e al di sotto dell'endocardio lungo la fascia sinistra del setto, si divide poi in un fascio anteriore, settale e uno posteriore. Da questo decorso principale si distacca una miriade di esili diramazioni, formando reti subendocardiche che circondano i muscoli papillari, per poi assumere un decorso ricorrente e distribuirsi a tutti i settori del ventricolo sinistro.

Tornando all'albero di Tawara – le branche del fascio rappresentano la porzione ramificata del fascio atrioventricolare. Queste strutture cominciando dal margine superiore del setto interventricolare muscolare, immediatamente al di sotto del setto membranoso, con le cellule della branca sinistra del fascio che cadano a cascata verso il basso come un foglio continuo sul setto al di sotto della cuspidè non coronarica aortica. In questa sede l'anatomia di branca di sinistra del fascio può essere variabile. Il fascio AV può in seguito dare origine ad altre branche sinistre del fascio, a volte creando un vero sistema bifascicolare con una branca anterosuperiore e una posteroinferiore. In altri cuori dà invece origine a un gruppo di fibre centrali e in altri casi ancora appare come una rete senza una chiara divisione in un sistema fascicolare. Tuttavia, il sistema di branca sinistra del fascio non presenta sempre la divisione bifascicolare e il concetto di sistema trifascicolare risulta utile sia per l'elettrocardiografia sia per il clinico.

Le branche principali del fascio atrioventricolare sono isolate dal circostante miocardio per opera delle loro guaine di tessuto connettivo. I contatti funzionali tra il sistema di conduzione ventricolare e il miocardio comune divengono numerosi solo a livello delle ramificazioni terminali subendocardiche. Pertanto, non solo i muscoli papillari si contraggono per primi e a ciò fa seguito un'onda di eccitazione-contrazione, che avanza dall'apice del ventricolo verso i tratti arteriosi di efflusso, ma anche, per la posizione subendocardica della rete del Purkinje, l'eccitazione della parete miocardica procede dalla superficie endocardica a quella epicardica.

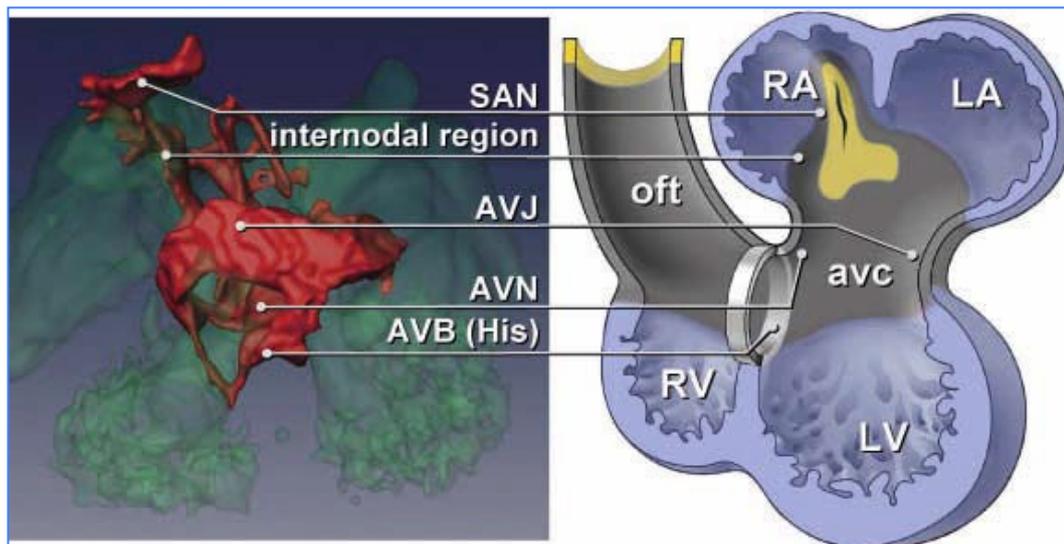
Queste fibre si uniscono alle estremità delle branche del fascio per formare reti intersecate, sulla superficie dell'endocardio dei ventricoli, che trasmettono l'impulso cardiaco quasi simultaneamente all'intero endocardio ventricolare destro e sinistro. Le fibre di Purkinje tendono a essere meno concentrate alla base del ventricolo e agli apici dei muscoli papillari. Penetrano nel miocardio e nell'uomo, raggiungono in apparenza solo il terzo più vicino all'endocardio, ciò incide sulle modificazioni indotte dall'ischemia miocardica, ad esempio, perché le fibre di Purkinje sembrano più resistenti all'ischemia di quanto non siano le fibre miocardiche ordinarie.

Le cellule di Purkinje si trovano nel fascio di His e nelle branche del fascio, coprono la maggior parte dell'endocardio di entrambi i ventricoli e si allineano per formare fasci multicellulari con asse longitudinale separati da collagene. Sebbene la loro funzione principale risulti essere la conduzione dell'impulso cardiaco, le fibre di Purkinje non aderenti all'endocardio, talvolta chiamate corde tendinee false, composte da molte cellule di Purkinje in serie, sono anche capaci di contrarsi. I potenziali d'azione si propagano nei sottili fasci delle fibre di Purkinje dalla base all'apice prima di attivare la zona dei miociti circostanti.

Capitolo 3

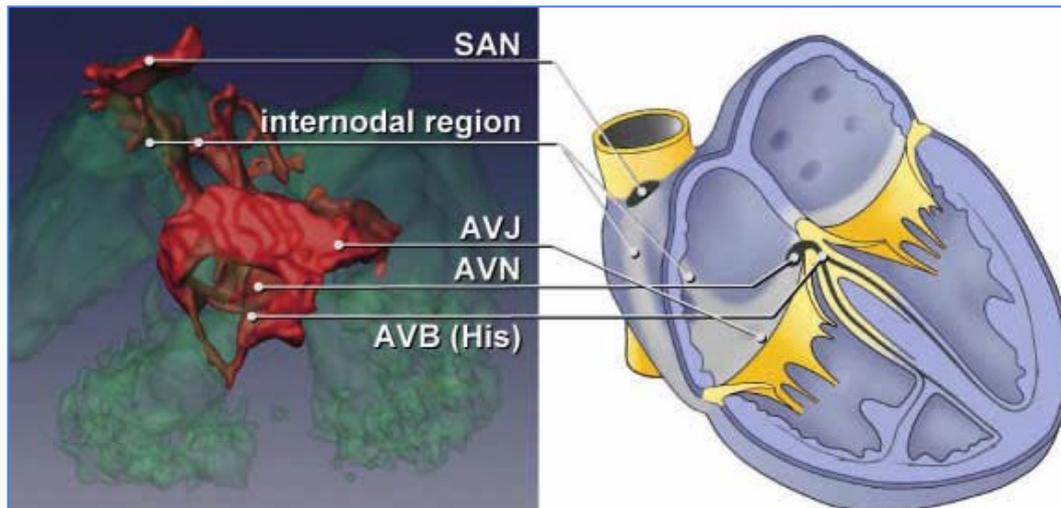
Embriogenesi

Nel cuore in via di sviluppo, il fascio della conduzione atrioventricolare è molto più esteso che nell'adulto. Metodiche immunostochimiche hanno dimostrato che il precursore del sistema di conduzione è rappresentato da un anello di cellule che circonda i settori di afflusso ed efflusso dell'ansa ventricolare in via di sviluppo.



Dopo la separazione dei ventricoli, quest'anello cellulare si modifica in modo da circondare l'orifizio atrioventricolare destro e l'orifizio aortico del ventricolo sinistro. Con l'accrescimento strutturale successivo, di questa iniziale formazione cellulare a "8" persistono solo le componenti settali, che danno origine al tratto atrioventricolare del sistema di conduzione, e residui dell'anello aortico primitivo possono tuttavia persistere in forma di "binario morto".

Il fatto che il sistema di conduzione ventricolare origina da un unico anello primario fornisce una solida base per la comprensione della disposizione del sistema di conduzione in un certo numero di malformazioni congenite. Il concetto spiega particolarmente bene la morfologia e la disposizione del nodo atrioventricolare e del fascio nei cuori con valvole tricuspидali a cavallo, con ventricoli di sinistra a doppio ingresso e con trasposizione congenita corretta dei grossi vasi.



Negli ultimi anni sono stati compiuti notevoli progressi nella comprensione delle vie di segnalazione coinvolte nello sviluppo del cuore.^{27,28} La differenziazione e la morfogenesi cardiaca sono processi strettamente correlati, che si realizzano attraverso una rete trascrizionale altamente complessa. Il fattore di trascrizione cardiaco Nkx2-5, che ha una distribuzione omogenea nel tubo cardiaco embrionale, è in genere importante per l'espressione genica specifica del cuore. Nell'uomo, mutazioni di questo fattore causano difetti del setto atriale e disturbi della conduzione atrioventricolare.

La scoperta dei fattori di trascrizione T-box espressi localmente ha messo in evidenza i sottogruppi – Tbx2 e Tbx3 – che prevengono la formazione regionale delle camere cardiache, permettendo, nelle regioni in cui sono espressi, la differenziazione del miocardio nel sistema di conduzione. Tali repressori trascrizionali si trovano nel tratto di afflusso, nel pavimento dell'atrio, nel canale atrioventricolare, nella curvatura interna della regione ventricolare, e nel tratto di efflusso impedendo la differenziazione del miocardio primario a miocardio di lavoro.

²⁷ - Christoffels VM, Moorman AFM. Development of the Cardiac Conduction System. Why Are Some Regions of the Heart More Arrhythmogenic Than Others? *Circ Arrhythmia Electrophysiol.* 2009; 2:195-207.

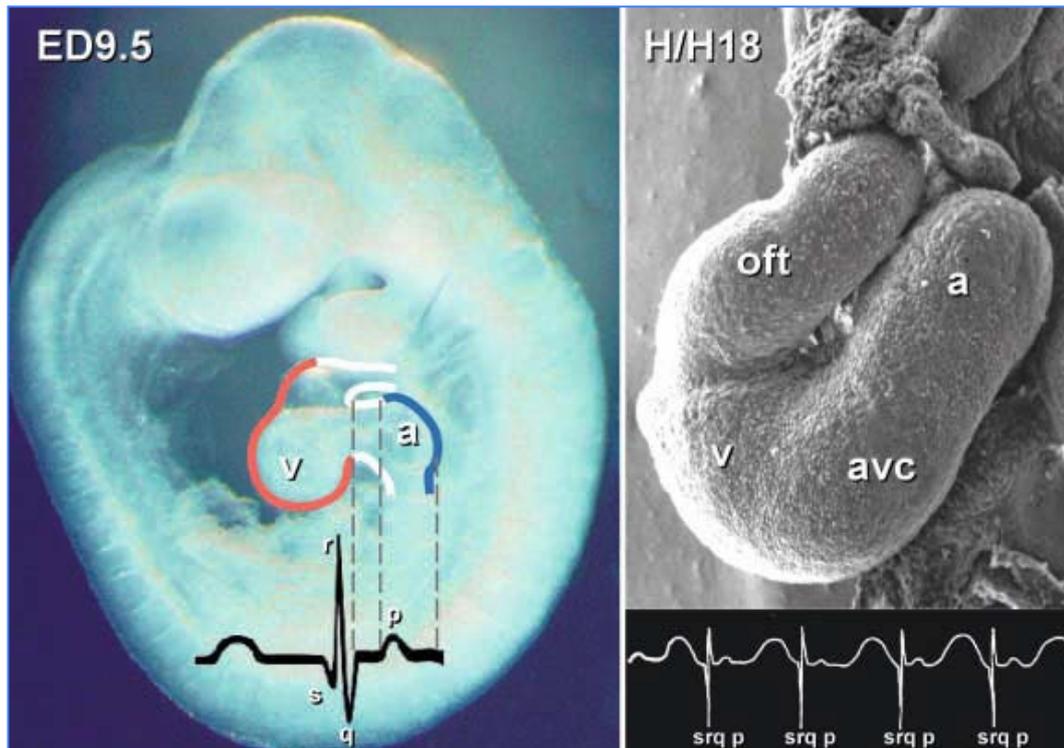
²⁸ - Milanesi R, Bucchi A, Baruscotti M. The genetic basis for inherited forms of sinoatrial dysfunction and atrioventricular node dysfunction. *J Interv Card Electrophysiol* 2015; 43: 121-134.

Il sistema di conduzione del cuore origina dall'epitelio celomatico splanopleurico insieme al miocardio, l'endocardio e la popolazione mesenchimale cardiaca che produce il tessuto valvolare del cuore.

Già nelle precoci stadi dello sviluppo embrionale le cellule di mesenchima angioblastico, i quali per primi esprimono i marcatori endoteliali, si aggregano a formare un epitelio, l'endocardio, che racchiude piccole cavità per costituire i tubi endocardici bilaterali dotati di lume. Progressivamente, i primitivi tubi endocardici si fondono a partire dal tratto di efflusso, o polo arterioso, ed estendendosi al tratto di afflusso, o polo venoso. Così si forma un singolo tubo endocardico che è quasi completamente circondato dal manicotto di cellule del miocardio.

Le cellule miocardiche del tubo cardiaco primario presentano l'automatismo e sono caratterizzate da una lenta conduzione. Grazie a tali caratteristiche i miociti primitivi vengono considerati fenotipicamente come le cellule "nodali". La lenta conduzione e l'automatismo dei miociti primitivi permette all'impulso depolarizzante propagarsi lungo il tubo cardiaco provocando un'onda di contrazione peristaltica, per mezzo della quale il sangue è spinto verso il polo arterioso. Nei cuori embrionali, il pacemaker primario si trova sempre nel polo venoso.²⁹ La matrice extracellulare cardiaca già presente nel lume funge dal primitivo apparato valvolare e impedisce il reflusso di sangue durante ripiegamento del tubo cardiaco permettendo lo sviluppo di un cuore camerale.

²⁹ - Canale ED, Campbell GR, Smolich JJ, et al. Cardiac Muscle. Berlin: Springer-Verlag, 1986;318.



Nel primo cuore embrionale non è possibile distinguere fenotipicamente le diverse cellule. L'azione combinata dei fattori di trascrizione Tbx5 e Nkx2-5 è necessaria per la formazione del miocardio delle cavità atriali e ventricolari. Tbx5 viene espresso nel tubo cardiaco con un gradiente decrescente dalla parte caudale a questa craniale. I menzionati fattori trascrizionali Tbx2 e Tbx3 competono efficacemente per i legami ai promotori dei geni camera-specifici, come il fattore natriuretico atriale e la connessina40. Diversi gradi di differenziazione si osservano nelle prime popolazioni di miociti cardiaci che possono essere classificati come formanti il miocardio del lavoro, nodale, di conduzione e primario. Il fenotipo simile ai miociti che si trovano inizialmente nel tubo cardiaco primario si riscontra nelle cellule che formano i nodi del sistema di conduzione. Questo fenotipo simil-embriionale, che presenta le cellule scarsamente accoppiati con una lenta conduzione, permette alle cellule dei nodi agire da pacemaker e prendere il comando in un cuore adulto.

Un requisito assoluto per un'efficace attività di segnapassi è lo scarso accoppiamento elettrico delle cellule, che implica anche una lenta conduzione; lo scarso accoppiamento elettrico delle cellule consente, a quest'ultime, di produrre

un impulso elettrico sufficiente, che viene, poi, propagato attraverso il miocardio circostante.

La domanda, perché una parte del tubo cardiaco embrionale non partecipa alla formazione del miocardio di lavoro atriale e ventricolare e matura in direzione nodale può trovare una sua eventuale risoluzione nel programma camero-specifica espressa dai fattori T-box e gli altri repressori trascrizionali. Un'aberrante espressione di questi fattori genetici può essere all'origine di automatismo ectopico e delle malformazioni congenite del sistema di conduzione cardiaco in un cuore adulto.³⁰

³⁰ - Postma AV, Christoffels VM, Moorman AFM. Developmental Aspects of the Electrophysiology of the Heart: Function Follows Form in: Electrical Diseases of the Heart. Genetics, Mechanisms, Treatment, Prevention. Gussak I, Antzelevitch C. London: Springer-Verlag 2013.

Capitolo 4

Elettrofisiologia del cuore e delle vie accessorie

Il normale ritmo sinusale³¹ è arbitrariamente definito come una successione di impulsi originanti nel nodo senoatriale a una frequenza compresa tra 60 e 100 battiti/min. I neonati e i bambini in genere presentano una frequenza cardiaca più elevata rispetto agli adulti, sia a riposo sia sotto sforzo. L'onda P è positiva nelle derivazioni elettrocardiografiche I, II e aVF, mentre è negativa nella derivazione aVR, con un vettore nel piano frontale compreso tra 0 e +90 gradi.

Nel piano orizzontale il vettore dell'onda P, essendo diretto anteriormente e leggermente verso sinistra, può essere negativo nelle derivazioni V₁ e V₂, ma è sempre positivo nelle derivazioni da V₃ a V₆.

La durata dell'intervallo PR supera i 120 millisecondi e può variare lievemente a seconda della frequenza. In caso di spostamenti della sede del pacemaker (sito di origine degli impulsi), possono verificarsi modificazioni della morfologia dell'onda P. La frequenza del ritmo sinusale è assai variabile e dipende da diversi fattori, tra cui età, sesso e attività fisica.

La frequenza di scarica del nodo senoatriale risponde prontamente agli stimoli neurovegetativi e dipende dall'effetto delle opposte influenze autonome del sistema nervoso simpatico e di quello parasimpatico. Una stimolazione vagale (parasimpatica) persistente riduce la frequenza di scarica spontanea del nodo senoatriale e prevale su quella simpatica che, al contrario, agisce in direzione opposta. Uno stimolo vagale provoca una maggiore riduzione assoluta della frequenza cardiaca quando la frequenza basale è stata aumentata da una stimolazione simpatica: tale fenomeno è noto come “antagonismo accentuato”.

Una frequenza inferiore a 50 battiti/min è definita “bradicardia”, mentre una frequenza superiore a 100 battiti/min è chiamata “tachicardia”. La normale sequenza di attivazione elettrica del cuore inizia nel nodo senoatriale, per poi passare agli atri e, infine, al nodo AV, al sistema di His-Purkinje e al miocardio

³¹ - Olgin J, Zipes DP. Aritmie specifiche: diagnosi e trattamento. In: Malattie del cuore di Braunwald. Trattato di medicina cardiovascolare; 2012, Elsevier.

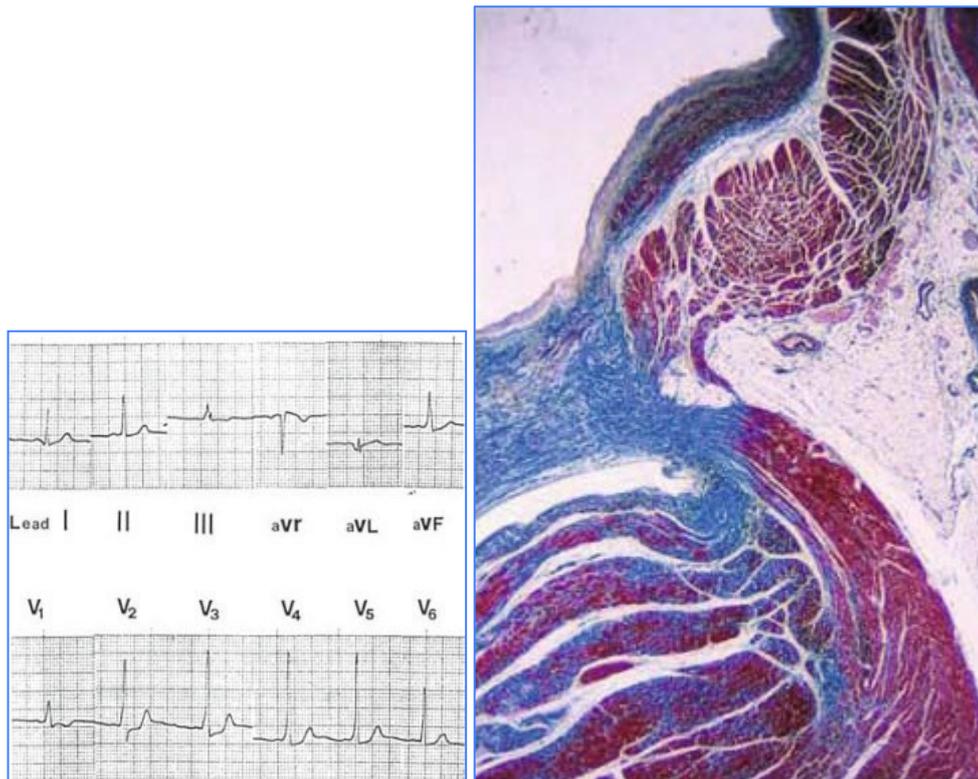
ventricolare. Le tachiaritmie e le bradiaritmie rappresentano i principali alterazioni di questa gerarchia elettrofisiologica.

4.1 Vie accessorie atrioventricolari

Le vie accessorie sono fibre che congiungono l'atrio o il nodo AV al ventricolo al di fuori del normale sistema di conduzione nodo AV-His-Purkinje. Tali vie possono condurre gli impulsi in direzione anterograda (dall'atrio al ventricolo) o retrograda (dal ventricolo all'atrio) e sono potenziali substrati per le tachicardie di rientro (tachicardia reciprocante AV). Quando la via è in grado di condurre in senso anterogrado, il ventricolo può essere parzialmente depolarizzato dalla via accessoria (all'esterno del normale sistema His-Purkinje) e produce un complesso QRS pre-eccitato (ossia con un'onda δ). In presenza di pre-eccitazione ventricolare e di sintomi compatibili con la tachicardia, al paziente viene diagnosticata la sindrome di Wolff-Parkinson-White (WPW). In alcuni casi, le vie sono in grado di condurre esclusivamente in direzione retrograda, pertanto non producono alcuna pre-eccitazione ventricolare e sono definite "occulte".

Morfologicamente nella sindrome di Wolff-Parkinson-White,³² come già è stato specificato sopra, si osserva la presenza di sottili bande di miocardio ventricolare, normalmente assenti, in punti circoscritti attorno alla giunzione atrioventricolare, che collegano anatomicamente ed elettrofisiologicamente le masse miocardiche atriali e ventricolari. Sul piano istomorfologico, si tratta di bande costituite da miocardio contrattile comune che decorrono nel tessuto fibroadiposo del solco atrioventricolare.

³² - Wood FC, Wolferth CC, Geckeler GD. Histologic demonstration of accessory muscular connections between auricle and ventricle in a case of short P-R interval and prolonged QRS complex. Am Heart J 1943; 25: 454-462.



Tale substrato anatomico clinicamente si produce in un'alterazione del quadro elettrocardiografico. La pre-eccitazione di WPW si verifica quando l'impulso atriale attiva l'intero ventricolo o una parte di esso oppure quando l'impulso ventricolare attiva l'intero atrio o una parte di esso più precocemente rispetto a quanto ci si attenderebbe se l'impulso percorresse esclusivamente il normale sistema di conduzione specializzato. L'attivazione prematura è causata da connessioni muscolari costituite da fibre miocardiche attive esterne al tessuto specifico di conduzione, che connettono l'atrio e il ventricolo bypassando il ritardo di conduzione nodale AV. Esse sono denominate "vie accessorie AV" o "connessioni AV" e sono responsabili della più comune forma di pre-eccitazione. Nella pratica clinica questo disturbo è denominato sindrome quando sono presenti tachiaritmie dovute alla via accessoria. Sono state evidenziate le principali caratteristiche delle anomalie ECG nei pazienti con la forma tipica di conduzione WPW causata da una connessione AV: 1) intervallo PR inferiore a 120 millisecondi durante il ritmo sinusale; 2) complesso QRS di durata superiore a 120 millisecondi con un inizio impastato e a lenta ascesa in alcune derivazioni, e una parte terminale solitamente normale; 3) modificazioni secondarie del tratto ST

e dell'onda T generalmente dirette in senso opposto alla maggiore onda δ e ai vettori del QRS. L'elettrocardiogramma può essere utile per localizzare la via accessoria.³³

Nella sindrome di WPW, la tachicardia più frequente è caratterizzata da un QRS normale, un ritmo regolare, una frequenza ventricolare di 150-250 battiti/min con inizio e cessazione improvvisi. Nella maggior parte dei casi, il comportamento è simile a quello della tachicardia con conduzione attraverso una via occulta. La principale differenza tra le due forme consiste nella capacità di conduzione anterograda della via accessoria durante il flutter atriale o la fibrillazione atriale.

Esistono vari altri substrati anatomici che forniscono le basi per differenti manifestazioni elettrocardiografiche di numerose alterazioni della sindrome da pre-eccitazione.

Per esempio, le fibre che collegano l'atrio al fascio di His bypassando il ritardo fisiologico del nodo AV sono chiamate "fasci atriohissiani" e sono associate a un intervallo PR breve e a un complesso QRS normale. Sebbene dimostrata anatomicamente (vedi sotto), l'importanza elettrofisiologica di questi tratti nella genesi delle tachicardie con un intervallo PR breve e un complesso QRS normale (sindrome di Lown-Ganong-Levin, LGL) deve ancora essere stabilita. Da altro lato, vi sono infatti evidenze che non sostengono la presenza di una specifica sindrome di LGL caratterizzata da un intervallo PR breve, un complesso QRS normale e tachicardie correlate alla presenza di fibre atriohissiane.

4.2 Fasci accessori di Mahaim

Un altro variante di conduzione attraverso la via accessoria è quella dovuta a vie accessorie atrio-fascicolari o nodo-fascicolari. Queste fibre determinano un sistema di conduzione AV unico, talvolta denominato "conduzione di Mahaim", caratterizzato dallo sviluppo di pre-eccitazione ventricolare (QRS largo e intervallo His-ventricolo breve) con progressivo aumento dell'intervallo AV in risposta a stimolazione atriale rapida, diversamente dal comportamento di una via

³³ - Fox DJ, Klein GJ, Skanes AC, et al. How to identify the location of an accessory pathway by the 12-lead ECG. Heart Rhythm 2008; 5:1763.

accessoria comune, dove la pre-eccitazione si verifica con brevi intervalli AV. Poiché le vie accessorie responsabili di questo pattern di conduzione si inseriscono solitamente nella branca sinistra. Questo fenomeno può essere causato dalle fibre che passano dal nodo AV al ventricolo, chiamate “fibre nodo-ventricolari” (o “nodo-fascicolari”), se s’inseriscono nella branca destra invece che nel muscolo ventricolare. In presenza di connessioni nodo-ventricolari, l’intervallo PR può essere normale o breve e il complesso QRS è un battito di fusione. Questo pattern di pre-eccitazione può anche dipendere da vie accessorie atrio-fascicolari. Queste fibre rappresentano comunemente una duplicazione del nodo AV e del sistema di conduzione distale, e sono localizzate nella parete libera del ventricolo destro. L’estremità apicale è situata in prossimità della parete laterale dell’anulus tricuspide ed è caratterizzata da una conduzione lenta, simile a quella del nodo AV. Dopo un lungo decorso, la porzione distale di queste fibre, a conduzione rapida, s’inserisce nella parte distale della branca destra o nella regione apicale del ventricolo destro. In genere, non si osserva pre-eccitazione in ritmo sinusale, ma questa può essere smascherata mediante stimolazione prematura dell’atrio destro. La consueta assenza di conduzione retrograda in queste vie è responsabile esclusivamente di una tachicardia da rientro AV antidromica (tachicardia “pre-eccitata”), caratterizzata da conduzione anterograda attraverso la via accessoria e retrograda lungo la via branca destra-fascio di His-nodo AV, rendendo così l’atrio parte integrante del circuito. La tachicardia pre-eccitata presenta un aspetto di blocco di branca sinistra, un lungo intervallo AV (a causa del lungo tempo di conduzione nella via accessoria) e un breve intervallo ventricolo-atriale. Un blocco di branca destra può essere pro-aritmico, in quanto produce un aumento della lunghezza del circuito della tachicardia (l’intervallo VA è allungato a causa di un ritardo dell’attivazione retrograda del fascio di His), e di conseguenza la tachicardia può divenire incessante.

4.3 Varianti e loro caratteristiche elettrofisiologiche

Nei pazienti con un fascio atriohissiano, teoricamente, il complesso QRS rimane normale e l'intervallo breve atrio-His rimane stabile o si allunga molto lievemente durante la stimolazione atriale a frequenza più elevata. Questa risposta è rara. Nei pazienti con connessioni nodo-ventricolari o nodo-fascicolari, la stimolazione atriale rapida accorcia l'intervallo His-ventricoli e allarga il complesso QRS, con formazione di un profilo di blocco di branca sinistra, ma si allunga anche l'intervallo AV, contrariamente a quanto avviene nei pazienti con una connessione AV, nei pazienti con connessioni fascicolo-ventricolari, durante una stimolazione atriale rapida l'intervallo His-ventricoli è corto e il complesso QRS invariato.

Sebbene la via accessoria conduca più rapidamente rispetto al nodo AV – la velocità di conduzione è più rapida nella via accessoria –, essa è solitamente caratterizzata da un periodo refrattario più lungo per cicli di lunga durata (ad es. durante ritmo sinusale), vale a dire che occorre più tempo affinché la via accessoria ristabilisca l'eccitabilità rispetto al nodo AV. Di conseguenza, un battito ectopico sopraventricolare può essere sufficientemente precoce da rimanere bloccato in senso anterogrado nella via accessoria ed essere condotto al ventricolo solo attraverso la via normale nodo AV-fascio di His. Il risultante intervallo His-ventricoli e il complesso QRS diventano normali. Un tale evento può innescare la forma più comune di tachicardia reciprocante, caratterizzata da conduzione anterograda attraverso la via normale e retrograda lungo quella accessoria (tachicardia reciprocante AV ortodromica). La via accessoria, bloccata in senso anterogrado, recupera l'eccitabilità in tempo per essere attivata dopo il complesso QRS in senso retrogrado, completando il circuito di rientro. Molto meno frequentemente, i pazienti possono presentare una tachicardia detta "antidromica", durante la quale la conduzione anterograda si verifica nella via accessoria e quella retrograda lungo il nodo AV. Il risultante complesso QRS è anomalo, in quanto l'attivazione ventricolare avviene totalmente attraverso la via accessoria. In entrambe le forme di tachicardia, la via accessoria è una parte obbligatoria del circuito di rientro. Nei pazienti con via accessoria a conduzione

bidirezionale, possono essere utilizzate fibre differenti in senso anterogrado e retrogrado.

Una piccola percentuale di pazienti presenta vie accessorie multiple, spesso suggerite da vari indizi all'ECG, e talvolta la tachicardia può essere dovuta al circuito di rientro con conduzione anterograda in una via accessoria e retrograda dell'altra. È interessante sottolineare che nel 15-20% dei pazienti, dopo interruzione delle vie accessorie, si possono presentare circuiti di rientro nodali.

È stata osservata una forma incessante di tachicardia sopraventricolare che si manifesta generalmente con un intervallo PR lungo, di durata superiore all'intervallo PR. Di solito sembra ne sia responsabile una via accessoria postero-settale (più spesso nel ventricolo destro, ma anche nel sinistro) a conduzione molto lenta, probabilmente come conseguenza del suo decorso lungo e tortuoso. La tachicardia è mantenuta dalla conduzione anterograda del nodo AV e retrograda lungo la via accessoria.

I pazienti affetti dalla sindrome di WPW possono presentare altre forme di tachicardia in cui la via accessoria si comporta come "spettatore", vale a dire che non è coinvolta nel meccanismo responsabile della tachicardia. Ciò può avvenire durante una tachicardia da rientro nodale o una tachicardia atriale che conduce al ventricolo attraverso la via accessoria. Nei pazienti con flutter o fibrillazione atriale, la via accessoria non è parte indispensabile del meccanismo responsabile della tachicardia, e il flutter o la fibrillazione si svolgono nell'atrio senza alcuna relazione con la via accessoria.

La propagazione dell'impulso al ventricolo in corso di flutter o fibrillazione atriale può pertanto avvenire lungo la normale via nodo AV-fascio di His o attraverso la via accessoria. I pazienti affetti dalla sindrome di WPW con fibrillazione atriale presentano spesso anche una tachicardia reciprocante inducibile, che può trasformarsi in fibrillazione atriale. Infatti, l'interruzione della via accessoria e l'eliminazione della tachicardia reciprocante AV di solito prevengono la recidiva di fibrillazione atriale. Quest'ultima è potenzialmente molto rischiosa per la possibilità che l'attivazione ventricolare attraverso la via

accessoria produca frequenze estremamente rapide. A frequenze più rapide, il periodo refrattario della via accessoria può accorciarsi significativamente e consentire una risposta ventricolare estremamente rapida durante il flutter o la fibrillazione atriale. Questa risposta ventricolare rapida può superare la capacità del ventricolo di rispondere in maniera organizzata; ciò può determinare un'attivazione ventricolare frammentata e disorganizzata e ipotensione, ed esitare in fibrillazione ventricolare.

In alternativa, l'attivazione lungo il fascio accessorio può attivare il ventricolo durante il periodo vulnerabile della precedente onda T e scatenare la fibrillazione ventricolare.

I pazienti affetti dalla sindrome da pre-eccitazione possono presentare altre cause di tachicardia, quali il rientro del nodo AV (talvolta con doppia via nodale AV), il rientro nel nodo senoatriale o anche una tachicardia ventricolare non correlata alla via accessoria. Alcune vie accessorie possono condurre solo in senso anterogrado; più comunemente conducono solo in senso retrogrado. Se conducono solo in senso anterogrado, non possono partecipare alla forma tipica di tachicardia reciprocante. Possono tuttavia partecipare alla tachicardia antidromica, nonché condurre al ventricolo durante il flutter o la fibrillazione atriale. Alcuni dati suggeriscono che la via accessoria possiede attività automatica e quindi potrebbe ragionevolmente essere responsabile di alcuni casi di tachicardia.

4.4 Anomalia di Ebstein

La caratteristica comune in tutti i casi di anomalia di Ebstein è la dislocazione apicale del lembo settale della tricuspide, in associazione a displasia valvolare. Molti, ma non tutti, presentano anche dislocamento del lembo murale posteriore, mentre il lembo anteriore non è mai dislocato. Sebbene il lembo anteriore non sia mai dislocato verso l'apice, tuttavia può essere adeso alla parete libera del ventricolo destro, causando ostruzione del tratto di efflusso ventricolare destro. Il dislocamento della valvola tricuspide causa "atrializzazione" (funzionante come una cavità atriale) del tratto di afflusso del ventricolo destro e, conseguentemente, dà origine a un ventricolo destro funzionale, di dimensioni variamente ridotte.

Le anomalie associate comprendono un forame ovale pervio o un DIA nel 50% circa dei pazienti, vie di conduzione accessorie nel 25% (abituamente situate a destra) e, talvolta, ostruzione di grado variabile del tratto di efflusso ventricolare destro, DIV, coartazione aortica, PDA o valvulopatia mitralica. Sono state descritte anche anomalie del ventricolo sinistro simili alla sindrome di non compattazione.

La morfologia anomala dei lembi valvolari tricuspidalici causa insufficienza tricuspidalica di grado variabile (o, in casi eccezionali, stenosi tricuspide), con conseguente ulteriore dilatazione atriale destra. Possono essere presenti anche sovraccarico di volume del ventricolo destro da insufficienza tricuspide significativa e dilatazione infundibolare. Se la pressione in atrio destro supera la pressione atriale sinistra (fatto frequente in presenza di una grave insufficienza tricuspide) si ha uno shunt destro-sinistro attraverso un forame ovale pervio o un DIA.

La storia naturale dei pazienti con anomalia di Ebstein dipende dalla sua gravità. In caso di deformità disfunzione valvolare di grado estremo, di regola si verifica la morte in utero da idrope fetale. Quando la deformità valvolare è grave, di solito i sintomi compaiono in epoca neonatale. In presenza di alterazioni morfologiche e funzionali valvolari moderate, i sintomi si sviluppano generalmente nella tarda adolescenza o nell'età giovanile. In caso di patologia lieve gli adulti con anomalia di Ebstein possono talvolta rimanere asintomatici per tutta la vita. È stato segnalato un caso eccezionale di sopravvivenza fino a novant'anni.

La maggior parte dei pazienti adulti presenta intolleranza allo sforzo (dispnea da sforzo e affaticabilità), palpitazioni di origine sopraventricolare o cianosi da shunt destro-sinistro a livello atriale. È nota la possibilità di morte improvvisa (di presunta genesi aritmica).

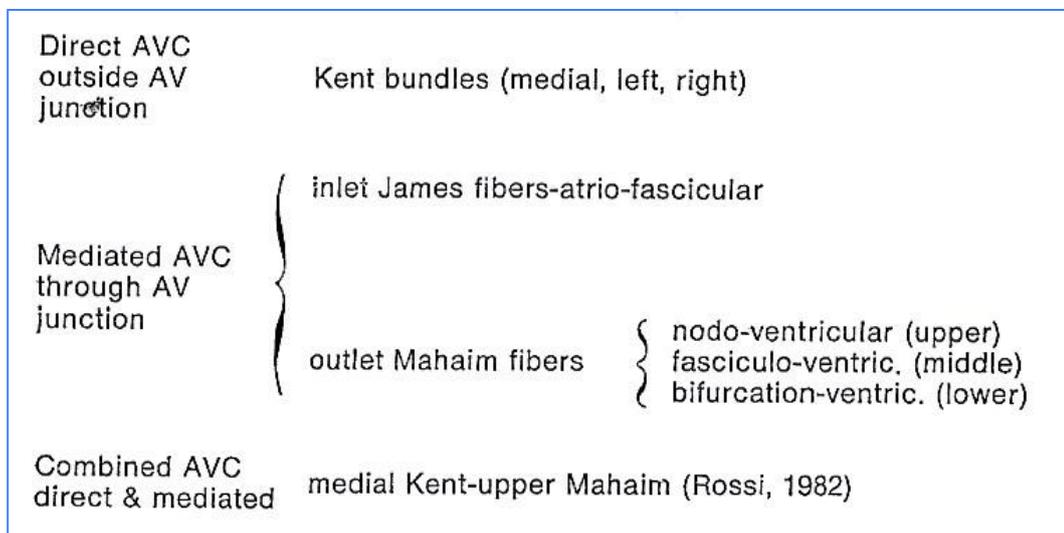
L'aspetto elettrocardiografico dell'anomalia di Ebstein è ampiamente variabile. Sono caratteristici i bassi voltaggi. Le onde P appuntite nelle derivazioni II e V₁ riflettono l'ingrandimento atriale destro. L'intervallo PR è generalmente allungato, ma è possibile anche intervallo PR corto con onda delta, da pre-eccitazione attraverso una via accessoria. Un aspetto rsr' compatibile con un ritardo di conduzione ventricolare destro si osserva generalmente in V₁, e negli

adulti è frequente un blocco di branca destra. Sono frequenti flutter e fibrillazione atriale. L'ECG può anche essere normale.

Capitolo 5

Istopatologia delle vie accessorie

La classificazione anatomica delle anomale vie accessorie AV è stata proposta da Anderson et al.,³⁴ successivamente completata dagli studi di Rossi et al.³⁵ nel corso dei quali sono stati aggiunti i nuovi tipi delle connessioni accessorie AV – misti, dirette e medie – come quelli “nodo-ventricolari” o “hisio-ventricolari”, e fibre di Mahaim, che prima venivano confuse con fasci mediali setto-settali di Kent.

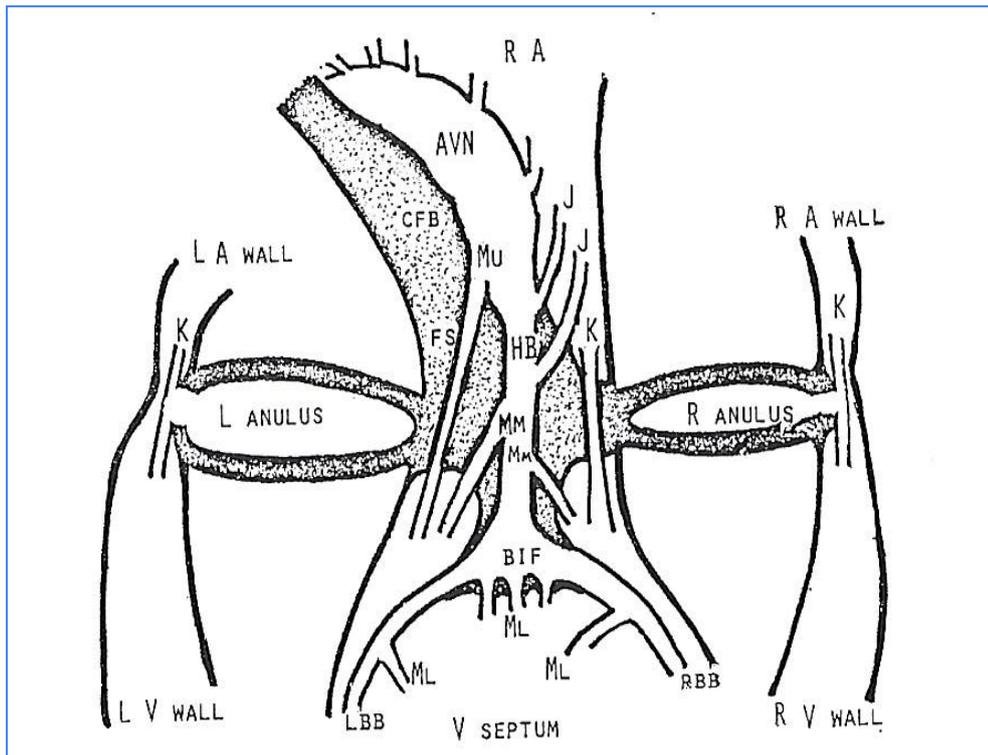


Per quanto riguarda il componente istocitologico delle vie accessorie AV non ci sono regole fisse. È stato suggerito che fasci di Kent e atrio-fascicolari di James sono formate dal miocardio ordinario e/o di transizione, con focale presenza di elementi simil-Purkinje. Invece, nelle fibre mediali di Mahaim prevalgono gli elementi del miocardio specializzato e transizionale.

³⁴ - Anderson RH, Becker AE, Brechenmacher C, Davies MJ, Rossi L. Ventricular pre-excitation. A proposed nomenclature for its substrates. Eur J Cardiol 1975; 3: 27.

³⁵ - Rossi L, Thiene G. Arrhythmologic Pathology of Sudden Cardiac Death. Casa Editrice Ambrosiana, Milano 1983.

La topografia delle vie accessorie AV risulta di essere estremamente variabile. I fasci di Kent possono essere presenti a qualunque livello dell'anello atrioventricolare, e spesso viaggiano nello spessore del tessuto adiposo subepicardico, esternamente all'inserzione valvolare. Le fibre di James, che si originano dal setto atriale e all'inizio sembravano di appartenere al tratto posteriore di Thorel (fibre di conduzione SA-AV) che aggiravano il nodo AV,



Schema semi-realistico che descrive le vie accessorie AV: A-atrio; AVN-nodo AV; BB-branche; BIF-biforcazione; CFB-corpo fibroso centrale; FS-setto fibroso; HB-fascio di His; J-fibre di James atriofascicolari; K-fascio di Kent; MU-fibre di Mahaim alte; Mm-fibre di Mahaim medie; ML-fibre di Mahaim basse.

erano di appartenenza dello strato subendocardico del miocardio atrio destro. Queste fibre collegano bypassando nodo AV le porzioni mediale e bassa del fascio di His, è sempre dal lato destro. Le fibre di Mahaim nodo-ventricolari originano dalla profondità del nodo AV a sinistra e collegano il sottostante miocardio ventricolare, perforando il corpo fibroso e/o la parte membranacea. Le fibre fascicolo-ventricolari possono prendere origine da tutte le due parti del fascio di His e spesso anastomizzano con abnormemente alta cresta settale. Le fibre di

Mahaim basse spesso originano dalla concavità distale della biforcazione del fascio Hisiano.

A causa di molto piccole dimensioni le vie accessorie AV risultano, nella maggioranza dei casi, invisibili all'occhio nudo.

Approssimativamente, i fasci di Kent misurano circa 0,2-0,8 mm di spessore e lunghi dai 2 al 7 mm. I fascicoli di James hanno spessore 0,1-0,5 mm e lunghi circa 1,0-2,0 mm. Le fibre di Mahaim sono sempre molto fini e corti (circa 0,05 x 0,3 mm).

In ogni singolo caso le vie accessorie descritte possono essere singolari o multiple, dello stesso tipo o dei tipi differenti.

Capitolo 6

Protocollo di studio del tessuto di conduzione

Dopo aver escluso altre possibili cause cardiache o extracardiache di morte improvvisa bisogna esaminare, prima di possibili valutazioni per le patologie genetiche, il tessuto di conduzione cardiaco, poiché in esso può essere nascosta la chiave di lettura per attribuire una diagnosi alla morte improvvisa, soprattutto quando questa si presenta senza substrati patologici sottostanti già noti.

Il tessuto di conduzione cardiaco viene rimosso in due blocchi per la fissazione in formalina. Naturalmente è importantissimo conservare intatto il pacemaker cardiaco evitando la consueta incisione del margine cardiaco. Proprio per questo, l'incisione andrà eseguita lateralmente seguendo la direzione della vena cava superiore, dividendo longitudinalmente il ponte intercavalare.

Seguendo la tecnica di campionamento di Rossi, due blocchi di tessuto cardiaco vanno rimossi.

Il primo blocco contiene il nodo del seno atriale con i rispettivi prolungamenti atriali, la cresta terminale ed il plesso gangliare del nodo senoatriale. Il principale riferimento visivo per la rimozione è centrato sul solco della cresta terminale dell'auricola destra. Due incisioni longitudinali vanno eseguite parallelamente al solco della cresta attraverso la parte atriale, con un'estensione mediale sul lato destro in modo da comprendere la faccia anteriore dell'ingresso della vena cava superiore. Sul lato sinistro, si deve sezionare molto medialmente il ponte intercavalare ed estendere l'incisione alla parete della vena cava superiore. Delle due incisioni, la superiore è orientata per rimuovere il più possibile dell'imbuto cavale, mentre l'inferiore rimuove, più o meno distalmente a seconda del volume atriale, i ventagli di muscolo pettinato che irradiano dalla cresta terminale.





Il secondo blocco contiene il sistema di conduzione atrioventricolare con i suoi prolungamenti atriali. I punti di riferimento per l'escissione sono, sul lato destro, l'outlet del seno coronarico e la parte membranacea del setto. Tenendo il cuore già aperto contro luce è possibile individuare facilmente la parte membranacea del setto, che può essere afferrata tra pollice e indice.



Dopo di ciò si procede all'escissione del setto interventricolare e del corpo fibroso centrale, la parte più bassa del setto interatriale, e i segmenti dell'anello fibroso atrioventricolare adiacenti. Le incisioni vanno eseguite come segue:

- Un'incisione longitudinale lungo la parete posteriore del setto attraverso l'anello fibroso atrioventricolare fino al margine superiore dell'ostio del seno coronarico;
- Un'incisione longitudinale parallela a una linea passante tra le estensioni del setto e l'anello valvolare aortico;
- Due incisioni perpendicolari alle incisioni precedenti per poter asportare il blocco di tessuto, con il suo margine superiore (atriale-aortico) circa 1,5 cm al di sopra dell'anello atrioventricolare, ed il suo margine inferiore (apice ventricolare) comprendente la base del muscolo papillare mediale della tricuspide e, se possibile, il fascio moderatore.



Come si può ben intuire, i fasci accessori del tipo James e Mahaim, insieme ad eventuali fasci di Kent settali, sono inclusi nel blocco 2. Altri fasci atrioventricolari di Kent diretti, che oltrepassano gli anelli atrioventricolari non medialmente, necessitano di una valutazione di entrambi gli anelli atrioventricolari nella loro interezza e del tessuto muscolare a loro adiacenti.

I blocchi così ottenuti, contenenti rispettivamente il nodo senoatriale (blocco 1) e il sistema di conduzione atrioventricolare (blocco 2), verranno processati manualmente, con sistemi differenti, e ulteriormente sezionati per permettere un'analisi dettagliata, in accordo con la tecnica di Rossi.

I due blocchi verranno così ridotti, eliminando il tessuto in eccesso, e successivamente inclusi in paraffina e preparati per le successive colorazioni.



Le sezioni seriate rappresentano un punto essenziale dell'analisi del tessuto di conduzione, in quanto permettono un'ulteriore ricostruzione tridimensionale del tessuto di conduzione esaminato.

La valutazione delle sezioni seriate al microscopio ottico sarà a questo punto in grado di evidenziare eventuali alterazioni del tessuto di conduzione e di definire con precisione origine ed estensione, così da poter dire con precisione se la morte improvvisa è da attribuire ad una pre-eccitazione da fascio di James, fibre di Mahaim o da fascio di Kent.

Capitolo 7

Studio della ricerca

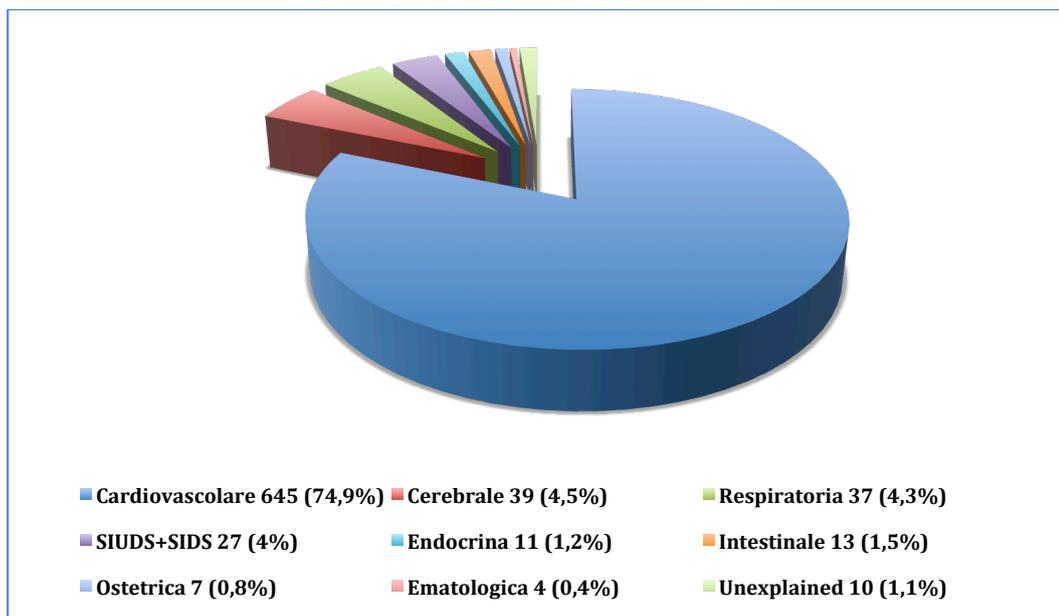
7.1 Obiettivi dello studio

Lo studio che verrà presentato riguarda i Riscontri Diagnostici e le Autopsie Giudiziarie relativi ai casi di morte improvvisa pervenuti all'U.O.D. di "Diagnostica Autoptica" dell'AOUP "P. Giaccone" di Palermo nel periodo tra 1990 e 2015, per l'effettuazione dell'esame morfologico macro e/o microscopico. Si tratta di uno studio retrospettivo effettuato mediante l'applicazione di uno specifico protocollo indirizzato alla ricerca delle cause della morte improvvisa cardiaca e, nei casi in cui l'esame morfologico macro e microscopico non rilevava alterazioni significative a carico delle strutture cardiache (miocardio, endocardio, pericardio, aorta ascendente e tronco della polmonare), all'evidenziazione di eventuali anomalie morfologiche a carico del sistema di conduzione cardiaco. Nel contesto di un'indagine medico-legale, tali dati possono rappresentare, unitamente ai dati circostanziali, anamnestici e tossicologici, una prova morfologica a sostegno di una causa di morte c.d. "naturale".

7.2 Materiali e Metodi

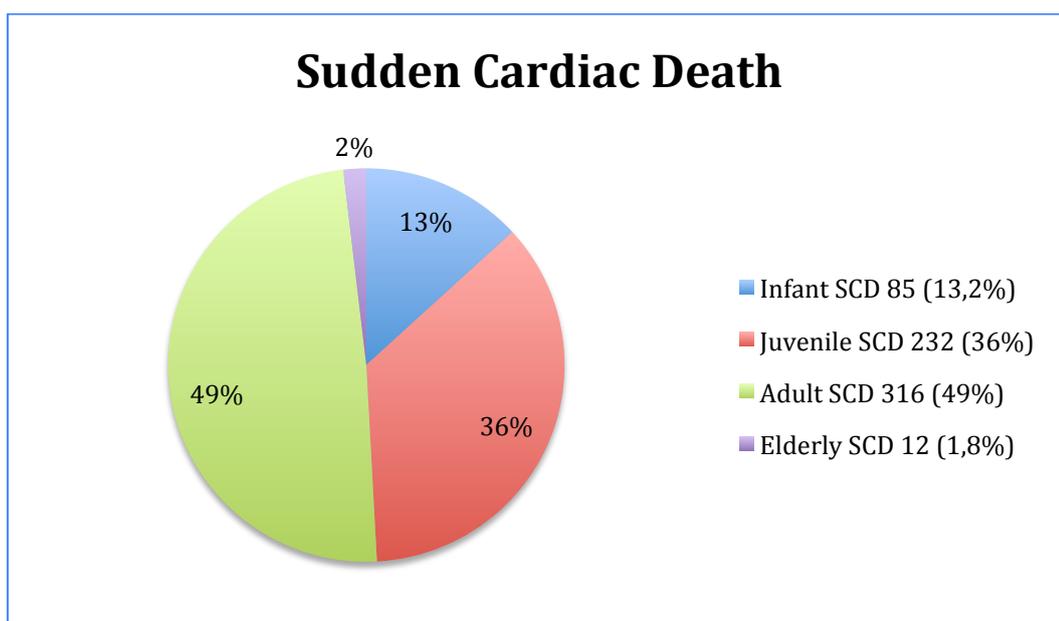
Da Gennaio 1990 a Dicembre 2015 presso l'U.O. Dipartimentale di "Diagnostica Autoptica" dell'AOUP "P. Giaccone" sono state effettuate 861 autopsie di soggetti deceduti improvvisamente per cause naturali. La diagnosi di morte improvvisa (MI) è stata formulata in base alle risultanze dell'autopsia sistematica, dell'esame della scena della morte, dell'anamnesi (familiare e personale) e degli esami tossicologici. In relazione alla "patologia primaria" responsabile degli eventi fisiopatologici che hanno determinato il decesso, la MI è stata classificata come: cardiovascolare, in 645 casi (74,9%); cerebrale, in 39 casi (4,5%); SIDS, in 17 casi (1,9%); intestinale, in 13 casi (1,5%); endocrina, in 11 casi (1,2%); SIUDS, in 10 casi (1,1%); ostetrica, in 7 casi (0,8%); ematologica 4 casi (0,4%); respiratoria, 37 casi (4,3%). In 10 casi (1,1%) la causa del decesso è stata sconosciuta.

Causes of Sudden Death

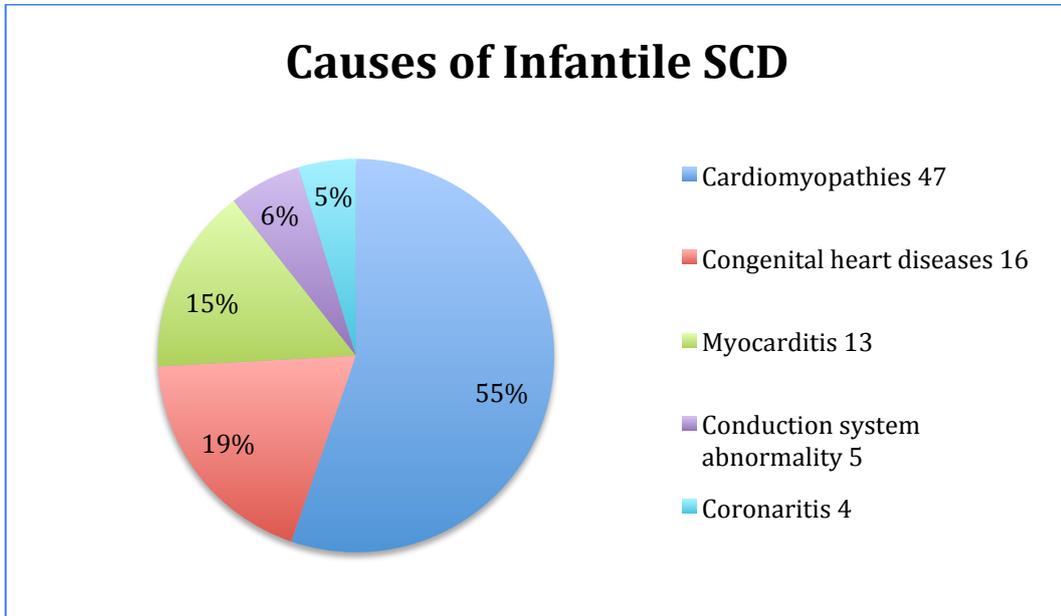


La MI è stata definita “cardiovascolare” quando la patologia responsabile del decesso era localizzata a livello dell’aorta, della polmonare, delle arterie coronarie, del miocardio ordinario, del tessuto di conduzione e delle valvole cardiache.

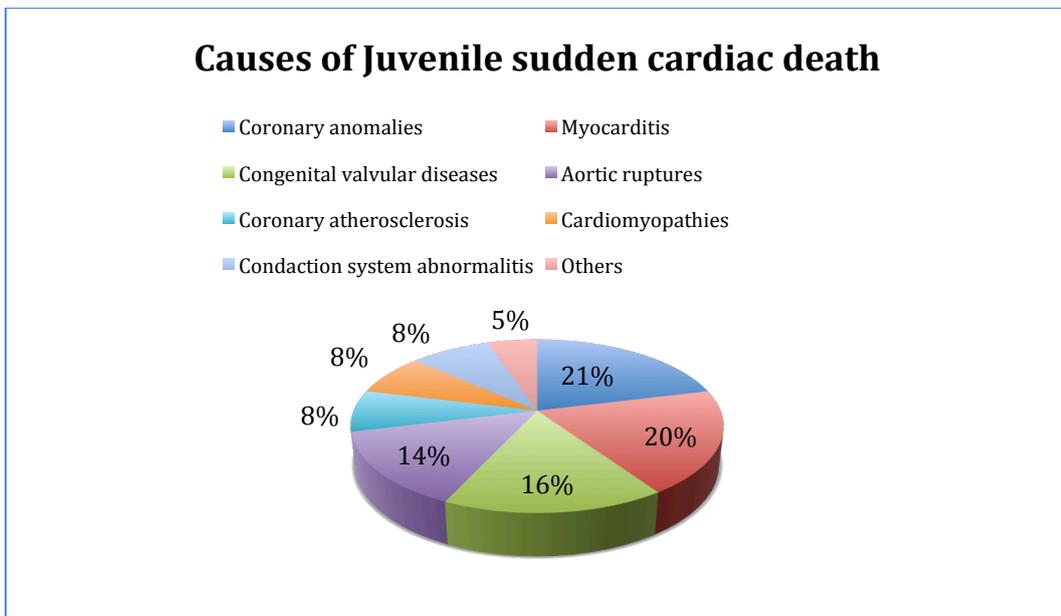
In relazione dell’epoca di insorgenza, la morte improvvisa cardiaca (SCD) è stata suddivisa in: infantile (≤ 1 anno di vita), 85 casi (13,2%); giovanile (≤ 35 anni di vita), 232 casi (36%); dell’adulto (≤ 68 anni di vita), 316 casi (49%); dell’anziano (> 68 anni di vita), 12 casi (1,8%).



La SCD in 24 (3,7%) casi era dovuta a patologie del tessuto di conduzione osservate in 5 casi nel primo anno di vita ed in 19 casi, in età giovanile.



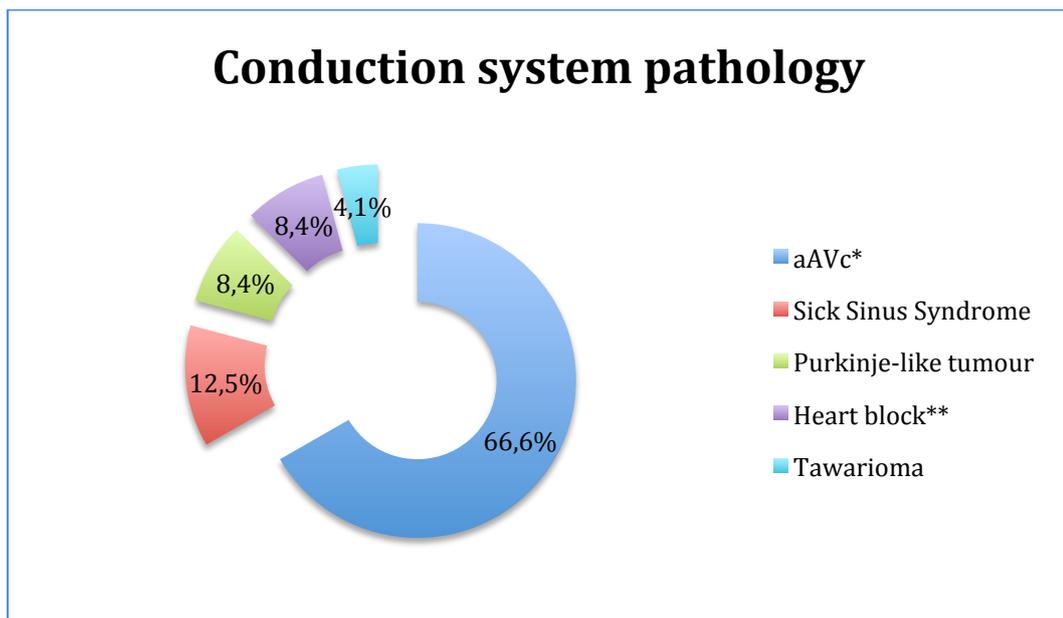
Nel gruppo infantile (≤ 1 anno di vita) rappresentato da 85 casi, le cause di morte erano distribuite in modo seguente: cardiomiopatie nel 55%; malformazioni cardiache congenite nel 19%; miocarditi nel 15%; coronariti nel 5%, anomalie del sistema di conduzione nel 6%.



Nel gruppo giovanile, da 1 anno di vita a 35 anni di età, (232 casi) le cause di morte cardiaca erano rappresentati nel 21% da anomalie coronariche; nel 19%

miocardite; nel 16% da patologie valvolari congenite; nel 14% rottura aortica; nell'8% aterosclerosi coronarica; nell'8% cardiomiopatie ed anomalie del sistema di conduzione nell'8%; i rimanenti 5% erano rappresentati da altri cause.

Nel primo anno di vita le anomalie del tessuto del conduzione costituivano il 6% delle cause di morte improvvisa cardiaca, mentre in età giovanile l'8%.



*- *Anomalous atrio-ventricular connections (aAVc)*

** - *Heart block (congenital and acquired)*

Le patologie del tessuto di conduzione comprendevano: anomalie delle connessioni atrioventricolari, 16 (66,6%) casi; sick sinus syndrom, 3 (12,5%); Purkinje like-tumour, 2 (8,4%); blocco cardiaco (congenito ed acquisito), 2 (8,4%) casi; Tawarioma, 1 (4,1%) casi.

7.3 Risultati

La SCD da anomalie della conduzione atrio-ventricolare sono state osservate in 14 soggetti, di cui 11 di sesso maschile e 3 di sesso femminile, di età compresa tra 5 e 32 anni (mediana 24,7). In tutti i casi, la morte improvvisa costituiva il primo sintomo della patologia cardiaca e non vi era storia familiare di morte improvvisa o di patologie cardiovascolari significative. In 9 (64,2%) casi l'improvviso

decesso si è verificato durante attività sportiva non agonistica, mentre nei rimanenti casi rispettivamente dopo stress emozionale (3 casi, 21,4%) e durante sonno (2 casi, 14,2%).

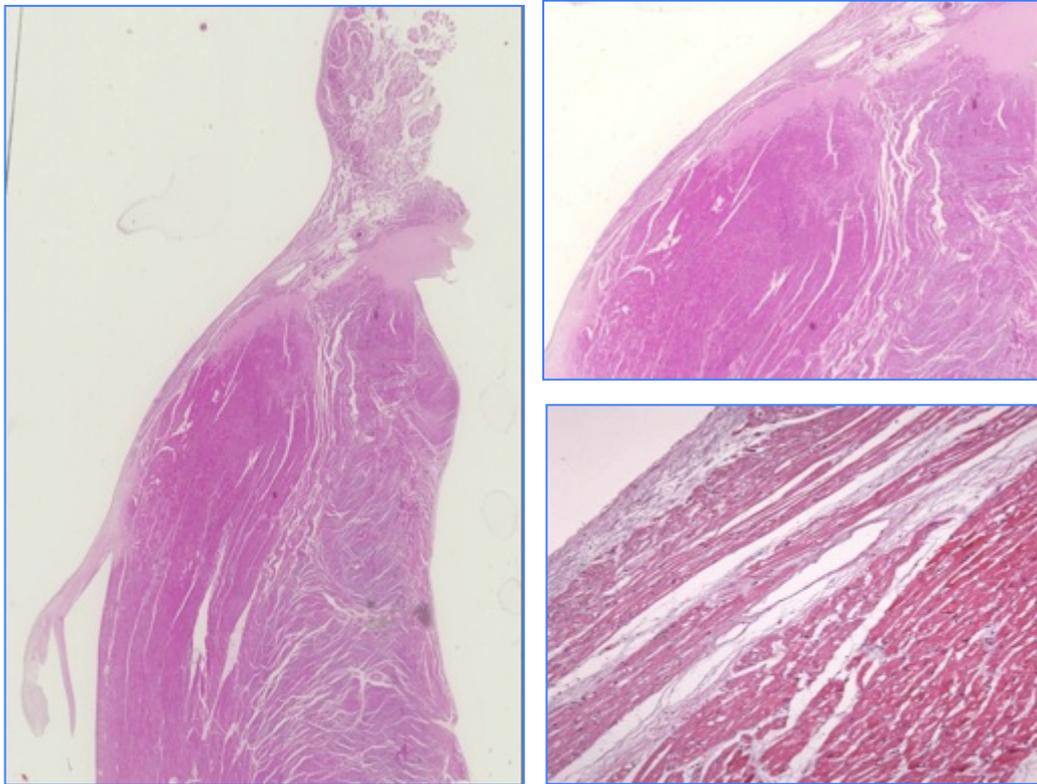
Le anomalie della conduzione atrio-ventricolare erano rappresentate da: fibre di Mahaim “superiori”, 4 (25%) casi; fibre di Mahaim “medie”, 4 (25%) casi; fibre di Kent settali con malattia di Ebstein microscopica, 3 (18,7%) casi; fibre di Kent settali senza malattia di Ebstein microscopica, 2 (12,5%) casi; fasci di Kent laterali, 1 (6,2%) caso.

In 5 casi la presenza di vie anomale atrio-ventricolari si osservava associata a prolasso della valvola mitrale con degenerazione mixoide del corpo fibroso centrale. Quest’ultima anomalia determinava la “lassità” del corpo fibroso centrale con formazione di connessioni dirette tra miocardio di lavoro atriale e ventricolare (2 casi) e tra tessuto di conduzione AV e miocardio di lavoro ventricolare (3 casi).

In fine sono stati osservati in 3 casi, che presentavano fibre di Kent settali associate a micro-Ebstein. Quest’ultima anomalia era responsabile del “gap” anatomico della congiunzione fibrosa degli anelli atrio-ventricolari e quindi del contatto tra miocardio ordinario atriale e ventricolare.

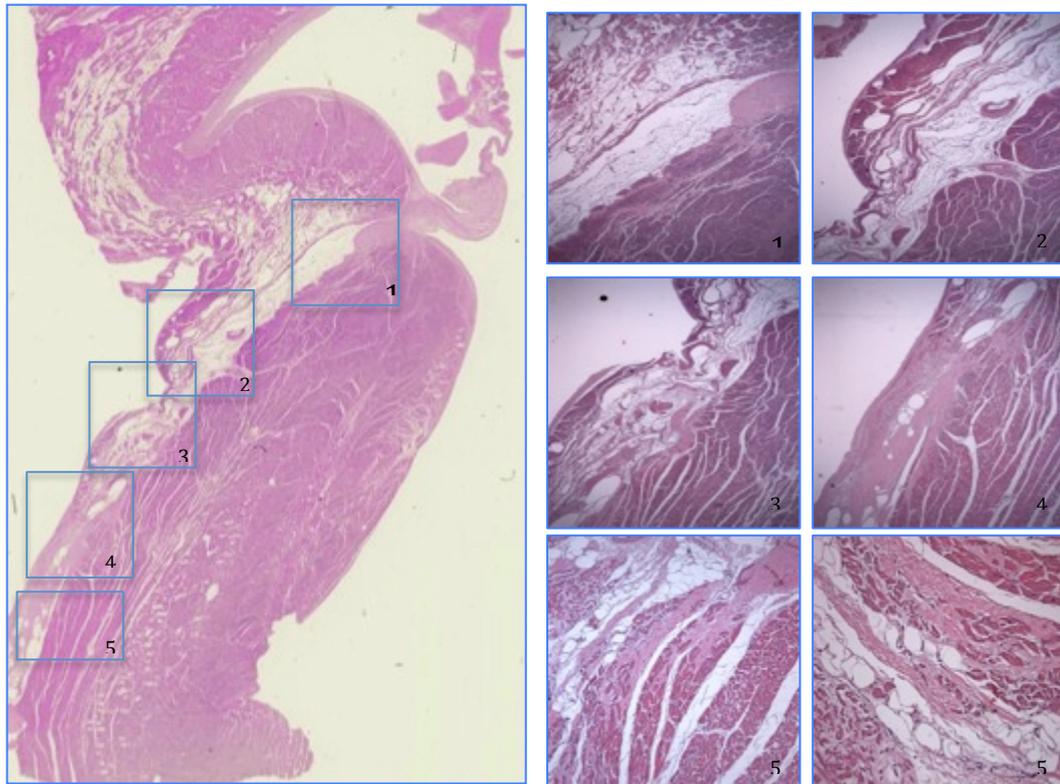
CASI EMBLEMATICI

Caso 1



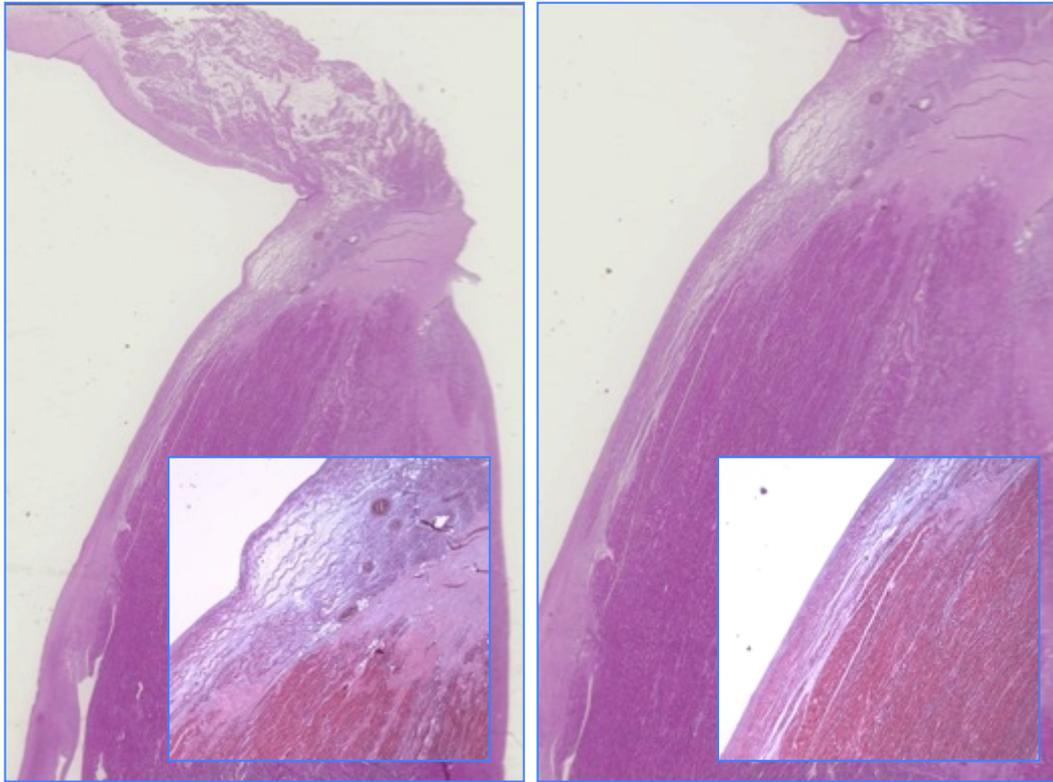
Malattia di Ebstein con associate fibre di Kent settali: inserzione bassa del lembo settale della valvola tricuspide con focale agenesia del corpo fibroso centrale e connessione diretta mediante miocardio ordinario tra il setto interatriale e il setto interventricolare (fibre di Kent settali).

Caso 2



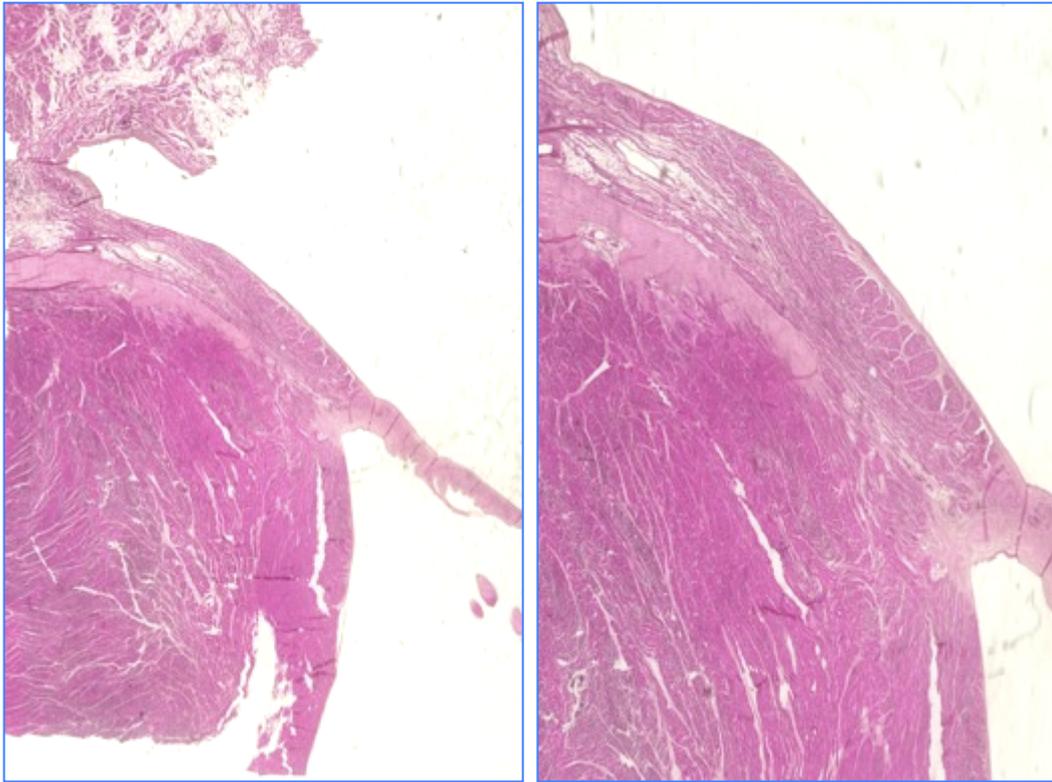
Malattia di Ebstein con associate fibre di Kent settali: inserzione bassa del lembo settale della valvola tricuspide con focale agenesia del corpo fibroso centrale e connessione diretta mediante miocardio ordinario tra il setto interventricolare (fibre di Kent settali).

Caso 3



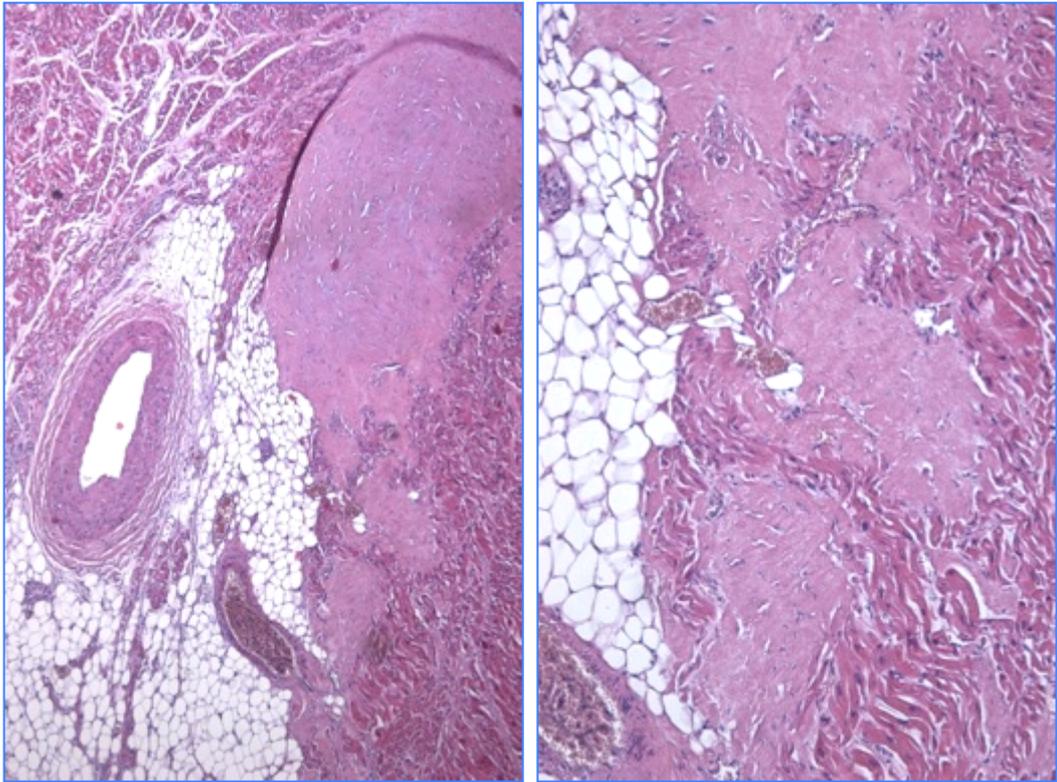
Fasci di Kent e Micro-Ebstein: Nodo AV e discontinuità del corpo fibroso; il tessuto di conduzione atrioventricolare mostra un nodo AV integro con discontinuità del corpo fibroso centrale per dislocazione del lembo settale della valvola tricuspide. Tale discontinuità ha determinato un contatto diretto tra miocardio ordinario atriale e ventricolare (fibre di Kent settale).

Caso 4



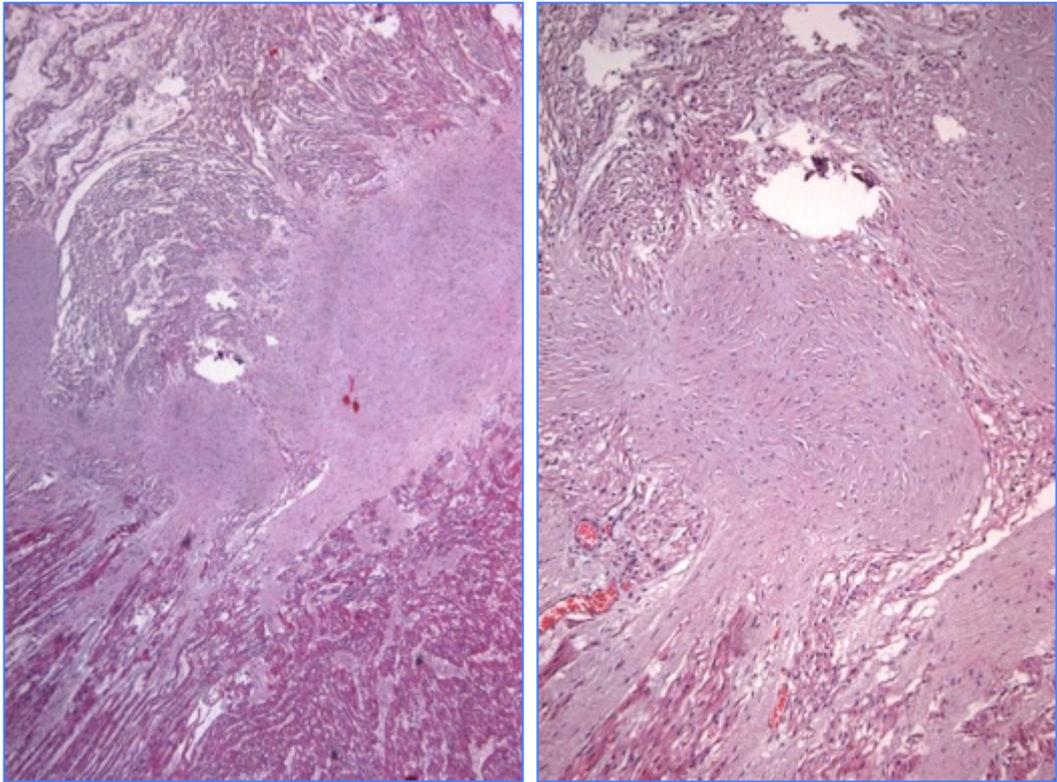
Fascicoli di Kent semplici: connessione diretta del miocardio ordinario settale atriale con il miocardio ordinario settale ventricolare.

Caso 5



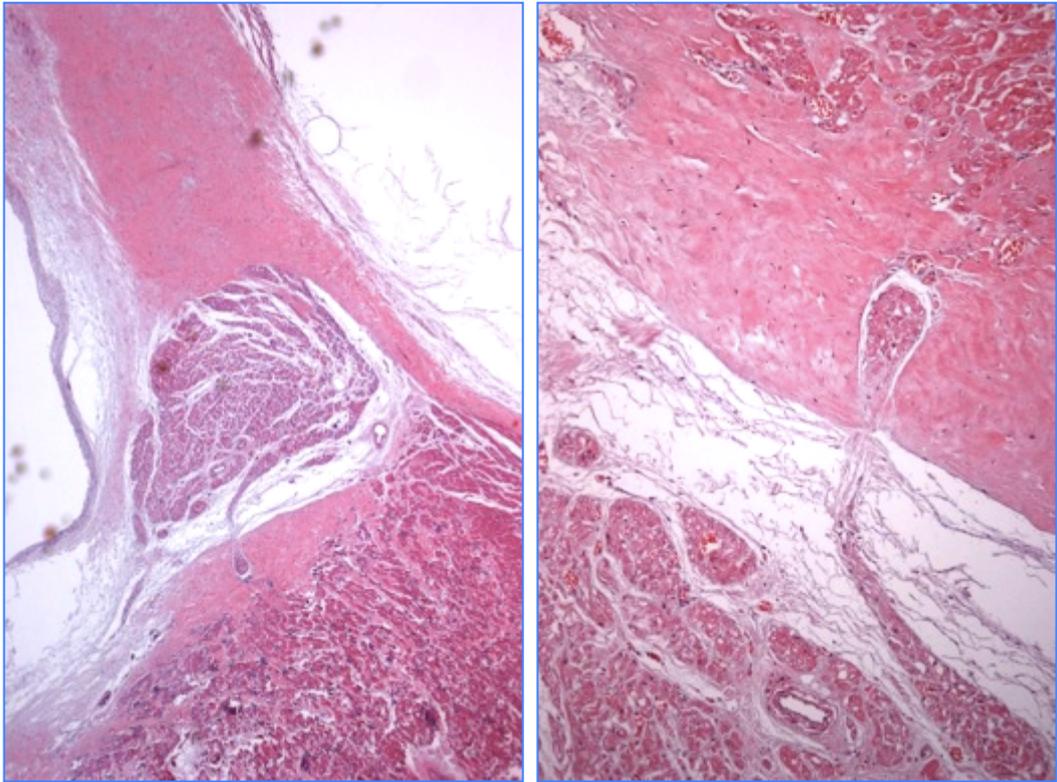
Fibre di Mahaim alte: l'arteria del NAV e fibre di miocardio ordinario che direttamente collegano il miocardio atriale con il setto ventricolare.

Caso 6



Fibre di Mahaim medie: connessione atrioventricolare anomala tra il fascio perforante di His e il miocardio ordinario settale.

Caso 7



Fibre di Mahaim medie: il fascio del miocardio ordinario che collega in fascio penetrante con miocardio settale.

7.4 Discussione

L'algoritmo diagnostico post-mortem della Morte improvvisa (MI) comprende numerosi e obbligatori "steps" clinico-patologici, laboratoristici e circostanziali, attraverso i quali è possibile discriminare rispettivamente le "morti violente" dalle "morti naturali" (la vera MI è quella "naturale"), le morti cardiovascolari (SCD) da quelle extracardiovascolari.

Nell'ambito della morte improvvisa cardiovascolare (SCD) la conoscenza del substrato morfologico responsabile dell'evento aritmico o meccanico implica un'analisi morfologica attenta dei grossi vasi e del cuore. In quest'ultimo vanno studiati: l'albero coronarico (origine, decorso e canalizzazione), il miocardio ordinario, le strutture valvolari ed il tessuto di conduzione.

Nella casistica riportata, l'assenza di segni di violenza, di malattie cardiache differenti o di patologie extra-cardiovascolari permette di attribuire alle anomalie della conduzione atrio-ventricolare valore di un substrato anatomopatologico "certo" della morte improvvisa cardiaca aritmica, pur in mancanza di un supporto elettrocardiografico pre-mortem suggestivo di pre-eccitazione ventricolare.

I risultati riportati dimostrano come le anomalie della conduzione atrio-ventricolare c.d. "minori" (connessioni Mahaim superiori e medie) in quanto vettori di una via elettrica con conduzione "decrementale" possono scatenare, analogamente ai fasci di Kent (vettori di una via elettrica con conduzione non decrementale), una pre-eccitazione letale.

L'osservazione nella nostra casistica di anomale connessioni AV nei soggetti con prolasso idiopatico della valvola mitrale deve suggerire l'importanza dello studio del tessuto di conduzione in questi pazienti alla ricerca dei substrati aritmici letali che potrebbero essere indovati non solo nel miocardio di lavoro (muscoli papillari etc.) ma anche nel miocardio specifico.

La frequente presenza nei casi riportati di micro-Ebstein associata a fibre di Kent, suggerisce in fine la necessità di analizzare attentamente mediante eco bidimensionale la giunzione atrio-ventricolare (attaccatura settale delle valvole AV) nei soggetti con stigmate elettrocardiografiche di pre-eccitazione ventricolare.

Bibliografia:

1. Thiene G. Evolving role of cardiovascular pathology in clinical and surgical decision making. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005; 129: 966-9.
2. Torkamani A, Muse ED, Spencer EG et al. Molecular Autopsy for Sudden Unexpected Death. *JAMA* 2016; 316(14): 1492-1494.
3. Carturan E, Basso C, Thiene G. Autopsia molecolare nella morte improvvisa. *G Ital Cardiol* 2007; 8(12): 752-759.
4. Goldstein S. The necessity of a uniform definition of sudden coronary death: witnessed death within 1 hour of the onset of acute symptoms. *Am Heart J* 1982; 103: 156-9.
5. Tester DJ, Ackerman MJ: The role of molecular autopsy in unexplained sudden cardiac death. *Curr Opin Cardiol* 2006; 21:166.
6. Carturan E, Tester DJ, Brost BC, Basso C, Thiene G, Ackerman MJ. Postmortem Genetic Testing for Conventional Autopsy-Negative Sudden Unexplained Death: An Evaluation of Different DNA Extraction Protocols and the Feasibility of Matational Analysis From Archival Paraffin-Embedded Heart Tissue. *Am J Clin Pathol.* 2008; 129(3): 391-391.
7. Ackerman MJ. State of Pastmortem Genetic Testing Know as the Cardiac Channel Molecular Autopsy in the Forensic Evaluation of Unexplained Sudden Cardiac Death in the Young. *PACE* 2009; 32:S86-S89.
8. Eckart RE, Shry EA, Burke AP, McNear JA, Appel DA, Castillo-Rojas LM, Avedissian L, Pearse LA, Potter RN, Tremaine L, Gentlesk PJ, Huffer L, Reich SS, Stevenson WG. Sudden Death in Young Adults. An Autopsy-Based Series of a Population Undergoing Active Surveillance. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58: 1254-61.
9. Corrado D, Basso C, Schiavon M, Tiene G. Screening for hypertrophic cardiomyopathy in young athletes. *N Engl J Med* 1998; 339: 364-9.
10. Corrado D, Basso C, Tiene G. Sudden cardiac death in young people with apparently normal heart. *Cardiovasc Res* 2001; 50:399-408.
11. Basso C, Calabrese F, Carrado D, Thiene G. Postmortem diagnosis in sudden cardiac death victims: macroscopic, microscopic and molecular findings. *Cardiovasc Res* 2001; 50: 290-300.

12. Thiene G, Basso C, Corrado D. Cardiovascular causes of sudden death. In: Silver MD, Gotlied AI, Achoen FJ, eds. Cardiovascular pathology. 3rd ed. Philadelphia, PA: Churchill Livingstone, 2001: 326-74.
13. Corrado D, Basso C, Thiene G. Sudden cardiac death in young people with apparently normal heart. *Cardiovasc Res* 2001; 50: 399-408.
14. Cohle SD, Suarez-Mier MP, Aguilera B. Sudden death resulting from lesions of the cardiac conduction system. *Am J Forensic Med Pathol* 2002; 23:83.
15. Pasotti M, Klersy C, Pilotto A, et al: Long-term outcome and risk stratification in dilated cardiomyopathies. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52:1250.
16. Brinlmann B. Harmonization of medico-legal autopsy rules. Committee of Ministers. Council of Europe. *Int J Legal Med* 1999; 113:1-14.
17. Postma AV, Christoffels VM, Moorman FM. Developmental Aspects of the Electrophysiology of the Heart: Function Follows Form. In: Gussak I, Antzelevitch C. *Electrical Diseases of the Heart, vol. 1: Basic Foundations and Primary Electrical Diseases; Second Edition*. Springer London 2013.
18. Christoffels VM, Moorman AFM. Development of the Cardiac Conduction System. Why Are Some Regions of the Heart More Arrhythmogenic Than Others? *Circ Arrhythmia Electrophysiol.* 2009; 2:195-207.
19. Milanesi R, Bucchi A, Baruscotti M. The genetic basis for inherited forms of sinoatrial dysfunction and atrioventricular node dysfunction. *J Interv Card Electrophysiol* 2015; 43: 121-134.
20. Basso C, Ho SY, Thiene G. Anatomic and Histopathological Characteristics of the Conductive Tissues of the Heart. In: Gussak I, Antzelevitch C. *Electrical Diseases of the Heart, vol. 1: Basic Foundations and Primary Electrical Diseases; Second Edition*. Springer London 2013.
21. Keith A, Flack M. The form and nature of the muscular connections between the primary divisions of the vertebrate heart. *J Anat Physiol* 1907; 41:172-189.

22. Koch W. Der Funktionelle Bau des Menschlichen Herzens. Berlin, Urban und Schwarzenburg, 1922: 92.
23. Lev M, Bharati S. Lesions of the conduction system and their functional significance. *Pathol Annu* 1974; 9: 157-160.
24. Hudson REB. The human pacemaker and its pathology. *Br Heart J* 1960; 22: 153-156.
25. Anderson KR, Ho SY, Anderson RH. Location and vascular supply of sinus node in human heart. *Br Heart J* 1979; 41:28-32.
26. Sanchez-Quintana D, Carbera C, Farre J, et al. Sinus node revisited in the era of electroanatomical mapping and catheter ablation. *Heart* 2005;91:189-194.
27. James TN. The internodal pathways of the human heart. *Prog Cardiovasc Dis* 2001; 43:495-535.
28. Li J, Greener ID, Inada S, et al. Computer three dimensional reconstruction of the atrioventricular node. *Circ Res* 2008;102: 975.
29. Tawara S. Das Reizleitungssystem des Säugetierherzens. Jena: Gustav Fischer, 1906.
30. Sanchez-Quintana D, Ho SY, Carbera JA, et al. Topographic anatomy of the inferior pyramidal space: Relevance to radiofrequency ablation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2001; 12:210-217.
31. Canale ED, Campbell GR, Smolich JJ, et al. *Cardiac Muscle*. Berlin: Springer-Verlag, 1986;318.
32. Olgin J, Zipes DP. Aritmie specifiche: diagnosi e trattamento. In: *Malattie del cuore di Braunwald. Trattato di medicina cardiovascolare*; 2012, Elsevier.
33. Wood FC, Wolferth CC, Geckeler GD. Histologic demonstration of accessory muscular connections between auricle and ventricle in a case of short P-R interval and prolonged QRS complex. *Am Heart J* 1943; 25: 454-462.
34. Fox DJ, Klein GJ, Skanes AC, et al. How to identify the location of an accessory pathway by the 12-lead ECG. *Heart Rhythm* 2008; 5:1763.

35. Anderson RH, Becker AE, Brechenmacher C, Davies MJ, Rossi L. Ventricular pre-excitation. A proposed nomenclature for its substrates. *Eur J Cardiol* 1975; 3: 27.
36. Rossi L, Thiene G. *Arrhythmologic Pathology of Sudden Cardiac Death*. Casa Editrice Ambrosiana, Milano 1983.
37. Guiraudon CM, Guiraudon GM, Klein GJ. Histologic evidence for an accessory atrioventricular pathway with AV-node-like morphology. *Circulation* 1988; 78:40.
38. Basso C, Corrado D, Rossi L, Thiene G. Ventricular Preexcitation in Children and Young Adults. Atrial Myocarditis as a Possible Trigger of Sudden Death. *Circulation* 2001; 103:269-275.
39. Chugh SS, Kelly KL, Titus JL. Sudden Cardiac Death With Apparently Normal Heart. *Circulation*. 2000; 102:649-654.
40. Sternick EB. Mahaim Fibre Tachycardia: Recognition and Management. *IPEJ* 2003; 3(2): 47-59.
41. Lev M, Gibson S, Miller RA. Ebstein's disease with Wolff-Parkinson-White syndrome. *Am Heart J* 1955; 49:724.
42. Gallagher JJ, Smith WM, Kassel JH, Benson DWJ, Sterba R, Grant AO. Role of Mahaim fibers in cardiac arrhythmias in man. *Circulation* 1981; 64:176-189.
43. Bharati S. Pathology of the conduction system. In: Silver MD, Gotlieb AI, Schoen FJ *Cardiovascular Pathology*, 3rd ed. Philadelphia, PA: Churchill Livingstone, 2001: 607-628.
44. Ho SY, Anderson RH. How constant anatomically is the tendon of Todaro as a marker of the triangle of Koch? *J Cardiovasc Electrophysiol* 200; 11: 83-89.
45. Ascenzi A, Mottura G. *Anatomia Patologica*. Vol. 1. 5° ed. Torino UTET 1997.
46. Bonow RO, Mann DL, Zipes DP, Libby P. *Malattie del Cuore. Trattato di medicina Cardiovascolare di Braunwald*. 9° ed. Milano ELSEVIER 2012.
47. Standring S. *Anatomia del Gray*. Vol. 2. 40° ed. Milano ELSEVIER 2009.

48. Thiene G, Corrado D, Basso C. Sudden Cardiac Death in the Young and Athletes. Text Atlas of pathology and Clinical Correlates. Milan Springer-Verlag 2016.
49. Giusti G. Trattato di Medicina Legale e Scienze Affini. Vol. 3. Patologia Forense. 2° ed. Milano CEDAM 2009.