

TECNICHE DIAGNOSTICHE**IMAGING CARDIACO
E CORONARICO****MARCO MAGNONI, DANIELE ANDREINI****Introduzione**

L'introduzione dell'imaging anatomico non invasivo delle arterie coronarie nella pratica clinica ha rivoluzionato il paradigma della valutazione dei pazienti con malattia coronarica (CAD) che, per anni, si è basata su studi funzionali, condotti mediante stress fisico o farmacologico, oppure su metodiche invasive per la valutazione anatomica. La tomografia computerizzata (TC) attraverso le due applicazioni cardiache, il calcio coronarico (CAC) e lo studio angiografico coronarico (CCTA), è attualmente l'unica metodica diagnostica non invasiva, largamente validata da evidenze sperimentali e da studi clinici e inserita, con vari livelli di evidenza, nelle principali linee guida internazionali riguardanti diversi contesti clinici. Le applicazioni cardiache della TC sono state inizialmente introdotte nella pratica clinica per la valutazione dei pazienti con dolore toracico, a probabilità intermedia o con test funzionali non diagnostici, grazie all'elevato valore predittivo negativo ovvero alla capacità di esclusione di CAD.

Le principali linee guida internazionali riguardanti la gestione della malattia coronarica stabile al fine di ottenere un beneficio sintomatologico e prognostico, oltre alla gestione dei fattori di rischio, si

sono sempre concentrate sull'identificazione dell'ischemia miocardica. Tuttavia, nei pazienti con sospetta o nota cardiopatia ischemica, le strategie di stratificazione del rischio basate sulla ricerca ischemia inducibile si limitano all'identificazione della CAD ostruttiva, escludendo la possibilità di caratterizzare l'ampio aspetto di malattia aterosclerotica non ostruttiva (stenosi inferiori al 50%) e identificare soggetti con coronarie prive di aterosclerosi e pertanto con prognosi molto favorevole.

La progressiva crescita dell'evidenza che le complicanze acute del processo aterosclerotico si verificano frequentemente nel contesto di placche non ostruttive ha contestualmente rafforzato la necessità di introdurre tecniche diagnostiche non invasive in grado di fornire informazioni riguardanti la presenza di CAD anche in fase subclinica al fine di incrementare l'accuratezza della stratificazione del rischio di eventi.

In questo contesto, la TC rappresenta attualmente la principale tecnica di imaging anatomico non invasivo delle arterie coronarie e l'evoluzione del suo ruolo clinico è supportata da una vasta letteratura riguardante le capacità diagnostiche e il valore prognostico addizionale nell'identificare i pazienti a rischio di futuri eventi cardiovascolari.

L'imaging delle arterie coronarie me-

dante TC consente una rapida e affidabile valutazione della presenza, dell'estensione e della severità della CAD. A differenza della angiografia coronarica invasiva che si limita a una valutazione luminografica dell'albero coronarico, la TC consente visualizzare la parete vascolare e le caratteristiche morfologiche della placca aterosclerotica (1).

Calcium score

La valutazione del calcio coronarico (CAC) è cronologicamente il primo approccio con TC alla valutazione non invasiva dell'aterosclerosi coronarica.

Il calcio coronarico è un costituente delle placche aterosclerotiche, non frequente nelle lesioni iniziali, che compaiono nel secondo o terzo decennio di vita, è quindi più comune nelle lesioni avanzate e nei soggetti più anziani.

La valutazione del CAC fornisce informazioni riguardanti la presenza e l'estensione del processo ateromasico senza l'uso di mezzo di contrasto e, per questo motivo, non consente la valutazione del grado di riduzione del lume coronarico prodotto dalla placca aterosclerotica.

Il rilevamento e la quantificazione del CAC possono essere eseguiti utilizzando TC a fascio di elettroni o la TC multistrato. L'esame viene in genere eseguito con scansioni della volumetria del cuore con spessore da 2,5 a 3 mm e utilizzando una modalità di scansione prospettica sincronizzata al tracciato ECG. L'esposizione alle radiazioni per uno studio è in media inferiore a 1,5 mSv. Nello studio MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis) l'esposizione mediana alle radiazioni con CAC era di soli 0,95 mSv e l'adozione di algoritmi più recenti che utilizzano la ricostruzione interattiva consente di ridurre la dose media a 0,37 mSv.

Nell'immagine TC, il calcio coronarico è comunemente definito come una lesione con densità >13 Unità Hounsfield (HU) estesa a più di tre pixel. La quantificazione del CAC viene eseguita secondo il punteggio Agatston moltiplicando l'area CAC totale in mm² per un fattore di densità compreso tra 1 e 4 (1 lesione con densità 130-199HU; 2 densità di 200-299HU; 3 per lesioni con una densità di 300-399HU; 4 per densità ≥400 HU) (Figura 1).

Il punteggio Agatston a livello coronarico si è dimostrato correlare con l'estensione dell'aterosclerosi in studi autoptici e associato con alta sensibilità e specificità alla presenza, per-paziente, di una stenosi >70% all'angiografia coronarica. Tuttavia, la relazione tra CAC e grado di stenosi della placca nello stesso segmento coronarico non è lineare e il CAC non è in grado di identificare le caratteristiche istologiche associate alla vulnerabilità della placca. Inoltre, la presenza e l'estensione della placca coronarica fibrolipidica, a bassa attenuazione, potrebbero essere sottovalutate e nonostante un punteggio Agatston uguale a 0 abbia un valore predittivo nega-

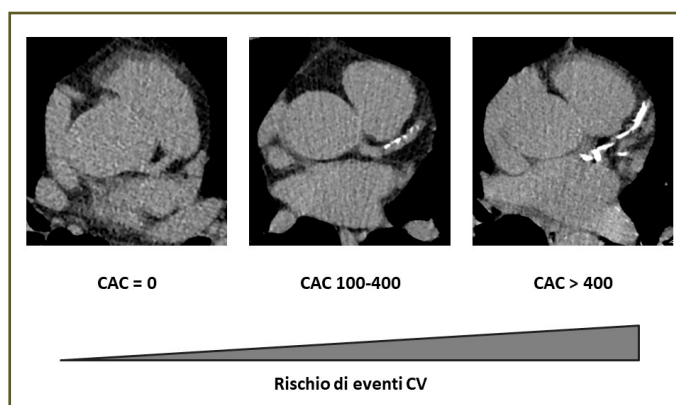


Figura 1 - Esempi di scansioni cardiache con diversa quantità di CAC, da assente a coinvolgimento severo (CAC=0, CAC 100-400 e CAC>400, rispettivamente), a cui si associa ad un diretto aumento di incidenza di eventi cardiaci (morte cardiaca o infarto miocardico non fatale).

tivo vicino al 100% nell'escludere la presenza di stenosi significative, esiste la possibilità che anche in pazienti con CAC=0 sia possibile osservare la presenza di placche coronariche non calcifiche significative.

I dati forniti da studi prospettici hanno dimostrato un significativo il valore predittivo del CAC per gli eventi ischemici indipendentemente dai fattori di rischio tradizionali. Inoltre, il CAC è stato associato a un significativo valore prognostico aggiunto rispetto ai punteggi di rischio basati sull'integrazione dei fattori di rischio (es. Framingham Risk Score, SCORE), oltre che ai singoli fattori di rischio.

Nonostante le evidenze a sostegno del potenziale ruolo del CAC nelle strategie

di prevenzione primaria della malattia coronarica negli individui asintomatici a rischio intermedio, l'applicazione diffusa nella pratica clinica è ancora limitata (2).

Angiografia tomografica computerizzata coronarica

L'imaging diretto con CCTA consente di definire il decorso delle arterie coronarie, di rilevare la presenza del processo aterosclerotico a carico della parete vascolare (*Figura 2*), ottenere una stima della relativa riduzione del lume a livello del sito di placca e fornire informazioni sulla composizione della placca, rilevando le caratteristiche potenzialmente associate alla vulnerabilità della placca. Complessivamente, queste caratteristiche consentono alla CCTA di ottenere, oltre ad un'accurata definizione diagnostica, anche una potenziale stratificazione prognostica per futuri eventi coronarici nel singolo individuo.

Tuttavia, i vantaggi diagnostici e prognostici della CCTA devono essere bilanciati con l'esposizione alle radiazioni ionizzanti, le complicanze legate alla somministrazione di mezzo di contrasto iodato e con il potenziale aumento dei costi anche dovuti ad ulteriori esami e procedure invasive inutili qualora la CCTA non sia inserita in un percorso diagnostico razionale e standardizzato.

Anche a fronte di queste limitazioni, allo stato attuale, a differenza del CAC, mancano robuste evidenze che consentano di formulare raccomandazioni condivise per l'uso della CCTA nei soggetti asintomatici come strumento di valutazione in prevenzione primaria.

Diversamente, le crescenti evidenze in letteratura a supporto del valore diagnostico e prognostico della CCTA nei pazienti con dolore toracico hanno portato a includere, già nelle linee guida della Società

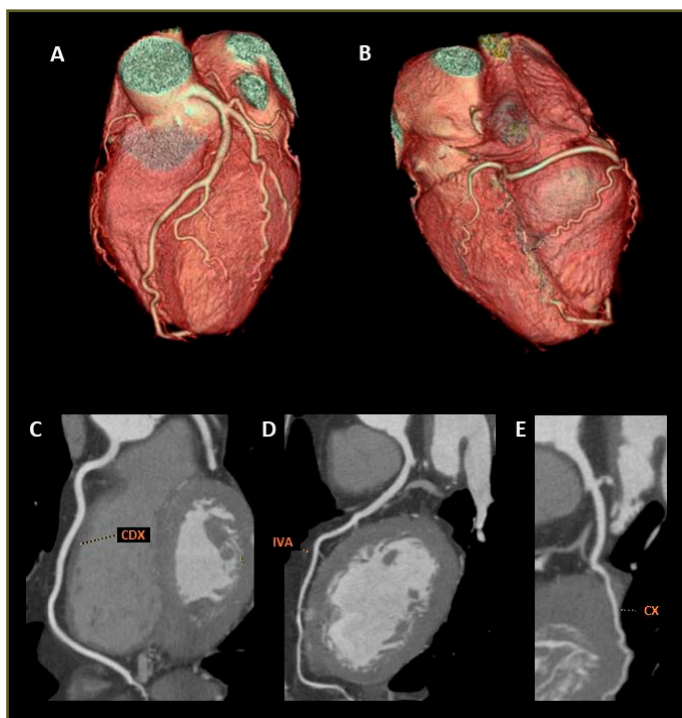


Figura 2 - Immagini CCTA in soggetto senza aterosclerosi coronarica. Ricostruzione tridimensionale del volume cardiaco con definizione dell'anatomia e del decorso delle principali arterie coronarie epicardiche lungo la superficie anteriore (A) e inferiore (B) del cuore. Ricostruzioni multiplanari (MPR) della coronaria destra (CDX; C) dell'arteria discendente anteriore (IVA; D) e dell'arteria circonflessa (CX; E).

Europea di Cardiologia (ESC) del 2013, la CCTA come possibile alternativa alle tecniche di imaging da stress nella valutazione dei pazienti con dolore toracico e CAD stabile fino all'attuale condivisione che lo scenario più appropriato per l'uso della CCTA sia la valutazione di prima linea dei pazienti con probabilità di CAD da bassa a intermedia in presenza tecnologie adeguate e di elevate competenze locali (3).

L'adozione della CCTA in questi contesti comporta diversi benefici clinici pratici. Lo studio PROMISE ha dimostrato che l'uso della CCTA è in grado di ridurre drasticamente il numero di angiografie coronariche invasive non necessarie (27,9% dei pazienti che avevano eseguito CCTA come test iniziale rispetto al 52,5% nel gruppo di pazienti con test funzionali), mentre lo studio SCOT-HEART ha osservato come l'aggiunta di CCTA alla gestione clinica standard consenta di definire la diagnosi di angina dovuta a CAD in modo più corretto e, di conseguenza, consentendo l'adozione precoce di appropriati regimi di trattamento portando un conseguente beneficio prognostico con una riduzione del 38% di infarto miocardico fatale e non fatale nei pazienti sottoposti a CCTA rispetto allo standard di cura (4).

Sulla base di queste evidenze, l'aggiornamento del 2016 delle linee guida NICE del Regno Unito sulla gestione dei pazienti con dolore toracico di nuova insorgenza, ha proposto la CCTA come strumento diagnostico di prima linea per i soggetti in cui la diagnosi di angina stabile non possa essere esclusa in seguito alla sola valutazione clinica (5). Sulla stessa linea, le ultime edizioni delle linee guida ESC sulla gestione dei pazienti con dolore toracico stabile e acuto (3, 6) pongono l'esecuzione della CCTA come raccomandazione di Classe I. In particolare, nei pazienti con dolore toracico stabile, la CCTA viene con-

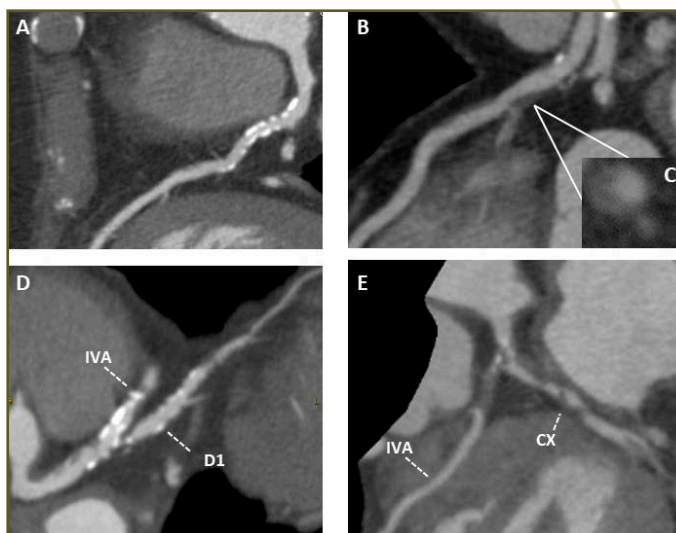


Figura 3 - Esempi di quadri angiografici rilevabili con CCTA. A: CAD non ostruttiva calcifica a livello dell'IVA prossimale e non calcifica eccentrica a livello del segmento medio. B: CAD non ostruttiva (<50%) dell'IVA prossimale con caratteristiche ad alto rischio (LAP e rimodellamento positivo). C: sezione trasversale della placca con evidenza rimodellamento positivo. D: CAD ostruttiva mista con stenosi >70% dell'IVA prossimale e dell'ostio del ramo diagonale. E: occlusione/subocclusione del tratto prossimale dell'IVA con CAD ostruttiva non calcifica del tronco comune e dell'arteria circonflessa (CX).

siderata come il metodo preferibile rispetto all'eco-stress, alla risonanza magnetica da stress o all'imaging nucleare quando "si desiderano informazioni sull'aterosclerosi", sottolineando l'utilità del CCTA per caratterizzare e quantificare il carico aterosclerotico indipendentemente dal grado di stenosi.

Punteggi di rischio

Analogamente al sistema di punteggio elaborato per lo studio CAC, lo sviluppo sistemi di punteggi basati sulla valutazione complessiva dell'aterosclerosi coronarica con CCTA è stato oggetto di numerose ricerche. Il Segment Involvement Score (SIS) e il Segment Stenosis Score (SSS), punteggi che tengono conto della presenza ed estensione della CAD e del grado

di stenosi, consentono un'accurata stratificazione prognostica (1). Un punteggio di recente sviluppo, il punteggio Leaman adattato alla TC (CT-LeSc), che include le informazioni sulla localizzazione, la composizione e il grado di stenosi della placca ha dimostrato di essere un marcatore indipendente di rischio di eventi cardiaci maggiori a lungo termine. In particolare, i pazienti con CAD non ostruttiva con CT-LeSc superiore a 5 hanno un rischio di eventi cardiovascolari simile ai pazienti con CAD ostruttiva ma con CT-LeSc inferiore a 5 (7).

L'analisi di un gruppo selezionato di pazienti con CAD non ostruttiva sottoposti a CCTA inclusi nella popolazione del registro CONFIRM (8), ha confermato l'associazione tra valori più elevati di CT-LeSc e maggiore rischio di eventi cardiovascolari, anche in assenza di stenosi coronarica significativa. Nello specifico, il tasso di sopravvivenza libera da sindromi coronariche acute era del 98% sia nei pazienti senza CAD che in quelli con CAD non ostruttivo e CT-LeSc ≤ 5 , rispetto al 95% osservato nei pazienti con CAD non ostruttivo e un CT-LeSc >5 durante 5 anni di follow-up.

Questi dati sottolineano il potenziale interesse clinico della caratterizzazione del carico aterosclerotico complessivo oltre che alla sola valutazione della stenosi per migliorare l'identificazione dei pazienti a maggior rischio di futuri eventi cardiovascolari.

Analisi avanzata della placca

Negli anni più recenti, il progressivo miglioramento della qualità delle immagini ha consentito che l'interesse per la TC cardiaca si sia trasferito dall'identificazione della stenosi della placca verso una valutazione complessiva delle caratteristiche morfologiche della placca aterosclerotica.

L'analisi morfologica avanzata della placca con la CCTA non necessita di ulteriori acquisizioni di immagini, dose di radiazioni e somministrazione media di contrasto. Le immagini utilizzate per l'analisi della placca sono le stesse utilizzate per la valutazione della stenosi, anche se il processo di post-elaborazione è diverso e necessita di una buona qualità dell'immagine. L'analisi delle caratteristiche della placca coronarica con CCTA può comprendere una valutazione qualitativa/semiquantitativa per singola lesione e una quantificazione, per paziente, del volume complessivo di aterosclerosi. Le caratteristiche qualitative/semiquantitative della placca che vengono considerate ad alto rischio possono essere rilevate isolate o in associazione e vengono definite come segue:

- indice di rimodellamento (RI): rapporto tra l'area della placca di lesione e l'area del lume di riferimento;
- placca a bassa attenuazione (LAP): placca con presenza di qualsiasi voxel <30 HU al suo interno;
- Carico della placca (PB) può essere derivato con la seguente formula: [area placca di lesione - zona di lesione lumen] / area placca di lesione);
- Napkin-ring sign (NRS): presenza di un sottile bordo iperintenso (HU non superiore a 130) lungo il contorno esterno del vaso e che circonda una placca fibrolipica;
- calcificazioni "spotty" (SC): calcificazioni ≤ 3 mm di lunghezza e che occupano un arco \leq di 90 gradi quando vengono visualizzate in asse corto.

Queste variabili hanno dimostrato una buona correlazione con le immagini di ecografica intravascolare, il riscontro CCTA di immagini di rimodellamento positivo e il NRS è stato associato alla presenza di fibroateroma a cappuccio sottile, considerato la più comune morfologia della placca asso-

ciata alla rottura della placca con trombosi sovrapposta (9).

In seguito alle prime evidenze emerse da studi retrospettivi che avevano dimostrato una maggiore prevalenza delle caratteristiche di placca ad alto rischio nei pazienti con ACS, successivi studi prospettici hanno confermato che la presenza di placche con le caratteristiche riportate può identificare pazienti a maggior rischio di sviluppare ACS anche in assenza di stenosi significative, stimando un rischio del 3,8% all'anno nei pazienti con stenosi coronarica <70% ma con caratteristiche ad alto rischio (LAP e rimodellamento positivo) (10).

Recentemente, Andreini et al. hanno dimostrato il ruolo prognostico delle caratteristiche della placca ad alto rischio (LAP, rimodellamento positivo e NRS) nell'identificazione di un gruppo di pazienti caratterizzati da un maggiore rischio di futuri eventi cardiovascolari maggiori, anche considerando pazienti con CAD non ostruttiva (14).

In questo contesto, anche la quantificazione del volume della placca del paziente, sia in termini di volume totale che volume della componente non calcifica, è stato osservato essere in grado di fornire informazioni prognostiche incrementalmente rispetto alla valutazione tradizionale della CCTA (15).

Bibliografia

- Conte E, Mushtaq S, Andreini D. CCTA in patients symptomatic for stable chest pain. In: Andreini D. Cardiac CT: from the technical bases to the clinical practice Minerva Ed. 2018; 57-68.
- Moroni F, Magnoni M. Calcium scoring and CCTA as screening in asymptomatic patients. In: Andreini D. Cardiac CT: from the technical bases to the clinical practice Minerva Ed. 2018; 49-56.
- Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2020; 41: 407-477.
- Newby DE, Adamson PD, Berry C, Boon NA, et al. Coronary CT Angiography and 5-Year Risk of Myocardial Infarction. *N Engl J Med*. 2018; 379: 924-933.
- NICE. Chest pain of recent onset: assessment and diagnosis. London, UK: NICE. 2017.
- Collet JP, Thiele H, Barbato E, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2020; ehaa575.
- Mushtaq S, De Araujo Goncalves P, Garcia-Garcia HM, et al. Long-term prognostic effect of coronary atherosclerotic burden: validation of the computed tomography-Leaman score. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2015; 8: e002332.
- Andreini D, Pontone G, Mushtaq S, et al. Long-term prognostic impact of CT-Leaman score in patients with non-obstructive CAD: Results from the Coronary CT Angiography Evaluation For Clinical Outcomes International Multicenter (CONFIRM) study. *Int J Cardiol*. 2017; 231: 18-25.
- Kreart ES, van Velzen JE, Boogers MJ, et al. Positive remodeling on coronary computed tomography as a marker for plaque vulnerability on virtual histology intravascular ultrasound. *Am J Cardiol*. 2011; 107: 1725-1729.
- Thomsen C, Abdulla J. Characteristics of high-risk coronary plaques identified by computed tomographic angiography and associated prognosis: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015; 15: 332-340.
- Conte E, Annoni A, Pontone G, et al. Evaluation of coronary plaque characteristics with coronary computed tomography angiography in patients with non-obstructive coronary artery disease: a long-term follow-up study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2017; 18: 1170-1178.
- Andreini D, Magnoni M, Conte E, et al. Coronary Plaque Features on CTA Can Identify Patients at Increased Risk of Cardiovascular Events. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2020; 13: 1704-1717.