

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

Corso di Laurea Magistrale in Medicina e Chirurgia

Dipartimento di Medicina;

Direttore: Prof. Roberto Vettor

U.O.S.D. Imaging Avanzato Clinico e Traslazionale;

Responsabile: Prof. Roberto Stramare

TESI DI LAUREA

**RUOLO DIAGNOSTICO DELLA CARDIO-CT NEL MONITORAGGIO
DELLA VASCULOPATIA CORONARICA DEL CUORE TRAPIANTATO**

RELATORE: Prof.ssa Raffaella Motta

CORRELATORE: Dott.ssa Valeria Pergola

Laureando: Francesco Scarpa

Anno accademico 2021/2022

SOMMARIO

1 RIASSUNTO	1
ABSTRACT	3
2 INTRODUZIONE	5
2.1 Trapianto cardiaco	5
2.2 CAV	6
2.2.1 Definizione.....	6
2.2.2 Patologia.....	8
2.2.3 Clinica	9
2.2.4 Classificazione della CAV	9
2.2.5 Monitoraggio della CAV.....	10
2.2.6 Prevenzione e trattamento della CAV.....	17
2.3 TC	17
2.3.1 TC e placche aterosclerotiche.....	19
2.3.2 Infiammazione del tessuto adiposo pericoronarico.....	21
2.3.3 TC e trapianti	23
2.3.4 Limitazioni della TC nei cardiotrapiantati.....	24
3 SCOPO DELLO STUDIO	25
4 MATERIALE E METODI	26
4.1 Popolazione di studio	26
4.2 TC	26
4.3 Valutazione pFAI	27
4.4 Coronarografia	28
5 ANALISI STATISTICA	30
6 RISULTATI	30
6.1 Correlazioni cliniche tra i pazienti che hanno eseguito Cardio-TC e Coronarografia	30
6.2 Confronto tra TC e coronarografia nel monitoraggio periodico della CAV	32
6.3 Correlazioni cliniche ed immunologiche dei pazienti con e senza CAV che hanno eseguito Cardio-TC	33
6.4 Indici di infiammazione	35
7 DISCUSSIONE	37
8 CONCLUSIONI	42
9 BIBLIOGRAFIA	43

Abbreviazioni e acronimi

CAC: calcio nelle arterie coronariche

CAV: cardiac allograft vasculopathy

CCS: Canadian Cardiovascular Society

DE: dose efficace

DSE. Ecostress con dobutamina

ESC: European Society of Cardiology

FEVS: frazione di eiezione del ventricolo sinistro

FFR: riserva di flusso frazionata

HFA: heart failure association

ISHLT: International Society for Heart and Lung Transplantation

IVUS: intravascular ultrasound

kVp: kilovoltage peak

NICE: istituto nazionale di eccellenza di salute e cura

NHS: servizio di salute nazionale inglese

OCT: tomografia a coerenza ottica

PDL: prodotto dose-lunghezza

pFAI: indice di infiammazione del tessuto adipose pericoronarico

PET: tomografia ad emissione di positroni

RM: risonanza magnetica

SGLVS: strain globale longitudinale del ventricolo sinistro

STE: ecografia speckel tracking

Sv: Sievert (unità di misura delle radiazioni)

TAPC: tessuto adiposo pericoronarico

TC: tomografia computerizzata

TDI: doppler tissutale

1 RIASSUNTO

Presupposti dello studio

Secondo le linee guida, tutti i pazienti che sono stati sottoposti a un trapianto cardiaco, devono essere monitorati periodicamente con tecniche diagnostiche invasive, in particolar modo con la coronarografia. Si è però osservato che in una buona parte di questi pazienti non viene identificato il rigetto, soprattutto nelle fasi iniziali del monitoraggio, e che questa metodica presenta diversi aspetti critici sia in termini clinici che economici. Per questi motivi si è voluto indagare se la TC possa essere una migliore alternativa non invasiva alla coronarografia per il monitoraggio dei pazienti cardiotrapiantati.

Obiettivi

Dimostrare la non inferiorità e l'eventuale vantaggio nell'utilizzo della Cardio-TC rispetto alla coronarografia nel monitoraggio della CAV nei pazienti cardiotrapiantati, tramite la valutazione dei costi, della dose di radiazioni, della quantità di mezzo di contrasto, dei tempi di ospedalizzazione, dell'accuratezza diagnostica e delle complicanze. Analizzare il ruolo dei diversi fattori di rischio immunologici e non immunologici nell'insorgenza della CAV. Indagare il ruolo della infiammazione coronarica mediante il pFAI nella progressione della CAV.

Materiali e metodi

Sono stati analizzati retrospettivamente i dati di 179 pazienti che hanno eseguito un trapianto di cuore: 78 hanno eseguito una Cardio-TC e 101 hanno eseguito una coronarografia nel periodo compreso tra marzo 2021 e maggio 2022

Risultati

Non sono emerse differenze statisticamente significative per quanto riguarda l'infiammazione coronarica valutata mediante il pFAI sia come variabile continua che come variabile categorica ($>70.1\text{HU}$) e il grado di progressione della CAV.

Tra i fattori di rischio coinvolti nell'insorgenza della CAV, solo il fumo ha mostrato una differenza statisticamente significativa (0% con ISHLTV=0 e 15% con ISHLTV \geq 1; $p=0,015$). Tra i fattori biochimici il TNF è risultato essere l'unico predittore indipendente nella progressione della CAV (HR 8,23; IC 95% 1,47-45,81; $p=0,019$).

Dal confronto diretto tra TC e coronarografia è emerso che entrambe le metodiche espongono il paziente a dosaggi di radiazioni simili, senza differenza

statisticamente significativa (8,47 [1,46-30] contro 8.15 [1,38-87,34]; $p=0,796$); però la TC è risultata più vantaggiosa perché richiede meno ore di ricovero (0,5 ore contro $23,7 \pm 12,31$ ore; $p<0,001$), costi inferiori (120 euro contro 2800 euro; $p<0,001$) e meno mezzo di contrasto ($60,4 \pm 8,7$ ml contro $95,68 \pm 47,6$ ml; $p<0,001$).

Conclusione

L'infiammazione pericoronarica valutata mediante il pFAI non è associata al grado di progressione della CAV. Esiste una correlazione tra fattori di rischio immunologici e non immunologici e l'insorgenza di CAV. La TC è equivalente alla coronarografia riguardo alla dose efficace di radiazioni ed è più vantaggiosa in termini di dosi di mezzo di contrasto somministrato, tempo medio di ospedalizzazione, costi e complicanze.

ABSTRACT

Background

According to the guidelines, all patients who have undergone a heart transplant must be monitored periodically with invasive diagnostic techniques, especially with coronary angiography. However, it has been observed that most of these patients have no rejection, especially in the initial stages of monitoring, and that this method has both clinical and economical negative aspects. For these reasons, it was decided to investigate whether CT can be a better non-invasive alternative to coronary angiography for the monitoring of transplanted patients.

Aims of the study

The demonstration of the non-inferiority and vantage in the use of cardio-TC compared to coronary angiography in the monitoring of heart transplant patients through the evaluation of costs, radiation dose, contrast amount, hospitalization times, diagnostic accuracy and complications. To analyse the different role of immunological and non-immunological risk factors in occurrence of CAV. To investigate the coronary inflammation role through pFAI in the progression of CAV.

Patients and methods

179 heart transplant patients were retrospectively analysed: 78 performed a cardio-TC and 101 performed a coronary angiography during the period between March 2021 and May 2022.

Results

There were no statistically significant differences in coronary inflammation assessed by pFAI either as a continuous variable or as a categorical variable (>70.1HU) and the degree of progression of CAV. Among the risk factors involved in the onset of CAV, only smoking showed a statistically significant difference (0% with ISHLTV=0 and 15% with ISHLTV 1; $p=0.015$). Among biochemical factors, TNF was found to be the only independent predictor in the progression of CAV (HR 8.23; IC 95% 1.47-45.81; $p=0.019$). Direct comparison of CT and coronary heart disease revealed that both methods expose the patient to similar radiation dosages, without statistically significant difference (8.47 [1.46-30] versus 8.15 [1.38-87.34]; $p=0.796$) but the CT was more advantageous because it requires less hours of hospitalization (0.5 hours versus 23.7 12.31 hours; $p<0.001$), lower

costs (120 euros versus 2800 euros; $p < 0.001$) and less contrast agent (60.4 8.7ml versus 95.68 47.6ml; $p < 0.001$).

Conclusions

Pericoronary inflammation assessed by pFAI is not associated with the degree of progression of CAV. There is a correlation between immunological and non-immunological risk factors and the occurrence of CAV. CT is equivalent to coronarography for effective radiation dose and is more advantageous in terms of contrast agent doses administered, average hospitalization time, costs and complications.

2 INTRODUZIONE

2.1 Trapianto cardiaco

Il trapianto cardiaco rappresenta il trattamento più efficace per migliorare la qualità e l'aspettativa di vita a lungo termine nei pazienti che presentano un'insufficienza cardiaca avanzata.

Molti pazienti sono affetti da patologie cardiovascolari, tanto che, in Italia, rappresentano la prima causa di morte, con la cardiopatia ischemica in cima. Molte di queste patologie, sono gestibili con miglioramento dello stile di vita, aggiustando l'attività fisica e l'alimentazione. Altre possono richiedere l'assunzione di farmaci o l'utilizzo di approcci più invasivi come stent o defibrillatori. In alcuni casi, però, le malattie possono diventare limitanti e i pazienti possono essere avviati al trapianto. Per far chiarezza in questo campo la società europea di Cardiologia (ESC) ha pubblicato nel 2021(1) le linee guida sullo scompenso cardiaco, dove si poneva indicazione a trapianto cardiaco in caso di:

- insufficienza cardiaca avanzata refrattaria a terapia medica o assistenza con dispositivi di assistenza ventricolare (HFA) (2);
- assenza di una terapia alternativa, eccetto l'utilizzo di device che supportano l'attività cardiaca del ventricolo sinistro.

A queste poi, la CCS, ha aggiunto le situazioni in cui il trapianto cardiaco deve essere preso in considerazione come amiloidosi cardiaca e re-trapianto (3).

Sempre secondo le linee guida ESC 2021(1), esistono anche delle condizioni che controindicano il trapianto cardiaco:

- -infezioni attive;
- -arteriopatie periferiche o malattie cerebrovascolari;
- -disfunzione renale o epatica irreversibile;
- -comorbidità che hanno una prognosi scarsa;
- -abuso di alcol o droghe
- -insufficiente supporto sociale nel post-trapianto.

I pazienti, oltre a rientrare nelle indicazioni per il trapianto, devono anche rispettare dei criteri clinici e anatomici per poter utilizzare al meglio i pochi graft

messi a disposizione. Per fare degli esempi, l'età è uno di questi criteri, infatti, i pazienti troppo anziani non possono essere inclusi in questa forma di trattamento. Fino a pochi anni fa il limite d'età a cui si poteva essere sottoposti a un trapianto era di 50-55 anni, però per aumentare il numero di pazienti che potesse godere di questo trattamento sono stati eseguiti altri studi che hanno dimostrato come il trapianto potesse essere eseguito anche in pazienti settantenni, con una simile sopravvivenza post-trapianto.

Anche l'obesità è un parametro che può invalidare la scelta di un paziente, sia per la possibile riduzione della sopravvivenza post-trapianto, che per l'elevata possibilità di andare incontro a complicanze quali infezione, rigetto e CAV(3).

Sebbene prima dell'intervento vengano eseguiti numerosi controlli per migliorare l'efficacia e la durata del trapianto, nella maggior parte dei casi, si manifestano comunque delle complicanze che inficiano il post-intervento, con la relativa perdita della funzionalità dell'organo. Negli ultimi anni la percentuale di questi eventi si è un po' ridotta grazie a migliori tecniche di monitoraggio e utilizzo di trattamenti che prolungano la vita dell'organo. Le cause di queste complicanze si devono ricercare nell'anomala attivazione del sistema immunitario contro il graft, ma anche negli effetti collaterali dei farmaci immunosoppressori che vengono somministrati al ricevente. Tra le complicanze post-trapianto principali si ricordano il rigetto, la vasculopatia coronarica da allotrapianto (CAV), l'insufficienza renale, le infezioni e i tumori.

2.2 CAV

2.2.1 Definizione

A seguito del trapianto, i vasi coronarici, sia principali che periferici, dell'organo trapiantato possono subire delle alterazioni dovute in parte alle modificazioni del flusso ematico, in parte a lesioni di parete, che possono favorire la disfunzione d'organo o, in alcuni casi, anche il decesso del ricevente. Questo fenomeno patologico prende il nome di vasculopatia coronarica del cuore trapiantato (CAV). La CAV è la causa più frequente di morte o ritrapianto nei pazienti cardiotrapiantati. È una patologia che è già identificabile al sesto mese post-

trapianto, soprattutto a livello prossimale dei vasi epicardici. La CAV è identificata nell'8% dei pazienti entro il primo anno dal trapianto, nel 25% a 5 anni e nel 50% a 10 anni(4). Dati recenti dell'ISHLT indicano che la CAV, assieme alla disfunzione tardiva del graft, sono responsabili del 32% della mortalità a 5-10 anni dei cardiotrapiantati, seguiti da tumori (22%) e infezioni (11%). La probabilità di sviluppare questa patologia dipende da molti fattori predisponenti immunologici e non immunologici (5).

Si è osservato che la probabilità di sviluppare la CAV è maggiore nei pazienti maschi, probabilmente per le comorbidità, però questa differenza non è più rilevabile in termini di sopravvivenza a lungo termine. Esistono anche altri fattori che possono predisporre alla comparsa della CAV tra cui si ricorda l'ipertensione e come conferma, diversi studi hanno dimostrato che l'utilizzo di una terapia antiipertensiva è efficace nel ridurre l'insorgenza della CAV.

Altri fattori di rischio sono la dislipidemia e insulino resistenza, condizioni che sono abbastanza frequenti nei pazienti trapiantati, sia per una loro condizione di partenza, sia perché l'utilizzo dei farmaci immunosoppressori come la ciclosporina, possono indurre un aumento lipidico. Analogamente all'ipertensione, una terapia a base di statine è utile nel ridurre il rischio di CAV(6)(7).

Anche gli stati proinfiammatori sono dei fattori di rischio molto comuni. Alcuni fattori di rischio, invece, non dipendono dal ricevente, ma dal donatore come l'età avanzata, la morte cerebrale improvvisa e un lungo tempo di ischemia(8).

Anche il sistema immunitario ha un ruolo nella predisposizione alla CAV(9). I due principali fattori di rischio immunologici sono gli episodi di rigetto cellulare acuto e la presenza di alloanticorpi, in particolar modo gli HLA di classe II(10). Inoltre, la presenza di autoanticorpi contro gli antigeni-self, come la vimentina, la miosina cardiaca, sembrano essere fattori di rischio indipendenti per lo sviluppo di CAV(11).

2.2.2 Patologia

Dal punto di vista patologico, la CAV è una patologia che si diffonde a tutti i vasi arteriosi cardiaci, quindi sia ai vasi epicardici che alle piccole arterie intramiocardiche. Gli unici vasi che vengono risparmiati sono i vasi senza tonaca muscolare o con un ridotto strato muscolare. La CAV si caratterizza per la presenza di restringimenti del lume vascolare determinato da iperplasia fibromuscolare della tonaca intima, aterosclerosi e vasculiti. Sebbene possa sembrare un rimodellamento simile alle lesioni aterosclerotiche, esistono delle differenze. Prima tra tutte, la ridotta estensione delle lesioni aterosclerotiche rispetto alla CAV. Inoltre, nella CAV sono poco frequenti fenomeni trombotici e di deposizione di calcio nelle placche aterosclerotiche.

Il rimodellamento vascolare della CAV si caratterizza per un importante restringimento vascolare, associato ad una perdita dei meccanismi di rimodellamento espansivo di compenso.

L'ispessimento intimale è il marchio patologico della CAV ed è determinato da un accumulo di cellule muscolari lisce e dalla matrice cellulare da loro prodotta. Infatti, con la CAV le cellule muscolari lisce migrano dalla tonaca muscolare all'intima e qui subiscono una conversione in cellule secernenti matrice extracellulare che contribuisce alla formazione di placche sulla parete vascolare(11).

Da un punto di vista patogenetico, il meccanismo alla base del rimodellamento ad oggi non è ancora noto ma si pensa possa essere dovuto a una risposta endoteliale a seguito di un danno. Il danno endoteliale può essere distinto in una forma 'denudante' e una 'non denudante'. La prima forma di danno è determinata da un meccanismo di ischemia e riperfusione durante l'intervento del trapianto e questo fa sì che le citochine circolanti e le componenti ematiche entrino in contatto con gli strati sub-intimali inducendo la migrazione e la proliferazione delle cellule muscolari lisce. Il danno 'non denudante', invece, è causato da meccanismi immunologici, come infiammazione acuta ed episodi di rigetto acuto ricorrente, e non immunologici come l'elevata pressione sanguigna o l'iperlipidemia. In questa

forma di danno le cellule endoteliali danneggiate vengono rapidamente sostituite inducendo così una disfunzione endoteliale(12).

La causa primaria della CAV si pensa sia il sistema immunitario dell'ospite e i suoi alloantigeni, infatti, la lesione da CAV si ferma proprio a livello della linea di sutura tra l'organo del donatore e l'organismo del ricevente.

2.2.3 Clinica

Clinicamente, i pazienti con la CAV spesso si presentano asintomatici per il fatto che il cuore trapiantato è denervato e previene i riceventi dal provare esperienze di dolore ischemico. In alcuni casi i pazienti possono presentare dei sintomi aspecifici come l'affaticamento, nausea e dolore addominale. In altri casi i riceventi possono manifestare sintomi di disfunzione sistolica o diastolica sinistra e di insufficienza cardiaca. A causa della carenza di sintomi premonitori, la CAV può anche manifestarsi direttamente con morte improvvisa, infarto miocardico silente o aritmie severe(11),(13).

2.2.4 Classificazione della CAV

La CAV può essere classificata in base al grado e alla diffusione della stenosi, come riportato nella figura sottostante(14):

Figura 1. Classificazione ISHLTV.

Table 2 Recommended Nomenclature For Cardiac Allograft Vasculopathy

ISHLT CAV₀ (Not significant): No detectable angiographic lesion
ISHLT CAV₁ (Mild): Angiographic left main (LM) <50%, or primary vessel with maximum lesion of <70%, or any branch stenosis <70% (including diffuse narrowing) without allograft dysfunction
ISHLT CAV₂ (Moderate): Angiographic LM <50%; a single primary vessel ≥70%, or isolated branch stenosis ≥70% in branches of 2 systems, without allograft dysfunction
ISHLT CAV₃ (Severe): Angiographic LM ≥50%, or two or more primary vessels ≥70% stenosis, or isolated branch stenosis ≥70% in all 3 systems; or ISHLT CAV ₁ or CAV ₂ with allograft dysfunction (defined as LVEF ≤45% usually in the presence of regional wall motion abnormalities) or evidence of significant restrictive physiology (which is common but not specific; see text for definitions)
<i>Definitions</i>
<i>a). A "Primary Vessel" denotes the proximal and Middle 33% of the left anterior descending artery, the left circumflex, the ramus and the dominant or co-dominant right coronary artery with the posterior descending and posterolateral branches.</i>
<i>b). A "Secondary Branch Vessel" includes the distal 33% of the primary vessels or any segment within a large septal perforator, diagonals and obtuse marginal branches or any portion of a non-dominant right coronary artery.</i>
<i>c). Restrictive cardiac allograft physiology is defined as symptomatic heart failure with echocardiographic E to A velocity ratio >2 (>1.5 in children), shortened isovolumetric relaxation time (<60 msec), shortened deceleration time (<150 msec), or restrictive hemodynamic values (Right Atrial Pressure >12mmHg, Pulmonary Capillary Wedge Pressure >25 mmHg, Cardiac Index <2 l/min/m²)</i>

In letteratura la CAV è stata definita come una stenosi o irregolarità luminale di entità variabile. La più ampia valutazione della CAV, svolta con una coronarografia, è stata eseguita da uno studio multicentrico del ISHLT in cui la CAV è stata classificata in 4 differenti gradi in base alla severità della stenosi luminale massima: non significativa (grado 0), lieve (grado 1), moderata (grado 2) e severa (grado 3). La CAV è definita di grado 0 quando non comporta alcuna alterazione delle coronarie; di grado 1 quando determina una stenosi del tronco comune <50% o di un vaso primario o periferico inferiore al 70% senza la comparsa di una disfunzione del cuore trapiantato. La CAV di grado 2 include stenosi del tronco comune inferiori al 50% o superiori al 70% in un singolo vaso primario o in un vaso periferico isolato o in due vasi periferici. La CAV di grado 3 include stenosi superiori al 70% del tronco comune o di 2 vasi primari o di vasi periferici isolati in tutti e 3 i sistemi. È importante sottolineare come i vasi primari siano la parte prossimale o media della discendente anteriore, della circonflessa sinistra e arteria coronaria dominante destra. I vasi periferici sono i rami diagonali, i marginali ottusi o la parte distale dei vasi primari o qualsiasi parte di una arteria coronaria destra non dominante. Si è osservato in questo studio che la CAV può avere un ruolo prognostico, infatti, i pazienti con CAV severa hanno una probabilità del 50% di andare incontro a morte o ritrapianto.

2.2.5 Monitoraggio della CAV

La CAV può essere identificata e monitorata sia con metodiche non invasive che invasive che risultano essere le più specifiche ad oggi. Tra le invasive si ricorda la coronarografia, la IVUS, l'OCT e la biopsia; tra le non invasive l'ecografia, l'ecostress, la TC, la PET, la RM.

Tecniche non invasive

Ecografia

Questa indagine ha un ridotto potere diagnostico della CAV, soprattutto nelle forme più lievi(15),(16). I parametri che vengono valutati con questa tecnica sono

la frazione di eiezione del ventricolo sinistro (FEVS), le anomalie di parete, la quantificazione della funzione sistolica e diastolica. Alcuni studi hanno dimostrato che la FEVS raramente è ridotta nei pazienti con CAV, quindi, è un indicatore poco sensibile soprattutto nelle forme lievi. In realtà, la FEVS risulta poco utile nell'identificazione della CAV durante il primo anno post-trapianto; negli anni successivi, invece, una sua riduzione, può indirizzare verso una progressione di CAV(17). La funzione diastolica ha un andamento bimodale, infatti in una fase post-trapianto molto precoce tende a diminuire anche in assenza di un reale rigetto o CAV, mentre dopo il primo mese, tende a normalizzarsi. Nel caso in cui la disfunzione diastolica persiste, si rende necessario l'impiego di una tecnica invasiva(18). La funzione sistolica, invece, è generalmente preservata anche nelle forme più avanzate della CAV per cui è un parametro poco utilizzabile per il monitoraggio della CAV. Altro parametro che viene valutato sono le anomalie della cinetica di parete, che però ha una bassa specificità in quanto lo si può ritrovare anche in assenza di CAV o a causa di un rigetto acuto (19).

Nonostante ciò, le anomalie di parete possono essere valutate con nuove tecniche quali il doppler tissutale (TDI) e la ecografia speckel tracking (STE) con cui è possibile valutare la strain globale longitudinale del ventricolo sinistro (SGLVS). Il LVGLS è meno dipendente dalla frequenza cardiaca e dalle condizioni di carico cardiaco. Se si va ad analizzare l'anomalia di parete con il TDI è stato provato che si riescono a identificare precocemente le disfunzioni ventricolari del paziente con CAV. Alcuni studi hanno dimostrato che il SGLVS è un parametro più affidabile rispetto alla FEVS, infatti, si è osservata una riduzione della SGLVS anche nei pazienti con CAV lieve, e una FEVS conservata nei pazienti con CAV moderata, o anche severa(18).

Ecstress

I pazienti che non possono eseguire esami invasivi delle coronarie in maniera ripetuta, come i pazienti con insufficienza renale, secondo le linee guida ISHLT possono essere valutati con l'ecostress(19),(20). Se nella popolazione generale è preferibile indurre uno stress cardiaco tramite l'esercizio fisico, nei pazienti cardiotrapiantati può non essere la strategia migliore a causa della denervazione

dell'organo trapiantato per cui lo stress farmacologico sembra essere la metodica più efficace. I farmaci più efficaci sono la dobutamina in prima linea e poi il dipiridamolo. Purtroppo, la frequenza target non è facilmente raggiungibile in alcuni pazienti a causa della denervazione.

L'utilizzo dell'ecostress con la dobutamina per l'identificazione della CAV è ancora controverso a causa della ridotta sensibilità di questo test (70-80%), soprattutto per la CAV di basso grado. Altri studi hanno dimostrato che il test di ecostress con dobutamina (DSE) non è in grado di identificare la CAV lieve e moderata nei primi 5 anni dal trapianto(21). L'accuratezza di questa tecnica, però, può essere aumentata se combinata con altre tecniche come l'uso di mezzi di contrasto e l'analisi della deformazione miocardica (22).

PET

La PET è un'indagine che permette di identificare precocemente la CAV, valutando il flusso ematico miocardico con cui è possibile rilevare la natura diffusa della CAV. Negli ultimi anni si è spinto molto verso l'utilizzo della PET come strumento di monitoraggio della CAV. Sono stati eseguiti diversi studi da cui è emerso che la PET con $^{13}\text{NH}_3$ ha permesso di migliorare l'identificazione della progressione della CAV, anche rispetto alla tecnica invasiva IVUS(23); la riserva di flusso miocardico è inversamente proporzionale al volume della placca coronarica anche quando la coronarografia era negativa. Ma nonostante queste evidenze, non ci sono delle soglie di flusso universalmente accettate.

La PET può anche essere usata per la valutazione della parete vascolare, identificando l'infiammazione molto prima della comparsa di alterazioni alla coronarografia. La PET sembra anche avere un ruolo prognostico; infatti una riserva di flusso miocardico inferiore a 1,75, valutata con il ^{82}Rb -dipiridamolo, è associata a un aumentato rischio di eventi cardiaci maggiori(22).

RM

Questa è una tecnica che può sostituire l'ecocardiografia per valutare i volumi e le funzioni delle camere cardiache nei pazienti che presentano una finestra acustica insufficiente.

Una delle prime applicazioni efficaci è stata la valutazione della massima velocità di eiezione ventricolare che è inversamente proporzionale alla disfunzione diastolica, anche se era efficace soprattutto nei pazienti con un grado avanzato di CAV. La disfunzione diastolica iniziale è stata associata alla disfunzione microvascolare, mentre la frazione d'eiezione e la gittata cardiaca sono risultati normali sia nelle forme precoci che tardive di CAV. Quindi la disfunzione diastolica è più sensibile degli indici di funzione sistolica per la valutazione della CAV. La malattia microvascolare può essere valutata tramite la RM con la stima della riserva di perfusione miocardica che ha dimostrato avere una sensibilità massima nell'identificare il CAV se la riserva di perfusione è inferiore a 1,68.

La RM con il gadolinio come mezzo di contrasto permette di identificare regioni di miocardio infiammato, cicatrici o fibrosi diffusa, che hanno un forte potere prognostico (22). Uno studio(24) ha osservato in pazienti con CAV di grado 0-1 delle piccole aree che captavano tardivamente il mezzo di contrasto, indicative di lesioni dei vasi distali tipiche della CAV, difficilmente identificabili con l'angiografia coronarica.

Tecniche invasive

Biopsia

La biopsia endomiocardica è l'indagine standard per il rigetto acuto. È una procedura invasiva che si esegue inserendo un biotomo nella vena giugulare o femorale destra, con una guida fluoroscopica o ecocardiografica fino a raggiungere il ventricolo destro per prelevare un campione biotico dal setto intraventricolare. Viene eseguita ad intervalli regolari dopo l'intervento chirurgico e viene richiesta occasionalmente quando si sospetta un rigetto(25).

Purtroppo, la procedura presenta numerosi aspetti negativi. Prime tra tutti sono le numerose complicanze (6% dei casi) come il blocco di branca destro, il rigurgito della tricuspide o la perforazione del ventricolo destro. L'indagine istologica è spesso soggettiva e spesso mostra degli artefatti che possono mimare o nascondere un rigetto. Infine, è una procedura costosa e che spesso è poco gradita dal paziente (26),(27).

Coronarografia

La coronarografia è stata ed è ancora lo strumento diagnostico principale nell'analisi delle coronarie. Viene eseguita dopo alcune settimane dal trapianto, mentre nel monitoraggio successivo viene eseguita ogni uno o due anni a seconda del centro in cui viene svolta.

La coronarografia viene di solito eseguita annualmente dopo la diagnosi di CAV. Questo strumento di indagine permette di valutare il restringimento luminale grazie al lento riempimento vascolare con il mezzo di contrasto.

Un passo importante è stato compiuto quando si è sviluppata la valutazione funzionale delle arterie coronariche tramite la riserva frazionata del flusso (FFR). La FFR è definita come il rapporto tra il flusso attraverso la stenosi coronarica e il flusso attraverso la stessa arteria se non avesse la stenosi(28). Questa tecnica ha permesso di identificare delle valutazioni funzionali anomale in pazienti con CAV che risultavano, però, asintomatici e con gli angiogrammi normali. Mentre l'analisi del FFR con tecniche invasive richiede l'induzione di iperemia nel paziente, aumentando i tempi della procedura, la valutazione del FFR basata sulla TC permette di fare l'analisi funzionale rifacendosi ad una ricostruzione tridimensionale delle coronarie(29).

Nonostante questo, la ISHLT ha notato che la coronarografia presenta diverse limitazioni. Innanzitutto, è un'indagine invasiva che non sempre è ben tollerata dal paziente e, come tutte le procedure invasive, può andare incontro a complicanze rilevanti. Sebbene il rischio di complicanze si sia ridotto di molto con l'accesso radiale anziché femorale, le tecniche non invasive presentano molti meno rischi, o addirittura ne sono esenti.

In secondo luogo, è una procedura costosa sia per la strumentazione utilizzata, ma anche perché spesso i pazienti vengono ricoverati per almeno un giorno, aumentando di molto le spese per la struttura ospitante. Infine, è necessario utilizzare il mezzo di contrasto per ottenere l'immagine e questo è estremamente limitante soprattutto per il fatto che gran parte dei trapiantati presenta un'insufficienza renale.

A livello pratico, è difficile definire il diametro vero se il lume del vaso non è circolare; inoltre, l'identificazione della CAV con l'angiografia, è possibile solamente negli stadi più avanzati della patologia(30).

Dal punto di vista dell'indagine diagnostica, la coronarografia presenta una scarsa sensibilità perché è in grado di definire la stenosi di un vaso confrontandolo con il diametro di un vaso che si considera normale. Ma, data l'estrema estensione della CAV e del frequente coinvolgimento anche degli osti coronarici, è difficile identificare un vaso non stenotico di riferimento, con un rischio importante di falsi negativi(31),(32).

La sensibilità della coronarografia è bassa, soprattutto se confrontata con altre tecniche come la IVUS e gli studi istopatologici(33),(34). Per questo motivo, spesso la coronarografia viene affiancata a queste tecniche di indagine invasive e non invasive. Altro limite importante della coronarografia è legato al fatto che non riesce a caratterizzare adeguatamente la parete coronarica e le sue placche, per cui risultano più affidabili altre tecniche, anche non invasive, come la TC(35).

IVUS

È un ottimo strumento per indagare l'anatomia e fisiologia delle coronarie e diversi studi hanno dimostrato che questa tecnica ha un valore predittivo per le patologie correlate alla CAV anche quando i risultati della coronarografia sono negativi(36). La IVUS ha anche permesso di dimostrare che i processi di rimodellamento della CAV compaiono entro il primo anno dal trapianto(37).

È una tecnica che spesso viene incorporata alla coronarografia, ed insieme permettono di identificare il 19% in più di coronarie affette da CAV rispetto alla sola coronarografia(38).

Una delle maggiori problematiche della diagnosi di CAV è un'identificazione precoce del rimodellamento coronarico. Nelle fasi iniziali, non essendoci alcuna riduzione del diametro del lume, la coronarografia non è efficace nella diagnosi precoce; la IVUS, invece, è in grado di valutare la parete vascolare, lo spessore intimale e l'espansione vascolare di compenso tipica delle fasi iniziali(14). I risultati ottenuti con la IVUS sono stati validati da studi autoptici.

Questa tecnica diagnostica ha anche un buon potere prognostico: i pazienti che presentano un rapido ispessimento intimale nel primo anno post-trapianto sviluppano un maggior numero di eventi avversi come morte, infarto miocardico e insufficienza cardiaca(37),(39).

Sebbene la IVUS permetta di definire il grado di progressione e severità della CAV e di avere delle implicazioni prognostiche, non riesce a determinare delle modifiche nella gestione clinica del paziente che permettano di migliorarne l'outcome, per questo motivo l'aggiunta della IVUS alla coronarografia non è stata inserita nella linee guida per il monitoraggio della CAV(40).

Inoltre, la IVUS presenta delle limitazioni, infatti, non è in grado di valutare i vasi intramiocardici distali, dove la CAV si va a diffondere, è costosa e non permette di avere delle informazioni sull'istologia del vaso(41).

OCT

La tomografia a coerenza ottica è una tecnica intravascolare che utilizza una luce con ampia lunghezza d'onda che permette di penetrare la parete vascolare e, tramite la rielaborazione del segnale ottico rilevato, si ottiene un'immagine della parete del vaso. Ha una risoluzione dieci volte migliore della IVUS e permette quindi di identificare le alterazioni più precoci della CAV. Inoltre, la OCT permette di ottenere informazioni riguardo la composizione della placca. Per cui risulta essere un esame molto utile per caratterizzare la CAV. Oltre a questi aspetti, l'importante vantaggio della OCT rispetto alla IVUS è la minore variabilità inter-osservatore(42).

Studi recenti eseguiti sulle placche coronariche analizzate con l'OCT hanno dimostrato che i markers di vulnerabilità di placca come l'accumulo lipidico, l'assottigliamento del cappuccio fibroso, sono predittivi della progressione della CAV(43). Anche la OCT presenta delle limitazioni, infatti, avendo una penetrazione tissutale massima di 3 mm, è necessario un lavaggio completo dei vasi coronarici per ottenere una buona qualità dell'immagine (26).

2.2.6 Prevenzione e trattamento della CAV

Nei pazienti cardiotrapiantati è importante prevenire la comparsa della CAV e, nel caso in cui si presentasse lo stesso, trattarla correttamente(44). Per quanto riguarda la prevenzione si deve agire sui fattori di rischio, riducendoli o eliminandoli: si somministra terapia antiipertensiva per l'ipertensione, statine per la dislipidemia e per ridurre la citotossicità delle cellule natural killer(45), profilassi per CMV ed EBV, immunosoppressori in caso di rigetto acuto o reazione ad alloantigeni. Un trattamento importante tra gli immunosoppressori è costituito dagli inibitori di mTOR(46) perché permette di prevenire l'attivazione linfocitaria, ma permette anche di inibire la proliferazione dei fibroblasti e delle cellule muscolari lisce. Nel caso in cui la patologia si fosse già instaurata, si può prendere in considerazione la rivascolarizzazione percutanea e un nuovo trapianto. La rivascolarizzazione sta prendendo sempre più piede nelle forme focali di CAV a cui spesso si associa l'introduzione di uno stent che, per ridurre le recidive di stenosi, viene medicato con l'everolimus(47). Il bypass aortocoronarico si tende a non utilizzare per via dell'eccessiva estensione della patologia.

Come ultima speranza si può ricorrere ad un nuovo trapianto, anche se la carenza di donatori e il peggior outcome rispetto ai pazienti non trapiantati, rende questa via di trattamento poco percorribile. Di solito si ricorre a questo trattamento quando il paziente presenta una forma di CAV molto severa (ISHLT CAV3) e una disfunzione d'organo(11),(48).

2.3 TC

È uno strumento diagnostico non invasivo che sfrutta le radiazioni per ottenere una serie di immagini del paziente in sezione che poi possono anche essere ricostruite in un modello tridimensionale grazie ad un computer. La TC si sta affermando come indagine principale nella diagnosi delle patologie coronariche sia perché è un esame di secondo livello non invasivo ben tollerato dal paziente, sia perché permette di ridurre i costi e i tempi di esecuzione a parità di efficacia se confrontata con le tecniche invasive.

La TC si è evoluta aumentando il volume coperto ad ogni rotazione e riducendo il tempo di rotazione del tubo radiogeno; questo ha permesso di aumentare l'utilità diagnostica riducendo sia il tempo di esecuzione che il livello di esposizione alle radiazioni. Il miglioramento della risoluzione spaziale e temporale conferisce alla TC un'elevata sensibilità nell'identificare le alterazioni di parete coronarica soprattutto se confrontata con la coronarografia.

L'istituto nazionale di eccellenza di salute e cura (NICE) ha eseguito un'analisi basandosi su dati raccolti dal servizio di salute nazionale inglese (NHS) in cui ha confrontato il costo di varie indagini diagnostiche (CTA, coronarografia, CMR) pesato per le diagnosi corrette (efficacia) ed è emerso che l'indagine con il miglior rapporto costo-efficacia è la TC, seguita poi da CMR ed infine coronarografia. Sempre la NICE ha stimato che utilizzando la TC in prima linea è possibile risparmiare fino a 16 milioni di sterline all'anno (49).

Anche la TC, come la coronarografia, però, espone il paziente e gli operatori a un certo dosaggio di radiazioni che aumentano il rischio di sviluppare tumori. Il rischio di neoplasia a seguito di esposizione a bassi dosaggi di radiazioni (1mSv-100mSv) aumenta con un andamento lineare all'aumentare del dosaggio. L'American Heart Association ritiene che un'esposizione a 10 mSv dopo una TC possa aumentare il rischio di tumore mortale con una probabilità di 1:2000 (50), soprattutto nei pazienti giovani e di sesso femminile. Per questi motivi è importante ridurre l'esposizione alle radiazioni della TC. La quantità di radiazioni a cui è esposto il paziente durante la TC è definita dose efficace (DE) e si ricava moltiplicando il prodotto dose-lunghezza (PDL) per un coefficiente di conversione che permette di ottenere un risultato in mSv, l'unità di misura internazionale delle radiazioni. Il PDL è un indicatore della dose di radiazioni integrata di un esame TC completo e si ricava dal prodotto tra l'indice di esposizione alle radiazioni pesato sul volume della scansione e la lunghezza della scansione(51); il coefficiente di conversione, invece, è variabile a seconda del centro che esegue le indagini, ma i più utilizzati sono 0.014(52),(53) e 0.017(54) mSv/mGy*cm.

Nel corso degli anni, grazie a numerosi miglioramenti, la quantità di radiazioni a cui sono stati esposti i pazienti si sono ridotte passando da 20 mSv a circa 10 mSv. Il miglioramento fondamentale lo si è raggiunto con l'introduzione del prospective

ECG-triggering, ovvero un particolare protocollo di indagine in cui il macchinario della TC si sincronizza con il battito cardiaco del paziente; il macchinario erogherà le radiazioni solamente nel momento più opportuno, nello specifico alla fine della fase diastolica, così da riuscire a valutare le coronarie nel momento di massimo riempimento(55). In questo modo, la quantità di radiazioni a cui è esposto il paziente è globalmente inferiore ed è inferiore di circa il 75% rispetto alla coronarografia. Un'ulteriore progressione si è raggiunta passando dalla TC a 64 strati alla TC a 320 strati che ha ridotto di molto il tempo di esecuzione dell'indagine permettendo di ridurre la dose efficace di radiazioni e di migliorare la qualità dell'immagine, ma solo quando il paziente ha una frequenza cardiaca inferiore a 65 bpm(52).

Uno studio ha analizzato i dati ottenuti dallo studio PROTECTION II(56), confrontando l'utilizzo di una TC che veniva alimentata a 120kVp rispetto a una alimentata a 100 kVp. È emerso che l'utilizzo di un normale protocollo TC con alimentazione a 100 kVp permette di ottenere immagini di pari qualità, ma con un'esposizione alle radiazioni inferiore, passando da un valore medio di 12mSv a 8mSv. Questa tecnica trova un grande impiego soprattutto in ambito pediatrico e nei pazienti non obesi(57).

L'utilizzo della TC è fondamentale come indagine in grado di escludere una CAD per evitare di eseguire una coronarografia. L'accuratezza della TC non raggiunge il 100% (accuratezza è del 95%) quindi potrebbe non funzionare come metodica di primo livello; però, come suggerisce una revisione di Wever-Pinzon(40), due dei vantaggi maggiori della TC sono l'elevata sensibilità e l'alto valore predittivo negativo che permettono alla TC di essere in grado di escludere la presenza di una cardiopatia quando l'esame risulta negativo. Questa caratteristica è fondamentale nell'ottica di evitare al paziente una coronarografia, portando a un maggior beneficio riducendo il rischio di morbidità e mortalità correlati a una metodica invasiva(58).

2.3.1 TC e placche aterosclerotiche

La TC è uno strumento in grado di rilevare molte patologie coronariche, però rispetto alla coronarografia, non valuta solamente il grado della stenosi del lume

indotto da una placca aterosclerotica, ma identifica e da informazioni riguardo la placca stessa.

La placca aterosclerotica può rompersi e questo è il principale meccanismo responsabile di infarto miocardico, ictus e sindromi coronariche acute(59). Le placche aterosclerotiche compaiono in gran parte della popolazione anziana, ma la maggioranza di queste decorrono senza dare manifestazione di sé, per cui risulta di fondamentale importanza distinguere le placche instabili a rischio rottura da quelle stabili. Per farlo, si può ricorrere all'utilizzo della TC che permette di identificare in vivo le caratteristiche tipiche delle placche instabili come un ampio core necrotico, un cappuccio fibroso sottile, infiammazione, emorragia e microcalcificazione. Anche in questo ambito la cardio-TC è migliore della coronarografia che può sottostimare la placca aterosclerotica a causa del meccanismo di rimodellamento positivo(60).

La TC può essere impiegata per la valutazione del livello di calcio nelle arterie coronariche (CAC)(61). La valutazione del CAC è una tecnica diagnostica inserita nelle linee guida ed è diventato un approccio subclinico all'identificazione delle malattie cardiovascolari nei pazienti asintomatici. Però, si è osservato che molti pazienti con alto valore di CAC non svilupperanno mai eventi clinici perché, probabilmente, la TC identifica le placche stabili con macrocalcificazioni senza identificare le placche più instabili con livelli di calcio inferiori; inoltre questo score non ha nessun valore predittivo nei pazienti già sintomatici, in cui ha molto più significato la CCTA(62),(63).

Uno studio condotto da Motoyama e il suo gruppo ha mostrato che un rimodellamento coronarico o una ridotta attenuazione della placca aterosclerotica è associato a un aumento di sindrome coronarica acuta (64),(67). Grazie alla sua capacità di distinguere le placche in base alla loro stabilità e possibilità di rottura, la TC assume un ruolo prognostico come predittore indipendente a medio termine di sindrome coronarica acuta(64).

È possibile utilizzare la TC per distinguere le placche tra lesioni ad alto contenuto lipidico e lesioni ricche di tessuto fibrotico. Si sono eseguiti diversi studi al riguardo che si sono basati sui diversi gradi di attenuazione dell'immagine. Questa distinzione è risultata più efficace nelle placche calcifiche, mentre nelle placche

non calcifiche questa distinzione rimane piuttosto complicata. Uno studio di Motoyama ha osservato che un basso valore di attenuazione è un utile marcatore di pazienti vulnerabili ad eventi cardiaci(65),(66).

La TC garantisce anche un elevato valore predittivo negativo e questo permette di evitare indagini o trattamenti superflui. L'utilizzo della TC in pazienti con dolore toracico si è dimostrato efficace perché i pazienti a cui è stata trovata un'alterazione coronarica hanno mostrato una riduzione della mortalità legata a malattie coronariche e infarti miocardici non mortali grazie ad un intervento più precoce.

2.3.2 Infiammazione del tessuto adiposo pericoronarico

L'infiammazione è un passaggio chiave nel processo aterosclerotico e può indurre una rottura di una placca vulnerabile; perciò, risulta utile valutare lo stato infiammatorio delle coronarie. Marcatori sierici come IL-6 e proteina C reattiva identificano lo stato infiammatorio sistemico(68); mentre tecniche non invasive come la PET espongono il paziente ad elevati livelli di radiazioni. Recenti studi, invece, hanno dimostrato che la TC può essere efficace nell'identificazione dello stato infiammatorio tramite la valutazione del tessuto adiposo pericoronarico(69).

Il tessuto adiposo pericoronarico (TAPC) è uno strato di tessuto adiposo in continuità anatomica e funzionale con la tonaca avventizia delle coronarie. Si è osservato che esiste una bidirezionalità nel rapporto tra queste due strutture, infatti, il TAPC disfunzionale può modificare l'omeostasi delle coronarie a causa del rilascio di adiponectine e mediatori infiammatori che inducono un'infiammazione placca-specifica e favoriscono la formazione della placca; allo stesso tempo la parete vascolare può rilasciare delle molecole infiammatorie che vanno ad alterare il normale funzionamento del TAPC. Per cui il TAPC può essere considerato come un sensore dello stato infiammatorio vascolare(70).

Si è osservato che le molecole infiammatorie rilasciate dalle coronarie si diffondono al tessuto adiposo pericoronarico inducendo lipolisi locale e inibizione della adipogenesi degli adipociti(71). Questa modifica può essere valutata con la

TC, infatti, l'edema pericoronarico e la riduzione del volume degli adipociti inducono un aumento dell'attenuazione del TAPC (72).

L'analisi dell'infiammazione di TAPC viene eseguita tramite una ordinaria valutazione coronarica con TC, senza utilizzo di una maggiore quantità di radiazioni. Uno dei problemi di questa tecnica è che, oltre alla presenza delle radiazioni, l'utilizzo del mezzo di contrasto per ottenere un'ottima visualizzazione delle coronarie va ad alterare il livello di attenuazione del TAPC a causa della dilatazione dei capillari infiammati. Sebbene si possa pensare che un'indagine TC senza mezzo di contrasto possa essere difficoltosa, diversi studi hanno dimostrato che è possibile, tenendo però in considerazione il fatto che si debba cambiare la soglia di attenuazione(73).

Uno studio di Antoniades et al ha dimostrato che l'attenuazione di TAPC era sottostimata nei pazienti obesi e sovrastimata nei pazienti magri(74). Per evitare questi errori di valutazione, sempre in questo studio, è stato creato un algoritmo in grado di definire un nuovo biomarker di imaging definito indice di attenuazione del grasso (pFAI). Questo indice definisce il livello di attenuazione pesato in base alla distanza dalla parete coronarica. Inoltre, viene valutato dopo averlo corretto per obesità e fattori anatomici specifici(69).

È stato possibile attribuire al pFAI anche un ruolo prognostico, infatti, dallo studio CRISP-CT è emerso che un elevato valore di pFAI (> -70.1 HU) attorno all'arteria coronarica destra e alla discendente anteriore è indipendentemente associato a un altro rischio di mortalità cardiaca (70). Inoltre, la valutazione del pFAI mantiene la sua capacità diagnostica sia che i pazienti abbiano una CAD sia che non la abbiano, per cui può essere utilizzato come parametro per la prevenzione primaria e secondaria. Sapendo che l'infiammazione ha un ruolo importante nell'aterogenesi e nella rottura di placca, identificare precocemente l'infiammazione coronarica con metodiche non invasive può risultare molto utile nell'applicazione delle misure di prevenzione primaria e l'identificazione precoce di una placca aterosclerotica infiammata a rischio di rottura può essere molto utile nella prevenzione secondaria(75).

È emerso che il pFAI è correlato con la CAD ostruttiva, infatti alcuni studi hanno dimostrato che l'attenuazione della TAPC era maggiore nelle lesioni coronariche

limitanti il flusso sanguigno rispetto alle non limitanti(76); quindi, può essere considerato come indicatore di rischio di vasi che possono indurre ischemia miocardica(69). Inoltre, è emerso che non è correlata con il livello di calcificazione della placca.

2.3.3 TC e trapianti

La TC risulta essere uno strumento molto efficace anche nel monitoraggio dei pazienti cardiotrapiantati, in particolare nell'identificazione della comparsa della CAV.

Nella maggior parte dei casi la CAV non dà manifestazione di sé, per cui è importante fare monitoraggi annuali nel post-trapianto. Le tecniche invasive, in particolare coronarografia e IVUS, rimangono ancora il gold standard nella diagnosi di CAV, però sono procedure che espongono a rischio maggiore il paziente, associate ad eventi avversi come sanguinamenti, ictus, dissezioni coronariche. Inoltre, presentano un alto costo, un lungo tempo di esecuzione e un'alta esposizione alle radiazioni(77).

Facendo un confronto tra la TC e la coronarografia, si è osservato che esiste una concordanza tra le due indagini per quanto riguarda gli stadi avanzati di CAV, che però viene meno quando si analizzano i segmenti coronarici più distali in cui è osservabile il rimodellamento vascolare con la TC, ma non con la coronarografia. Questo aspetto è estensibile anche alla IVUS, che ha una minor capacità di analizzare i vasi periferici rispetto alla TC (38).

Sempre grazie alla TC, si è dimostrato anche che il rapporto volume-lunghezza, il wall burden e il tessuto fibroso sono misurazioni indipendenti dalla CAV (OR = 1.06–1.27; $p \leq 0.002$), al contrario di quello che dimostrava la coronarografia(78). La TC è in grado di sostituire egregiamente le due strumentazioni invasive e, sebbene l'elevata frequenza cardiaca possa ridurre la qualità dell'immagine, rimane comunque sufficiente per la valutazione della CAV. La valutazione viene eseguita con la TC ed analizza le variazioni quantitative delle coronarie per utilizzarle come screening per la CAV. Da uno studio(38) è emerso che la valutazione con la coronarografia è altamente operatore dipendente per cui è

fondamentale ottenere un parametro più oggettivo, ricorrendo all'analisi quantitativa con la TC, in grado di identificare il doppio di pazienti che hanno ispessimenti di parete rispetto a coronarografia e IVUS. Inoltre, permette di identificare gli stadi molto precoci della CAV riuscendo a prevenire ulteriori complicanze.

La TC è considerata migliore della coronarografia per la sua capacità di valutare la parete vascolare e, grazie al suo elevato valore predittivo negativo, nel caso in cui il risultato dell'analisi sia negativo, permette di escludere la presenza di patologie cardiache post-trapianto(40). Purtroppo, la CAV spesso va a colpire i vasi più distali del cuore e questo ostacola la valutazione a causa di una limitata risoluzione spaziale e il rumore dell'immagine.

Si sono sviluppati nuovi sistemi di valutazione del paziente cardiotrapiantato basati sulla TC, tra cui la riserva di flusso frazionato derivato dalla TC (FFR-CT). Questa metodica si basa sulla misurazione dell'effetto emodinamico della stenosi delle arterie coronariche epicardiche e i dati sono analizzati usando informazioni anatomiche e modelli computazionali della dinamica dei fluidi(35). Grazie ad uno studio si è osservato che la FFR derivata dalla TC è in grado di identificare la CAV precocemente ed è in grado di analizzare tutti gli alberi coronarici al contrario dell'analisi RFF valutata con le tecniche invasive che valutano solamente i rami principali (79).

L'analisi dei pazienti con la FFR derivata dalla TC ha anche un ruolo prognostico, infatti, è emerso da uno studio che la valutazione della disfunzione del microcircolo e l'anormale funzione delle arterie coronariche sono predittori indipendenti di mortalità e rischio di ritrapianto(80).

2.3.4 Limitazioni della TC nei cardiotrapiantati

I pazienti cardiotrapiantati vengono esposti a dosaggi molto elevati di radiazioni. Questo è imputabile sia al periodico e costante monitoraggio con imaging, sia alla necessità di allungare i tempi di esposizione durante ogni esame di controllo a causa dell'elevata frequenza cardiaca. Infatti, è noto che le coronarie vengono vascolarizzate durante la diastole per cui sono identificabili solo in questo

momento del ciclo cardiaco. Minore è la frequenza cardiaca e maggiore sarà il tempo di diastole e quindi l'arco temporale disponibile per visualizzare le coronarie. Se però la frequenza aumenta eccessivamente, si riduce di molto la finestra in cui è possibile indagare le coronarie con la TC. Le linee guida affermano che la frequenza cardiaca ideale per avere una buona immagine TC è inferiore a 60bpm. Nei pazienti trapiantati, invece, la frequenza cardiaca a riposo tende ad essere elevata perché, a causa della denervazione dell'organo trapiantato, si perde l'effetto di regolazione vagale della frequenza.

Per cercare di ridurre i dosaggi delle radiazioni si può pensare di utilizzare tecniche di imaging che riducono i dosaggi di radiazioni come l'utilizzo di alimentazione a 100 kVp, o il sistema ECG-trigger, ma anche questi si rivelano poco efficaci a causa delle elevate frequenze cardiache. Fortunatamente, negli ultimi anni sono stati progettati dei sistemi che permettono di ottenere delle buone immagini a bassi dosaggi di radiazioni anche ad elevate frequenze (>75 bpm)(81).

Per esempio, si stanno sviluppando nuove tecniche di indagine TC come la dual-source CT (DSCT) o il multisegment reconstruction (MSR).

Esiste però uno studio(82) che si muove controcorrente e ha dimostrato che le immagini TC di pazienti cardiotrapiantati con frequenza media di 74 bpm erano migliori di quelle di pazienti non cardiotrapiantati con una frequenza media di 73bpm. Questo riscontro può essere spiegato dal fatto che un cuore trapiantato è denervato, con un'incompetenza cronotropa che porta a una frequenza cardiaca elevata ma priva di variazioni. Grazie anche ad ulteriori studi (83), si è dimostrato che una frequenza cardiaca regolare si associa a una migliore qualità dell'immagine.

3 SCOPO DELLO STUDIO

Lo studio è finalizzato a valutare:

- Se tra Cardio-TC e coronarografia ci sono differenze in costi, dose di radiazioni, quantità di mezzo di contrasto, accuratezza diagnostica, ore di

ricovero e complicanze in pazienti cardiotrapiantati sottoposti a monitoraggio periodico per CAV;

- La correlazione in pazienti sottoposti a Cardio-TC tra l'insorgenza di CAV ed i fattori di rischio immunologici e non immunologici noti in letteratura.
- La relazione tra l'infiammazione del grasso pericoronarico (mediante il pFAI) e lo sviluppo della CAV.

4 MATERIALE E METODI

4.1 Popolazione di studio

Per questo studio si è presa in considerazione una popolazione di pazienti cardiotrapiantati che hanno eseguito come metodica di controllo per la CAV una coronarografia o una Cardio-TC nel periodo compreso tra marzo 2021 e maggio 2022. Le variabili raccolte sono state quelle demografiche (età e sesso), cliniche (fattori di rischio per CAV immunologici e non immunologici, sintomi, età, causa ed anni di distanza dal trapianto e terapia) e radiologiche (dose radiazioni in mSv, mezzo di contrasto in ml, accuratezza tramite la scala di Likert e complicanze).

4.2 TC

La TC coronarica è stata eseguita previo monitoraggio ECG; prima della TC ai pazienti veniva somministrato: 1) un farmaco vasodilatatore (Carvasin 5 mg) per migliorare l'acquisizione delle coronarie 2) un farmaco betabloccante (Metoprololo endovena) a dosaggi variabili tra 10 mg e 40 mg in base alla frequenza cardiaca al basale. Durante la procedura veniva iniettato il mezzo di contrasto Iomeron 400, circa 60-65ml con un flusso di 5 ml/s. Per ciascun paziente sono stati indagati i diversi vasi cardiaci: tronco comune, discendente anteriore, diagonale, circonflessa, margine ottuso, coronaria destra e postero-laterale.

Le immagini ottenute sono state poi analizzate tramite il sistema TeraRecon, grazie al quale è stato possibile valutare tramite il pFAI lo stato di infiammazione del grasso pericoronarico. Per ciascun paziente sottoposto a TC si è analizzata anche la quantità di radiazioni a cui è stato esposto, definita come dose efficace (DE), che

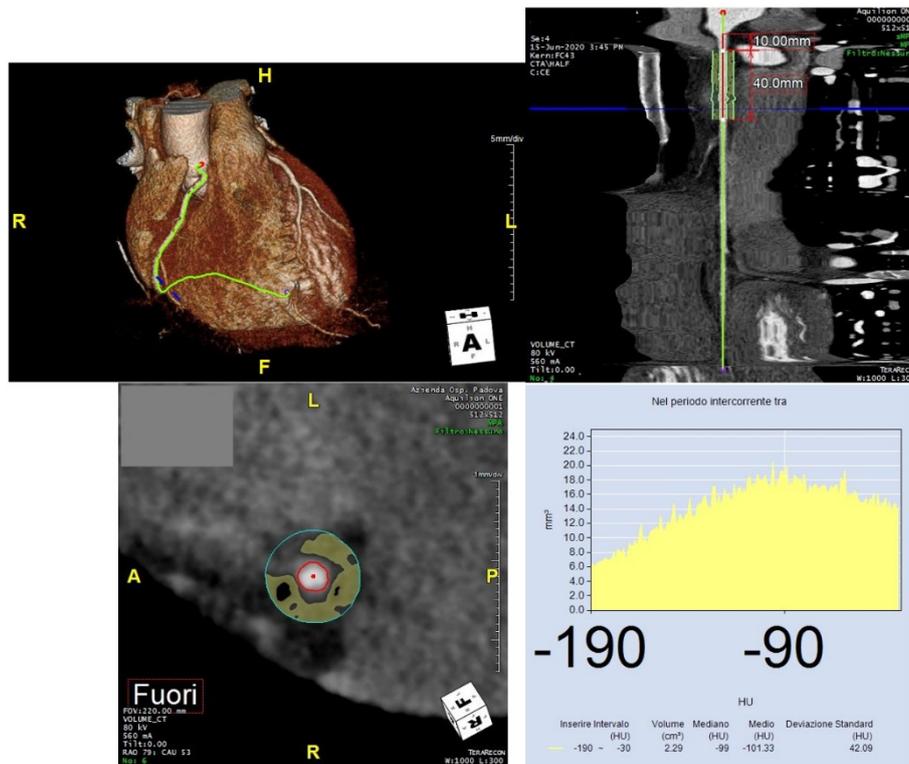
è stata calcolata moltiplicando il prodotto dose-lunghezza (PDL) per un coefficiente di conversione di 0.017 mSv/mGy*cm , ottenendo un risultato in mSv, unità di misura internazionale per la DE. L'esame radiologico è stato eseguito con un macchinario a 320 strati che utilizza la metodologia del prospective ECG-triggerig, che permette di valutare con maggior precisione il momento in cui erogare le radiazioni.

Tutti i pazienti che sono stati monitorati con la TC sono stati precedentemente valutati anche con la coronarografia, che ha permesso di definire la presenza o meno ed il grado di progressione della CAV (ISHLTV classificazione).

4.3 Valutazione pFAI

La misurazione dello pFAI è stata eseguita valutando i 40 mm prossimali dei tre rami epicardici principali e di ciascuno si è misurato il tessuto adiposo circostante considerando uno spessore pari al diametro del vaso analizzato. Per evitare che l'attenuazione della parete della aorta influenzasse le immagini, si sono valutati i 40 mm immediatamente successivi ai primi 10 mm (10mm-50mm) nella coronaria destra. L'attenuazione del grasso pericoronarico è stata compresa nel range da -190 HU a -30 HU (si veda esempio in Figura 2).

Figura 2 Esempio di come viene misurato il tessuto adiposo pericoronarico. A) selezione della coronaria di interesse. B) selezione della regione di interesse. C) analisi del tessuto pericoronarico con la distribuzione dei valori di attenuazione. D) Istogramma che mostra la distribuzione dei valori del tessuto adiposo pericoronarico in un range tra -190HU e -30HU.



4.4 Coronarografia

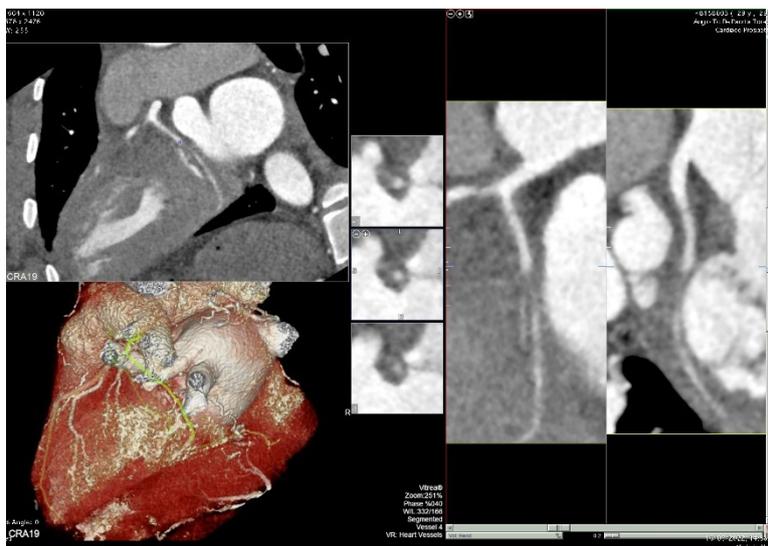
La coronarografia, metodica raccomandata dalle linee guida per l'identificazione della CAV, è stata eseguita tramite un accesso arterioso femorale o radiale. È stato iniettato il mezzo di contrasto (Xenetix 350 o Visipaque 320) con una quantità media di circa 96ml. Per ciascun paziente è stato calcolato il tempo complessivo di permanenza in ospedale. Anche per la coronarografia è stata calcolata la dose efficace (DE) di radiazioni ottenuta moltiplicando il prodotto dose-area (PDA) per un coefficiente di conversione pesato per le valutazioni del cuore di 0,27 mSv/Gry*cm²(84). Per ogni coronarografia, sono stati valutati i rami epicardici principali: tronco comune, discendente anteriore, circonflessa e coronaria destra.

In base alla percentuale di stenosi dei vasi è stato possibile definire la presenza e il livello di progressione della CAV (ISHLTV classificazione) (Figura 3 e 4)

Figura 3 Coronarografia eseguita su paziente cardiotrapiantato che ha identificato l'arteria coronaria circonflessa con una stenosi di grado 2 (secondo la classificazione ISHLTV).



Figura 4 Cardio-TC eseguita sullo stesso paziente che mostra la stenosi della medesima coronaria (circonflessa).



5 ANALISI STATISTICA

È stata eseguita un'analisi descrittiva sul totale dei pazienti (179) inclusi nello studio. Una seconda analisi descrittiva sulle caratteristiche demografiche, cliniche, biochimiche e radiologiche è stata eseguita per i pazienti con e senza CAV (78) che avevano eseguito Cardio-CT. Le variabili continue sono state presentate come mediane (IQR, rangeinterquartile) o medie (\pm DS, deviazione standard), le variabili categoriche come proporzioni (percentuali). Le percentuali sono state calcolate dividendo il numero di eventi per il numero totale di pazienti, escludendo eventuali casi mancanti o non noti. Il χ^2 test, l'ANOVA test e il Mann-Whitney test sono stati i test usati nell'analisi statistica. È stata eseguita un'analisi multivariata per il TNF aggiustate per variabili confondenti. Un valore di $p < 0.05$ è stato considerato statisticamente significativo. Le analisi statistiche sono state effettuate utilizzando il programma statistico SPSS 24.

6 RISULTATI

6.1 Correlazioni cliniche tra i pazienti che hanno eseguito Cardio-TC e Coronarografia

In tutto sono stati considerati 179 pazienti, di cui 78 che hanno eseguito la TC e 101 che sono stati monitorati con la coronarografia. L'età media è di $60,01 \pm 15,45$ anni nel primo gruppo e $56,18 \pm 16,75$ nel secondo ($p = 0,113$); nella valutazione complessiva, si può osservare che esiste una buona omogeneità dei parametri clinici; infatti, non sono emerse diversità significative tra la maggior parte dei parametri clinici e delle cause di trapianto (tabella I). Uniche differenze statisticamente significative si sono osservate nella dislipidemia, maggiormente presente nei pazienti valutati con la TC (57% vs 36% della coronarografia, $p = 0,04$), nella causa del trapianto per eziologia congenita (11% nelle TC e 2% nella coronarografia, $p = 0,003$) e nella presenza di CAV presente nell'11% dei pazienti del primo gruppo e 52% in quelli del secondo ($p = 0,001$). Non si sono identificate differenze nemmeno nel tipo di terapia medica assunto dai pazienti dei due

gruppi, né tra gli outcome presi in considerazione, ovvero mortalità e ospedalizzazione. (Tabella I)

*Tabella I. Correlazioni cliniche tra pazienti che hanno eseguito cardio-TC e tra pazienti che hanno eseguito coronarografia di controllo per monitoraggio CAV nel periodo marzo 2021-maggio 2022. *Chi Quadro ed Anova test.*

	TC (78)	CNG (101)	Totale (179)	p-value
Età	60,01 ± 15,45	56,18 ± 16,75	58,35 ± 16,09	0,113
Sesso maschile	50 (64%)	76 (75%)	126 (70%)	0,137
Sesso femminile	28 (35%)	25 (25%)	53 (30%)	0,137
Ipertensione arteriosa	48 (61%)	50 (50%)	98 (54%)	0,072
Dislipidemia	<u>45 (57%)</u>	<u>37 (36%)</u>	<u>82 (45%)</u>	0,04
Fumo	3 (3%)	3 (2,9%)	6 (3,3%)	0,104
Diabete	6 (8%)	17 (16%)	23 (12%)	0,054
Iperomocistenemia	26 (33%)	35 (35%)	61 (34%)	0,451
Arteriopatia periferica	3 (4%)	11 (10%)	14 (8%)	0,098
TIA/Ictus	3 (3%)	13 (12%)	16 (9%)	0,061
Classe Nyha >1	2 (2%)	8 (7%)	10 (5%)	0,190
Classe CCS	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
Cardiopulmo	2 (2%)	2 (3%)	4 (2%)	0,583
Sincope	1 (1%)	1 (1%)	2 (1%)	1
eGFR	63,9 ± 26,13	63,5 ± 39,1	63,7 ± 33,9	0,942
Disunzione epatica	3 (4%)	8 (7%)	11 (6%)	0,353
Dilatativa	30 (38%)	53 (52%)	83 (46%)	0,071
Post infartuale	15 (20%)	25 (25%)	40 (22%)	0,470
Restrittiva	5 (6%)	3 (3%)	8 (4%)	0,298
Aritmogena	7 (9%)	9 (9%)	16 (9%)	1
Distrofinopatie	2 (3%)	6 (6%)	8 (5%)	0,469
Congenita	<u>11 (15%)</u>	<u>2 (2%)</u>	<u>13 (7%)</u>	0,003
Post-miocardite	8 (10%)	3 (3%)	11 (7%)	0,060
Età al trapianto	46 ± 16	49 ± 17	47 ± 17	0,305
Anni dal trapianto	9,8 ± 6,3	11,0 ± 7,8	10,5 ± 7,2	0,296
Neoplasie	13 (16%)	15 (14%)	28 (15%)	0,83
ACR	38 (48%)	48 (47%)	86	1
AMR	6 (7%)	3 (3%)	9	0,185
CAV	<u>19 (11%)</u>	<u>53 (52%)</u>	<u>72 (40%)</u>	0,001
CMV-DNA	9 (11%)	16 (16%)	25 (14%)	0,51
ANTI-HLA	30 (38%)	21 (20%)	51 (28%)	0,019
Statine	45 (58%)	47 (46%)	92 (51%)	0,175
Everolimus	21 (27%)	32 (31%)	53 (29%)	0,511
Tacrolimus	1 (1%)	6 (5%)	7 (4%)	0,138
Micofenolato	41 (52%)	53 (52)	94 (53%)	1

Mortalità per tutte le cause	0 (0%)	1 (1%)	1 (0,5%)	1
Ospedalizzazione per complicanze	8 (10%)	13 (7%)	21 (11%)	0,646

6.2 Confronto tra TC e coronarografia nel monitoraggio periodico della CAV

Confrontando le due tecniche non si è riscontrata una differenza significativa ($p=0,796$) nella quantità di radiazioni a cui sono esposti i pazienti: un livello medio di 8,47 mSv [1,46-30] della TC contro 8,15 mSv [1,38-87,34] della coronarografia. Per quanto riguarda le ore di ricovero si è visto che per la Cardio-TC si impiegavano 0,5 ore rispetto alla coronarografia $23,7 \pm 12,31$ ore ($p<0,001$). Per i costi si può notare una differenza significativa ($p<0,001$) che favorisce l'utilizzo della TC (120 euro) rispetto alla coronarografia (2800 euro). I mezzi di contrasto utilizzati, sebbene siano differenti (Iomeron 400 per la TC e Visipaque 320 per la coronarografia), sono confrontabili in termini di nefrotossicità e di quantità e dalla nostra analisi è emerso che la TC utilizza una quantità di contrasto significativamente inferiore rispetto a quella necessaria per la coronarografia ($60,4 \pm 8,7$ vs $95,68 \pm 47,6$; $p<0,001$). Osservando le complicanze, sebbene si siano osservati 3 eventi nell'esecuzione della coronarografia rispetto alla Cardio TC (0 eventi), non si sono osservate differenze statisticamente significative tra le due metodiche ($p=0,258$). Anche l'accuratezza diagnostica non mostra differenze statisticamente significative tra le due metodiche studiate. (Tabella II)

Tabella II. Confronto delle complicanze, dei costi e dell'accuratezza diagnostica tra la cardio TC e la coronarografia. *Anova Test e Mann Whitney-test.

	TC (78)	CNG (101)	Totali	p-value
Radiazioni mSv	8,47 [1,46-30]	8,15 [1,38-87,34]	8,29 [1,38-87,34]	0,796
Ore ricovero	0,5	$23,7 \pm 12,31$	$13,31 \pm 14,74$	<0,001
Costi in euro DRG	120	2.800	1632 ± 1332	<0,001
Mdc in ml	$60,4 \pm 8,7$	$95,68 \pm 47,6$	$82,34 \pm 41,5$	<0,001
Complicanze	0 (0%)	3 (3%)	3	0,258
Accuratezza diagnostica	74 (95%)	101 (100%)	175 (98%)	0,169

6.3 Correlazioni cliniche ed immunologiche dei pazienti con e senza CAV che hanno eseguito Cardio-TC

Di tutti i pazienti che hanno eseguito la Cardio-TC (78): 58 (75%) avevano un ISHLT CAV 0 e 20 (25%) con un ISHLT CAV \geq 1. Si sono ricercate delle correlazioni tra la presenza o assenza del rigetto (CAV) e i parametri clinici: la sola correlazione statisticamente significativa è stata l'abitudine al fumo di sigaretta riscontrata nel 15% dei pazienti con ISHLT CAV \geq 1 e nello 0% dei pazienti con CAV 0 (p=0,015). Anche l'indagine su eventuali diversità nel tipo di farmaci assunti tra i pazienti con e senza CAV non ha identificato nessuna differenza statisticamente significativa (Tabella III).

Tabella III. Correlazioni cliniche tra pazienti con diagnosi di CAV e senza che hanno eseguito cardio-TC nel periodo marzo 2021-maggio 2022. *Chi Quadro ed Anova test.

	ISHLTV 0 (58)	ISHLTV >1 (20)	Totale (78)	p-value
Età	57 \pm 18	55 \pm 14	56 \pm 16	0,180
Sesso maschile	40 (68%)	10 (17%)	50 (64%)	0,177
Sesso femminile	18 (31%)	10 (17%)	28 (35%)	0,177
Iperensione arteriosa	35 (60%)	13 (22%)	48 (61%)	0,794
Dislipidemia	36 (62%)	9 (15%)	45(57%)	0,201
Fumo	<u>0</u>	<u>3 (15%)</u>	<u>3 (5%)</u>	0,015
Diabete	5 (8%)	1 (2%)	6 (8%)	1
Iperomocistenemia	19 (32%)	7 12%)	26 (33%)	1
Arteriopatia periferica	2 (3%)	1 (2%)	3 (4%)	1
TIA/Ictus	2 (3%)	1 (2%)	3 (4%)	1
Classe Nyha >1	2 (3%)	0	2 (2%)	1
Classe CCS >1	0	0	0	\\
Cardiopalmò	2 (3%)	0	2 (2%)	1
Sincope	0	1 (2%)	1	0,256
eGFR	66 \pm 27	58 \pm 24	64 \pm 26	0,277
Disunzione epatica	3 (4%)	0	3 (4%)	0,565
Dilatativa	25 (43%)	5 (8%)	30 (38%)	0,189
Post infartuale	9 (15%)	6 (9%)	15 (19%)	0,192
Restrittiva	3 (4%)	2 (3%)	5 (6%)	0,598
Aritmogena	4 (5%)	3 (4%)	7 (9%)	0,364
Distrofinopatie	1 (2%)	1 (2%)	2 (2%)	0,450
Congenita	10 (17%)	1 (2%)	11 (14%)	0,272
Post-miocardite	6 (10%)	2 (3%)	8 (10%)	1

Età al trapianto	47±18	45±16	46±17	0,258
Anni dal trapianto	9,77±6,23	10±7	10±6,38	0,892
Neoplasie	9 (15%)	4 (5%)	13 (22%)	0,730
ACR	25(43%)	13 (22%)	38 (48%)	0,121
AMR	4 (7%)	2 (3%)	6 (7%)	0,643
CMV-DNA	8 (13%)	1 (2%)	9 (11%)	0,434
Malattie autoimmuni	3 (4%)	3 (15%)	6 (7%)	0,172
ANTI-HLA Anticorpi	24(41%)	6 (30%)	30 (38%)	0,432
Statine	36 (62%)	9 (45%)	45 (57%)	0,201
Everolimus	14 (24%)	7 (35%)	21 (27%)	0,387
Tacrolimus	1 (1%)	0	1 (1%)	1
Micofenolato	32 (55%)	9 (45%)	41 (52%)	0,450
Mortalità per tutte le cause	0 (0%)	0	0 (0%)	\\
Ospedalizzazione per complicanze	5 (6%)	3 (15%)	8 (10%)	0,416

Nel nostro studio non sono state identificate nemmeno delle correlazioni significative tra l'ISHLT CAV e i parametri radiologici. Le dosi efficaci di radiazioni a cui sono stati esposti i pazienti con ISHLT CAV=0 sono state pressoché identiche a quelli con ISHLT CAV≥1 (8,63mSv contro 8,22mSv, p=0,805); le quantità di mezzo di contrasto, betabloccante e vasodilatatore somministrate non sono state significativamente diverse tra i due gruppi (p=0,8, p=0,794, p=0,976 rispettivamente). Grazie alla TC è stato possibile valutare anche i valori dello pFAI nei 3 rami epicardici principali. È stata condotta un'analisi per l'identificare i valori mediani dello pFAI, che non ha mostrato una differenza statisticamente significativa tra i pazienti con classificazione ISHLTV=0 e pazienti ISHLTV≥1 né nella arteria discendente anteriore (-89,02 ± 12,11 contro -88,21± 10,3; p=0,796), né nella circonflessa (-85,52 ± 9,84 contro -85,00 ± 9,48; p=842), né nella coronaria destra (-92,82 ± 12,43 contro -95.89 ± 9,50; p=0,325) considerando lo pFAI come variabile continua. Inoltre, sono state calcolate le percentuali dei pazienti con valori di pFAI>-70,5HU valutati su tutti e tre i rami coronarici e confrontate tra i pazienti con ISHLTV=0 e ISHLTV≥1 senza ottenere una differenza statisticamente significativa (p=1 in tutti i rami valutati) (Tabella VII).

Tabella VII. Correlazioni radiologiche tra pazienti con diagnosi di CAV e senza che hanno eseguito cardio-TC nel periodo marzo 2021-maggio 2022. pFAI: pericoronary fat attenuation index.

	ISHLTV 0 (58)	ISHLTV≥1 (20)	Totale (78)	P value
Radiazioni mSv	8,63 ±6,37	8,22±6,13	8,47 ±6,25	0,805
Iomeron Mdc ml	60,29± 8,83	60,94±8,60	60,46±8,70	0,800
Flusso mdc ml/sec	4,24 ±1,57	5,00 ±0,36	4,44±1,40	0,064
Carvasin sublinguale mg	5,26± 1,17	5,25± 1,18	5,26± 1,10	0,976
Metoprololo mg ev	21,67± 11,81	20,8 ±14,38	21,45±12,53	0,794
FC bpm	71,41 ± 9,43	68,10±12,00	70,56±10,17	
DA pFAI mediano	-89,02 ±12,11	-88,21 ±10,3	-88,21 ±11,6	0,796
Cx pFAI mediano	-85,52±9,84	-85,00±9,48	-85,39±9,69	0,842
Cdx pFAI mediano	-92,82 ±12,43	-95,89± 9,50	-93,60 ±11,67	0,325
DA pFAI >-70,5	4 (6%)	1 (5%)	5 (6%)	1
Cx pFAI >-70,5	3 (5%)	1 (5%)	4 (5%)	1
Cdx pFAI >-70,5	2 (3%)	0 (0%)	2 (2%)	1

6.4 Indici di infiammazione

Nello studio sono anche stati valutati i parametri di flogosi analizzati agli esami di laboratorio. Facendo una distinzione tra i pazienti con e senza diagnosi di CAV, si è osservato che non esistono differenze statisticamente significative per tutti gli indici di flogosi, ad eccezione del TNF, che è risultato essere mediamente più elevato tra i pazienti con ISHLT CAV≥1 (11 [7-49,25]) rispetto ai pazienti con ISHLT CAV=0, (7,20 [5,57-10,32]) con un valore di significatività p=0,024 (Tabella IV).

Tabella IV. Correlazioni biochimiche tra pazienti con diagnosi di CAV e senza all'ultimo controllo coronarografico che hanno eseguito cardio-TC nel periodo marzo 2021-maggio 2022. *Mann-Whitney test.

	ISHLTV 0 (58)	ISHLTV>1 (20)	Totale (78)	P value
PCR	2 [2-3]	2 [2-5,28]	2 [2-4]	0,555
CD3	70 [65-79]	70 [63-76,50]	70 [65-78]	0,728
CD4	35,5 [65-79]	35 [27-44]	35,5 [29,25-42,75]	0,975
CD8	30,50 [23-38,25]	28 [23,50-39]	30 [23,25-38,75]	0,742
CD16	18,50 [11,75-26,00]	18 [14-25]	18 [12,25-26]	0,889
T4/T8	1,21 [0,9-1,53]	1,25 [0,91-1,71]	1,22 [0,91-1,56]	0,681
TNF	7,20 [5,57-10,32]	11 [7-49,25]	7,75 [5,67-11,82]	0,024
IL-6	3 [1,6-6]	3,70 [1,75-6,95]	3,1 [1,7-6,1]	0,681

Eseguendo un'analisi univariata tra i valori di TNF trovati nello studio e il rischio di sviluppare la CAV, si è ottenuto un odds ratio (OR) di 4,24 con una significatività $p=0,04$ (IC 95% 1,040-17,305). Dall'analisi multivariata tra TNF e rischio di sviluppare CAV pesato per età, sesso, presenza di anticorpi anti HLA ed indici biochimici analizzati, l'hazard ratio (HR) ottenuto è di 8,23, con una significatività $p=0,019$ (IC 95% 1,47-45,81) (Tabelle V e VI).

Tabella V. Analisi univariata tra TNF (valore mediano) e rischio di sviluppare CAV.

	OR	Lower	Upper	p
TNF mediano >7,75	4,24	1,040	17,305	0,04

Tabella VI. Analisi multivariata Tra TNF (valore mediano) e rischio di sviluppare CAV corretta per età, sesso, presenza di anticorpi anti HLA ed indici biochimici analizzati (PCR, CD3, CD4, CD8, CD16, T4/T, IL-6).

	HR	Lower	Upper	p
TNF mediano >7,75	8,23	1,47	45,81	0,019

7 DISCUSSIONE

Nel nostro studio tutti i pazienti che sono stati sottoposti a una TC, in precedenza hanno anche eseguito una coronarografia di controllo che ha permesso di dividerli in due gruppi: pazienti senza CAV (ISHLT CAV=0) e pazienti con CAV (ISHLT CAV \geq 1); così facendo è stato possibile valutare se ci fosse una correlazione tra i fattori di rischio immunologici e non immunologici e la comparsa della CAV. I fattori principali presi in considerazione sono stati il sesso, l'ipertensione, la dislipidemia, il fumo, il diabete e l'iperomocisteinemia. Tutti questi sono dei fattori che diversi studi hanno dimostrato essere effettivamente fattori predisponenti alla comparsa di CAV (11),(85). Nel nostro studio si è osservata una differenza significativa solamente per quanto riguarda il fumo di sigaretta: il 15% dei pazienti con CAV è fumatore, mentre nessun paziente con ISHLT CAV=0 è fumatore ($p=0,015$). Tutti gli altri fattori predisponenti non hanno mostrato delle differenze tali da poter determinare una associazione statistica con la comparsa del rigetto, probabilmente anche qui a causa della ridotta numerosità campionaria.

È stata analizzata anche la componente immunologica tramite indici biochimici di laboratorio, come possibili fattori associati alla comparsa di CAV. S. Pober et al. ha preso in considerazione i biomarcatori compresa l'interleuchina 6 e il TNF che si sono rivelati dei parametri con elevata sensibilità e specificità nel distinguere tra pazienti con e senza CAV di grado avanzato (11). Dai dati raccolti nella nostra analisi è emerso che l'unico fattore che presenta una differenza statisticamente significativa tra i due gruppi considerati è il TNF, con un valore di 7,20 [5,57-10,32] per i pazienti con ISHLT CAV=0 e di 11 [7-49,25] per i pazienti con ISHTL CAV \geq 1 con significatività $p=0,024$.

Inoltre, sia all'analisi univariata che all'analisi multivariata il TNF risultava essere un predittore indipendente di CAV (HR 8,23, IC 95% 1,47-45,81, $p=0,019$).

Questo risultato conferma l'esistenza di una correlazione significativa tra lo stato infiammatorio e la comparsa di CAV nei pazienti cardiotrapiantati.

Altro punto focale di questa analisi è la relazione tra l'insorgenza della CAV e l'infiammazione coronarica valutata tramite il pFAI. In questo campo la CardioTC mediante il software Terarecon permette di valutare lo stato di infiammazione

delle coronarie analizzando il tessuto adiposo pericoronarico. In particolare, è stato ideato un indice che permette di associare il livello di infiammazione al gradiente di attenuazione del tessuto adiposo pericoronarico analizzato, che è stato definito pFAI, maggiore è il grado di attenuazione, maggiore è il livello di infiammazione coronarico. Questo parametro si è dimostrato efficace nel predire l'insorgenza di outcome cardiovascolari sfavorevoli. Numerosi studi hanno infatti dimostrato che elevati valori dello pFAI sono associati a livelli elevati di infiammazione coronarica e mortalità per cause cardiache, dovute all'insorgenza e alla progressione dell'aterogenesi. In particolare, uno studio eseguito da Antonopoulos et al. ha dimostrato che il gradiente di attenuazione pericoronarico, analizzato tramite lo pFAI, è in grado di identificare le fasi subcliniche precoci delle malattie coronariche e permette di valutare i cambiamenti del tessuto adiposo pericoronarico in risposta alla variazione dell'infiammazione vascolare e delle placche aterosclerotiche dei pazienti con sindromi coronariche acute(71). Un altro studio, eseguito da Oikonomou et al.(75), in cui la popolazione campionaria è stata divisa in due coorti, una di derivazione (con pazienti tedeschi) e una di validazione (con pazienti americani), ha confermato anch'esso che i valori dello pFAI sono associati alle sindromi coronariche acute, come nello studio precedente, e ha dimostrato che questo parametro è un predittore di tutte le cause di mortalità e di mortalità cardiaca ([HR] 2,15, 95% CI 1,33–3,48; $p=0,0017$ nella coorte di derivazione, e 2,06, 1,50–2,83; $p<0,0001$ nella coorte di validazione). In aggiunta, si è identificato il valore di attenuazione sopra il quale la probabilità di mortalità cardiaca è più elevata: -70,1 HU (HR 9,04, 95% CI 3,35–24,40; $p<0,0001$ nella coorte di derivazione e HR 5,62, 95% CI 2,90–10,88; $p<0,0001$ nella coorte di validazione).

Sono state indagate altre possibili correlazioni dello pFAI con numerose patologie cardiache.

Uno studio condotto da Baritussio et al. ha ricercato un possibile legame tra le miocarditi e l'infiammazione pericoronarica analizzata tramite l'indice di attenuazione del grasso pericoronarico. Si è calcolato lo pFAI nella coronaria destra dei pazienti con una miocardite sospettata clinicamente ed è stato confrontato con una popolazione di pazienti sani. I risultati hanno mostrato un

aumento dei valori dello pFAI nei pazienti con miocardite rispetto alla popolazione sana, senza però raggiunge una differenza statisticamente significativa ($-92,8 \pm 8.4$ HU nella popolazione con sospetta miocardite e $-95,2 \pm 6,0$, nella popolazione sana; $p=0,8$). Quindi non si è identificata una relazione certa tra pFAI e miocardite(86). Un'altra analisi di Pergola et al. ha indagato l'esistenza di una relazione tra l'indice di infiammazione pericoronarico e alcune patologie cardiache (miocarditi, sindrome di Takotsubo e MINOCA). I pazienti sono stati indagati con la risonanza magnetica cardiaca per diagnosticare la patologia cardiaca e successivamente indagati con la TC a distanza di 8 e 60 giorni con particolare riferimento all'arteria coronaria destra. Questi pazienti sono poi stati confrontati con una popolazione di pazienti sani. Analizzando i dati ottenuti è emerso che i valori di pFAI nei pazienti con patologia cardiaca sono maggiori rispetto ai pazienti sani ($-86,45$ HU per la miocardite, $-84,63$ HU per MINOCA e $-84,79$ HU per TTS rispetto a $-96,02$ HU per i controlli; $p= 0,0077$), ma non hanno raggiunto il valore soglia di $-70,1$ HU per avere anche una funzione di indice prognostico. Si è però osservato che MINOCA è una patologia associata ad un elevato livello di infiammazione coronarica (pFAI) soprattutto nella prima settimana e che tende a ridursi nel periodo successivo, rispetto alla miocardite e sindrome di Takotsubo che mantengono uno stato infiammatorio delle coronarie per un tempo più lungo (87).

Il ruolo dello pFAI nella progressione del CAV nei pazienti cardiotrapiantati non è ancora stato determinato. Per questo, nel nostro studio abbiamo indagato la relazione tra i valori dello pFAI valutati sui tre rami epicardici principali e la diagnosi di CAV, osservando la mancanza di correlazione tra la progressione della CAV e l'infiammazione coronarica valutata mediante lo pFAI sia considerato come variabile continua che come variabile categorica utilizzando il cut-off utilizzato in letteratura di $>-70,1$ HU. Lo pFAI è stato indagato su tutti e tre i rami epicardici sia nei pazienti con ISHLTV=0 che nei pazienti con $ISHLTV \geq 1$ e confrontato con i valori dello pFAI di una popolazione sana di riferimento. Confrontando i valori dello pFAI della coronaria destra nella popolazione sana con quelli del nostro studio si osserva che i valori dello pFAI mediano dei pazienti con $ISHLTV=0$ sono risultati leggermente aumentati ($-92,82$ HU), mentre quelli dei pazienti con $ISHLTV \geq 1$ sono

risultati simili (-95,89HU) rispetto alle popolazioni sane di riferimento degli studi precedenti (-95,2 HU e -96,02HU). Solamente nella coronaria di destra si osserva una differenza, che però non è statisticamente significativa ($p=1$), in cui lo pFAI è $>-70,1$ HU nel 3% dei pazienti senza diagnosi di CAV, rispetto ai pazienti con $CAV \geq 1$. Alla luce di questi risultati, non sembra comunque per ora rilevarsi una correlazione diretta tra i valori dello pFAI e la progressione della CAV.

La mancata identificazione di una correlazione tra l'infiammazione del tessuto adiposo pericoronarico e la CAV può essere spiegata da diverse cause. Prima fra tutte il fatto che non è ancora stata trovata una relazione diretta tra l'infiammazione sistemica e l'infiammazione coronarica. Questo aspetto è stato dimostrato in uno studio di Xu Dai in cui si è osservato che lo pFAI non ha mostrato una differenza significativa tra i pazienti con infiammazione sistemica valutata mediante PCR rispetto ai pazienti senza infiammazione sistemica (-69.8 ± 10.3 HU vs. -70.0 ± 12.0 HU, $p=0.953$); inoltre, c'era una scarsa correlazione tra lo pFAI e le misurazioni della PCR ($r = -0.04$, $p=0.510$) (88).

Secondo aspetto da tenere in considerazione è il fatto che i pazienti analizzati nel nostro studio erano in trattamento con una terapia antirigetto come da linee guida (everolimus, tacrolimus, micofenolato) che potrebbe influenzare lo stato infiammatorio del tessuto pericoronarico. La letteratura è tuttavia carente di studi che dimostrino la relazione tra l'infiammazione sistemica e coronarica in pazienti in terapia con farmaci immunosoppressori e antinfiammatori; quindi, la nostra è solo un'ipotesi che necessita di ulteriori chiarimenti.

Ulteriore caratteristica che ha influito sicuramente sui risultati del nostro studio è il numero molto limitato di pazienti valutati (78), soprattutto se paragonato al numero di pazienti coinvolti in altri studi maggiori, come il CRISP-CT, in cui sono stati valutati più di 3000 pazienti.

In questo studio si è voluto dimostrare che la Cardio-TC è una metodica non inferiore rispetto alla coronarografia per l'identificazione ed il monitoraggio della CAV. La CAV è una forma di rigetto cardiaco tardivo che va a colpire sia i rami coronarici principali, sia i più distali soprattutto nelle fasi iniziali. Per il monitoraggio della comparsa di questa patologia, vengono eseguiti degli esami

annuali che possono variare da esami non invasivi, come l'ecografia da sforzo e la RM, o invasivi, come la coronarografia la IVUS e la OCT. Attualmente, le linee guida raccomandano l'utilizzo della coronarografia per il monitoraggio dei pazienti con trapianto di cuore, anche se presenta alcuni punti deboli: 1) non è un'indagine in grado di identificare precocemente l'insorgenza del rigetto e l'estensione della patologia in quanto i rami più distali sono mal valutabili con questa metodica 2) è una tecnica invasiva con tutte le problematiche che seguono sui costi e sulle complicanze. Uno degli aspetti su cui ci si è voluti soffermare in questo studio è il confronto dell'accuratezza diagnostica per l'identificazione della CAV tra la cardio-TC e la coronarografia. La metanalisi di Wever-Pinzon et al. si è focalizzata proprio sulla valutazione dell'accuratezza diagnostica della TC rispetto alla coronarografia. Confrontando diversi studi prospettici è emerso che, nell'identificazione di una qualsiasi CAV e di una CAV significativa (stenosi superiore al 50%), la TC presentava una sensibilità del 97% e 94%, una specificità del 81% e 92%, un valore predittivo negativo di 97% e 99%, un valore predittivo positivo di 78% e 67% e un'accuratezza diagnostica di 88% e 94% rispettivamente. Si è così dimostrato che la TC può essere considerata una valida alternativa alla coronarografia(40). Anche nello studio di Günther et al. sono state messe a confronto le stesse due metodiche ed è risultato che la sensibilità, specificità e i valori predittivi positivi e negativi della TC per l'identificazione dei segmenti coronarici con una stenosi (superiore al 50%) comparati con la coronarografia erano rispettivamente 100%, 98%, 77% e 100%, dati che permettono alla TC di essere considerata un'ottima alternativa non invasiva alla coronarografia (81). Nel nostro studio sono stati confermati soprattutto i risultati riguardo alla accuratezza diagnostica (95% per la TC e 100% per la coronarografia) che la identifica come un'ottima metodica alternativa alla coronarografia; in più, è stato dimostrato che la Cardio-TC gode di numerosi altri punti forti. Infatti, abbiamo dimostrato: 1) le quantità di mezzo di contrasto utilizzate nella coronarografia sono significativamente maggiori rispetto alla Cardio-TC ($60,4 \pm 8,7$ ml vs $95,68 \pm 47,6$, ml $p=0,001$); 2) i tempi di ricovero medi della coronarografia erano $23,7 \pm 12,31$ ore rispetto ai 30 minuti impiegati per la TC; 3) la TC è economicamente più conveniente, infatti, il costo medio per l'esecuzione di una TC è di circa 120 euro rispetto ai 2800 euro della coronarografia

($p=0,001$). È interessante sottolineare la dose efficace di radiazioni a cui sono esposti i pazienti. Infatti, dalle nostre analisi è emerso che non esiste una differenza statisticamente significativa tra i livelli mediani di radiazioni a cui sono esposti i pazienti che eseguono una TC, rispetto quelli monitorati con coronarografia (8,47 [1,46-30] contro 8,15 [1,38-87.34]; $p=0,796$). Ma nonostante questo, i risultati sono ugualmente utili e rilevanti perché le dosi efficaci (DE) di radiazioni delle TC sono sempre stati significativamente maggiori rispetto alla coronarografia, mentre questo studio ha confermato che l'esposizione si è notevolmente ridotta, fino a raggiungere valori della TC paragonabili alla coronarografia.

Infine, ulteriore vantaggio della TC rispetto alla coronarografia sta nella metodica stessa che è non invasiva. Questo aspetto è emerso anche dai dati raccolti nel nostro studio, infatti, non è insorta alcuna complicanza nei pazienti sottoposti alla TC, mentre, 3 pazienti sottoposti a coronarografia hanno riportato delle complicanze. Seppur non rappresenta una differenza significativa, probabilmente a causa della ridotta numerosità campionaria, questi valori possono comunque evidenziare una tendenza in favore della TC.

8 CONCLUSIONI

In conclusione, Si è dimostrato l'effettivo coinvolgimento dei fattori di rischio nell'insorgenza della CAV, nonostante nello studio sia emersa una differenza significativa solamente riguardo al fumo. Per i marcatori biochimici, solamente il TNF ha mostrato essere un predittore indipendente nella insorgenza di CAV. L'associazione tra infiammazione coronarica e CAV valutata tramite lo pFAI sembra per ora non essere presente anche se dovranno essere eseguiti ulteriori studi su più larga scala. Esiste un significativo beneficio nell'utilizzo della TC rispetto alla coronarografia come indagine radiologica per il monitoraggio di pazienti con CAV.

9 BIBLIOGRAFIA

1. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *European Heart Journal*. 21 settembre 2021;42(36):3599–726.
2. Crespo-Leiro MG, Metra M, Lund LH, Milicic D, Costanzo MR, Filippatos G, et al. Advanced heart failure: a position statement of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology: Advanced heart failure: HFA position statement. *Eur J Heart Fail*. novembre 2018;20(11):1505–35.
3. Chih S, McDonald M, Dipchand A, Kim D, Ducharme A, Kaan A, et al. Canadian Cardiovascular Society/Canadian Cardiac Transplant Network Position Statement on Heart Transplantation: Patient Eligibility, Selection, and Post-Transplantation Care. *Canadian Journal of Cardiology*. marzo 2020;36(3):335–56.
4. Habibi S, Ghaffarpasand E, Shojaei F, Alihashemi M, Kahe F, Zahedi Tajrishi F, et al. Prognostic Value of Biomarkers in Cardiac Allograft Vasculopathy following Heart Transplantation: A Literature Review. *Cardiology*. 2020;145(11):693–702.
5. Hirohata A, Nakamura M, Waseda K, Honda Y, Lee DP, Vagelos RH, et al. Changes in Coronary Anatomy and Physiology After Heart Transplantation. *The American Journal of Cardiology*. giugno 2007;99(11):1603–7.
6. Rahmani M, Cruz RP, Granville DJ, McManus BM. Allograft Vasculopathy Versus Atherosclerosis. *Circulation Research*. 13 ottobre 2006;99(8):801–15.
7. Kemna MS, Valentine HA, Hunt SA, Schroeder JS, Chen YDI, Reaven GM. Metabolic risk factors for atherosclerosis in heart transplant recipients. *American Heart Journal*. luglio 1994;128(1):68–72.
8. Weiss M J. Mechanisms of chronic rejection in cardiothoracic transplantation. *Front Biosci*. 2008;13(13):2980.
9. Labarrere CA. Cardiac allograft vasculopathy Microvascular arteriolar capillaries and survival. *Front Biosci*. 2017;9(1):110–28.
10. Musil M. Serological differences between some isolates of bean yellow mosaic virus. *Acta Virol*. novembre 1975;19(6):473–80.
11. Pober JS, Chih S, Kobashigawa J, Madsen JC, Tellides G. Cardiac allograft vasculopathy: current review and future research directions. *Cardiovascular Research*. 3 agosto 2021;cvab259.

12. D. Ramzy, V. Rao, Julie Brahm, S. Miriuka, D. Delgado, H. Ross. Cardiac allograft vasculopathy: a review. Canadian journal of surgery [Internet]. agosto 2005; Disponibile su: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16149368/>
13. Schmauss D, Weis M. Cardiac Allograft Vasculopathy: Recent Developments. *Circulation*. 22 aprile 2008;117(16):2131–41.
14. Mehra MR, Crespo-Leiro MG, Dipchand A, Ensminger SM, Hiemann NE, Kobashigawa JA, et al. International Society for Heart and Lung Transplantation working formulation of a standardized nomenclature for cardiac allograft vasculopathy—2010. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. luglio 2010;29(7):717–27.
15. Waggoner AD, Bierig SM. Tissue Doppler imaging: A useful echocardiographic method for the cardiac sonographer to assess systolic and diastolic ventricular function. *Journal of the American Society of Echocardiography*. dicembre 2001;14(12):1143–52.
16. Smart FW, Ballantyne CM, Cocanougher B, Farmer JA, Sekela ME, Noon GP, et al. Insensitivity of noninvasive tests to detect coronary artery vasculopathy after heart transplant. *The American Journal of Cardiology*. febbraio 1991;67(4):243–7.
17. Barbir M, Lazem F, Banner N, Mitchell A, Yacoub M. The prognostic significance of non-invasive cardiac tests in heart transplant recipients. *European Heart Journal*. 2 aprile 1997;18(4):692–6.
18. Clemmensen TS, Løgstrup BB, Eiskjær H, Poulsen SH. Evaluation of longitudinal myocardial deformation by 2-dimensional speckle-tracking echocardiography in heart transplant recipients: Relation to coronary allograft vasculopathy. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. febbraio 2015;34(2):195–203.
19. Masarone D, Kittleson M, Gravino R, Valente F, Petraio A, Pacileo G. The Role of Echocardiography in the Management of Heart Transplant Recipients. *Diagnostics*. 11 dicembre 2021;11(12):2338.
20. Costanzo MR, Costanzo MR, Dipchand A, Starling R, Anderson A, Chan M, et al. The International Society of Heart and Lung Transplantation Guidelines for the care of heart transplant recipients. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. agosto 2010;29(8):914–56.
21. Clerkin KJ, Farr MA, Restaino SW, Ali ZA, Mancini DM. Dobutamine stress echocardiography is inadequate to detect early cardiac allograft vasculopathy. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. agosto 2016;35(8):1040–1.
22. Sciacaluga C, Ghionzoli N, Mandoli G, Sisti N, D'Ascenzi F, Focardi M, et al. The role of non-invasive imaging modalities in cardiac allograft

vasculopathy: an updated focus on current evidences. *Heart Fail Rev* [Internet]. 12 agosto 2021 [citato 12 maggio 2022]; Disponibile su: <https://link.springer.com/10.1007/s10741-021-10155-0>

23. Wu YW, Chen YH, Wang SS, Jui HY, Yen RF, Tzen KY, et al. PET Assessment of Myocardial Perfusion Reserve Inversely Correlates with Intravascular Ultrasound Findings in Angiographically Normal Cardiac Transplant Recipients. *J Nucl Med.* giugno 2010;51(6):906–12.
24. Braggion-Santos MF, Lossnitzer D, Buss S, Lehrke S, Doesch A, Giannitsis E, et al. Late gadolinium enhancement assessed by cardiac magnetic resonance imaging in heart transplant recipients with different stages of cardiac allograft vasculopathy. *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging.* 1 ottobre 2014;15(10):1125–32.
25. From AM, Maleszewski JJ, Rihal CS. Current Status of Endomyocardial Biopsy. *Mayo Clinic Proceedings.* novembre 2011;86(11):1095–102.
26. Olymbios M, Kwiecinski J, Berman DS, Kobashigawa JA. Imaging in Heart Transplant Patients. *JACC: Cardiovascular Imaging.* ottobre 2018;11(10):1514–30.
27. Sandhu JS, Uretsky BF, Zerbe TR, Goldsmith AS, Reddy PS, Kormos RL, et al. Coronary artery fistula in the heart transplant patient. A potential complication of endomyocardial biopsy. *Circulation.* febbraio 1989;79(2):350–6.
28. Mathew RC, Gottbrecht M, Salerno M. Computed Tomography Fractional Flow Reserve to Guide Coronary Angiography and Intervention. *Interventional Cardiology Clinics.* luglio 2018;7(3):345–54.
29. Mileva N, Nagumo S, Gallinoro E, Sonck J, Verstreken S, Dierckx R, et al. Validation of Coronary Angiography-Derived Vessel Fractional Flow Reserve in Heart Transplant Patients with Suspected Graft Vasculopathy. *Diagnostics.* 24 settembre 2021;11(10):1750.
30. Nissen S. Coronary angiography and intravascular ultrasound. *The American Journal of Cardiology.* febbraio 2001;87(4):15–20.
31. Labarrere CA. Diagnosis of cardiac allograft vasculopathy Challenges and opportunities. *Front Biosci.* 2017;9(1):141–61.
32. Stork S, Behr T, Birk M, Uberfuhr P, Klauss V, Spes C, et al. Assessment of Cardiac Allograft Vasculopathy Late After Heart Transplantation: When Is Coronary Angiography Necessary? *The Journal of Heart and Lung Transplantation.* settembre 2006;25(9):1103–8.
33. Johnson DE, Alderman EL, Schroeder JS, Gao SZ, Hunt S, DeCampi WM, et al. Transplant coronary artery disease: Histopathologic correlations with

- angiographic morphology. *Journal of the American College of Cardiology*. febbraio 1991;17(2):449–57.
34. Sharples LD, Jackson CH, Parameshwar J, Wallwork J, Large SR. Diagnostic accuracy of coronary angiography and risk factors for post–heart-transplant cardiac allograft vasculopathy. *Transplantation*. 27 agosto 2003;76(4):679–82.
 35. Shah NR, Blankstein R, Villines T, Imran H, Morrison AR, Cheezum MK. Coronary CTA for Surveillance of Cardiac Allograft Vasculopathy. *Curr Cardiovasc Imaging Rep*. novembre 2018;11(11):26.
 36. Tuzcu EM, Kapadia SR, Sachar R, Ziada KM, Crowe TD, Feng J, et al. Intravascular Ultrasound Evidence of Angiographically Silent Progression in Coronary Atherosclerosis Predicts Long-Term Morbidity and Mortality After Cardiac Transplantation. *Journal of the American College of Cardiology*. maggio 2005;45(9):1538–42.
 37. Pollack A, Nazif T, Mancini D, Weisz G. Detection and Imaging of Cardiac Allograft Vasculopathy. *JACC: Cardiovascular Imaging*. maggio 2013;6(5):613–23.
 38. Károlyi M, Kolossváry M, Bartykowszki A, Kocsmár I, Szilveszter B, Karády J, et al. Quantitative CT assessment identifies more heart transplanted patients with progressive coronary wall thickening than standard clinical read. *Journal of Cardiovascular Computed Tomography*. marzo 2019;13(2):128–33.
 39. Kobashigawa JA, Tobis JM, Starling RC, Tuzcu EM, Smith AL, Valentine HA, et al. Multicenter Intravascular Ultrasound Validation Study Among Heart Transplant Recipients. *Journal of the American College of Cardiology*. maggio 2005;45(9):1532–7.
 40. Wever-Pinzon O, Romero J, Kelesidis I, Wever-Pinzon J, Manrique C, Budge D, et al. Coronary Computed Tomography Angiography for the Detection of Cardiac Allograft Vasculopathy. *Journal of the American College of Cardiology*. maggio 2014;63(19):1992–2004.
 41. Logani S, Saltzman HE, Kurnik P, Eisen HJ, Ledley GS. Clinical Utility of Intravascular Ultrasound in the Assessment of Coronary Allograft Vasculopathy: A Review: INTRAVASCULAR ULTRASOUND ASSESSMENT OF ALLOGRAFT VASCULOPATHY. *Journal of Interventional Cardiology*. febbraio 2011;24(1):9–14.
 42. Dyrbuś M, Gąsior M, Szyguła-Jurkiewicz B, Przybyłowski P. The role of optical coherence tomography and other intravascular imaging modalities in cardiac allograft vasculopathy. *pwki*. 2020;16(1):19–29.

43. Park KH, Sun T, Liu Z, Yang SW, Lennon RJ, Lerman LO, et al. Relationship between markers of plaque vulnerability in optical coherence tomography and atherosclerotic progression in adult patients with heart transplantation. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. febbraio 2017;36(2):185–92.
44. Chih S, Chong AY, Mielniczuk LM, Bhatt DL, Beanlands RSB. Allograft Vasculopathy. *Journal of the American College of Cardiology*. luglio 2016;68(1):80–91.
45. Kobashigawa JA, Katznelson S, Laks H, Johnson JA, Yeatman L, Wang XM, et al. Effect of Pravastatin on Outcomes after Cardiac Transplantation. *N Engl J Med*. 7 settembre 1995;333(10):621–7.
46. Arora S, Andreassen AK, Andersson B, Gustafsson F, Eiskjaer H, Bøtker HE, et al. The Effect of Everolimus Initiation and Calcineurin Inhibitor Elimination on Cardiac Allograft Vasculopathy in *De Novo* Recipients: One-Year Results of a Scandinavian Randomized Trial: Everolimus and Cardiac Allograft Vasculopathy. *American Journal of Transplantation*. luglio 2015;15(7):1967–75.
47. Dasari TW, Hennebry TA, Hanna EB, Saucedo JF. Drug eluting versus bare metal stents in cardiac allograft vasculopathy: A systematic review of literature. *Cathet Cardiovasc Intervent*. 1 giugno 2011;77(7):962–9.
48. Johnson MR, Aaronson KD, Canter CE, Kirklin JK, Mancini DM, Mehra MR, et al. Heart Retransplantation. *Am J Transplant*. settembre 2007;7(9):2075–81.
49. Moss AJ, Williams MC, Newby DE, Nicol ED. The Updated NICE Guidelines: Cardiac CT as the First-Line Test for Coronary Artery Disease. *Curr Cardiovasc Imaging Rep*. maggio 2017;10(5):15.
50. Budoff MJ, Achenbach S, Blumenthal RS, Carr JJ, Goldin JG, Greenland P, et al. Assessment of Coronary Artery Disease by Cardiac Computed Tomography: A Scientific Statement From the American Heart Association Committee on Cardiovascular Imaging and Intervention, Council on Cardiovascular Radiology and Intervention, and Committee on Cardiac Imaging, Council on Clinical Cardiology. *Circulation*. 17 ottobre 2006;114(16):1761–91.
51. Morin RL, Gerber TC, McCollough CH. Radiation Dose in Computed Tomography of the Heart. *Circulation*. 18 febbraio 2003;107(6):917–22.
52. Khan A, Khosa F, Nasir K, Yassin A, Clouse ME. Comparison of Radiation Dose and Image Quality: 320-MDCT Versus 64-MDCT Coronary Angiography. *American Journal of Roentgenology*. luglio 2011;197(1):163–8.
53. Tan SK, Yeong CH, Ng KH, Abdul Aziz YF, Sun Z. Recent Update on Radiation Dose Assessment for the State-of-the-Art Coronary Computed Tomography

Angiography Protocols. Dubois L, curatore. PLoS ONE. 23 agosto 2016;11(8):e0161543.

54. Sabarudin A, Sun Z, Ng KH. Radiation dose in coronary CT angiography associated with prospective ECG-triggering technique: comparisons with different CT generations. *Radiation Protection Dosimetry*. 1 maggio 2013;154(3):301–7.
55. A S, Z S, Kh N. Coronary computed tomography angiography with prospective electrocardiography triggering: a systematic review of image quality and radiation dose. *SMedJ*. 15 gennaio 2013;54(1):15–23.
56. O’Neill WW, Kleiman NS, Moses J, Henriques JPS, Dixon S, Massaro J, et al. A Prospective, Randomized Clinical Trial of Hemodynamic Support With Impella 2.5 Versus Intra-Aortic Balloon Pump in Patients Undergoing High-Risk Percutaneous Coronary Intervention: The PROTECT II Study. *Circulation*. 2 ottobre 2012;126(14):1717–27.
57. Hausleiter J, Martinoff S, Hadamitzky M, Martuscelli E, Pschierer I, Feuchtner GM, et al. Image Quality and Radiation Exposure With a Low Tube Voltage Protocol for Coronary CT Angiography. *JACC: Cardiovascular Imaging*. novembre 2010;3(11):1113–23.
58. Herzog BA, Wyss CA, Husmann L, Gaemperli O, Valenta I, Treyer V, et al. First head-to-head comparison of effective radiation dose from low-dose 64-slice CT with prospective ECG-triggering versus invasive coronary angiography. *Heart*. 15 ottobre 2009;95(20):1656–61.
59. Chang HJ, Lin FY, Lee SE, Andreini D, Bax J, Cademartiri F, et al. Coronary Atherosclerotic Precursors of Acute Coronary Syndromes. *Journal of the American College of Cardiology*. giugno 2018;71(22):2511–22.
60. Kay FU, Canan A, Abbara S. Future Directions in Coronary CT Angiography: CT-Fractional Flow Reserve, Plaque Vulnerability, and Quantitative Plaque Assessment. *Korean Circ J*. 2020;50(3):185.
61. Greenland P, Blaha MJ, Budoff MJ, Erbel R, Watson KE. Coronary Calcium Score and Cardiovascular Risk. *Journal of the American College of Cardiology*. luglio 2018;72(4):434–47.
62. Andrews JPM, Fayad ZA, Dweck MR. New methods to image unstable atherosclerotic plaques. *Atherosclerosis*. maggio 2018;272:118–28.
63. Shreya D, Zamora DI, Patel GS, Grossmann I, Rodriguez K, Soni M, et al. Coronary Artery Calcium Score - A Reliable Indicator of Coronary Artery Disease? *Cureus [Internet]*. 3 dicembre 2021 [citato 22 maggio 2022]; Disponibile su: <https://www.cureus.com/articles/78867-coronary-artery-calcium-score---a-reliable-indicator-of-coronary-artery-disease>

64. Motoyama S, Ito H, Sarai M, Kondo T, Kawai H, Nagahara Y, et al. Plaque Characterization by Coronary Computed Tomography Angiography and the Likelihood of Acute Coronary Events in Mid-Term Follow-Up. *Journal of the American College of Cardiology*. luglio 2015;66(4):337–46.
65. Kolossváry M, Szilveszter B, Merkely B, Maurovich-Horvat P. Plaque imaging with CT—a comprehensive review on coronary CT angiography based risk assessment. *Cardiovasc Diagn Ther*. ottobre 2017;7(5):489–506.
66. Motoyama S, Kondo T, Sarai M, Sugiura A, Harigaya H, Sato T, et al. Multislice Computed Tomographic Characteristics of Coronary Lesions in Acute Coronary Syndromes. *Journal of the American College of Cardiology*. luglio 2007;50(4):319–26.
67. Williams MC, Newby DE, Nicol ED. Coronary atherosclerosis imaging by CT to improve clinical outcomes. *Journal of Cardiovascular Computed Tomography*. settembre 2019;13(5):281–7.
68. Hognestad A, Endresen K, Wergeland R, Stokke O, Geiran O, Holm T, et al. Plasma C-reactive protein as a marker of cardiac allograft vasculopathy in heart transplant recipients. *Journal of the American College of Cardiology*. agosto 2003;42(3):477–82.
69. Goeller M, Achenbach S, Duncker H, Dey D, Marwan M. Imaging of the Pericoronary Adipose Tissue (PCAT) Using Cardiac Computed Tomography: Modern Clinical Implications. *Journal of Thoracic Imaging*. maggio 2021;36(3):149–61.
70. Evangelos Oikonomou, MD, Charalambos A. Antoniadou. Detection of Coronary Inflammation Using CT: The CRISP-CT Study. *American College of Cardiology* [Internet]. 30 luglio 2019; Disponibile su: <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2019/07/29/08/34/detection-of-coronary-inflammation-using-ct>
71. Antonopoulos AS, Sanna F, Sabharwal N, Thomas S, Oikonomou EK, Herdman L, et al. Detecting human coronary inflammation by imaging perivascular fat. *Sci Transl Med*. 12 luglio 2017;9(398):eaal2658.
72. Goeller M, Achenbach S, Herrmann N, Bittner DO, Kilian T, Dey D, et al. Pericoronary adipose tissue CT attenuation and its association with serum levels of atherosclerosis-relevant inflammatory mediators, coronary calcification and major adverse cardiac events. *Journal of Cardiovascular Computed Tomography*. settembre 2021;15(5):449–54.
73. Misaka T, Furukawa T, Asato N, Uemura M, Ashikaga R, Ishida T. Perivascular Fat Attenuation Index on Non-Contrast-Enhanced Cardiac Computed Tomography: Comparison with Coronary Computed Tomography Angiography. *OJRad*. 2020;10(03):138–48.

74. Antoniadou C, Antonopoulos AS, Deanfield J. Imaging residual inflammatory cardiovascular risk. *European Heart Journal*. 16 luglio 2019;ehz474.
75. Oikonomou EK, Marwan M, Desai MY, Mancio J, Alashi A, Hutt Centeno E, et al. Non-invasive detection of coronary inflammation using computed tomography and prediction of residual cardiovascular risk (the CRISP CT study): a post-hoc analysis of prospective outcome data. *The Lancet*. settembre 2018;392(10151):929–39.
76. Yu M, Dai X, Deng J, Lu Z, Shen C, Zhang J. Diagnostic performance of perivascular fat attenuation index to predict hemodynamic significance of coronary stenosis: a preliminary coronary computed tomography angiography study. *Eur Radiol*. febbraio 2020;30(2):673–81.
77. Nous FMA, Roest S, Dijkman ED, Attrach M, Caliskan K, Brugts JJ, et al. Clinical implementation of coronary computed tomography angiography for routine detection of cardiac allograft vasculopathy in heart transplant patients. *Transpl Int*. ottobre 2021;34(10):1886–94.
78. Foldyna B, Sandri M, Luecke C, Garbade J, Gohmann R, Hahn J, et al. Quantitative coronary computed tomography angiography for the detection of cardiac allograft vasculopathy. *Eur Radiol*. agosto 2020;30(8):4317–26.
79. Budde RPJ, Nous FMA, Roest S, Constantinescu AA, Nieman K, Brugts JJ, et al. CT-derived fractional flow reserve (FFR_{ct}) for functional coronary artery evaluation in the follow-up of patients after heart transplantation. *Eur Radiol*. marzo 2022;32(3):1843–52.
80. Yang HM, Khush K, Luikart H, Okada K, Lim HS, Kobayashi Y, et al. Invasive Assessment of Coronary Physiology Predicts Late Mortality After Heart Transplantation. *Circulation*. 17 maggio 2016;133(20):1945–50.
81. Günther A, Aaberge L, Abildgaard A, Ragnarsson A, Edvardsen T, Jakobsen J, et al. Coronary computed tomography in heart transplant patients: detection of significant stenosis and cardiac allograft vasculopathy, image quality, and radiation dose. *Acta Radiol*. settembre 2018;59(9):1066–73.
82. Bartykowszki A, Kolossváry M, Jermendy ÁL, Karády J, Szilveszter B, Károlyi M, et al. Image Quality of Prospectively ECG-Triggered Coronary CT Angiography in Heart Transplant Recipients. *American Journal of Roentgenology*. febbraio 2018;210(2):314–9.
83. Stolzmann P, Leschka S, Scheffel H, Krauss T, Desbiolles L, Plass A, et al. Dual-Source CT in Step-and-Shoot Mode: Noninvasive Coronary Angiography with Low Radiation Dose¹. *Radiology*. ottobre 2008;249(1):71–80.
84. Buytaert D, Drieghe B, Van Heuverswyn F, De Pooter J, Gheeraert P, De Wolf D, et al. Combining Optimized Image Processing With Dual Axis

Rotational Angiography: Toward Low-Dose Invasive Coronary Angiography. *JAHA*. 7 luglio 2020;9(13):e014683.

85. Valantine H. Cardiac allograft vasculopathy after heart transplantation: risk factors and management. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. maggio 2004;23(5):S187–93.
86. Baritussio A, Vacirca F, Ocagli H, Tona F, Pergola V, Motta R, et al. Assessment of Coronary Inflammation by Pericoronary Fat Attenuation Index in Clinically Suspected Myocarditis with Infarct-Like Presentation. *JCM*. 16 settembre 2021;10(18):4200.
87. Pergola V, Previtero M, Cecere A, Storer V, Castiello T, Baritussio A, et al. Clinical Value and Time Course of Pericoronary Fat Inflammation in Patients with Angiographically Nonobstructive Coronaries: A Preliminary Report. *JCM*. 20 aprile 2021;10(8):1786.
88. Dai X, Deng J, Yu M, Lu Z, Shen C, Zhang J. Perivascular fat attenuation index and high-risk plaque features evaluated by coronary CT angiography: relationship with serum inflammatory marker level. *Int J Cardiovasc Imaging*. aprile 2020;36(4):723–30.

RINGRAZIAMENTI

Ringrazio tutte le persone che mi hanno supportato in questi 6 anni, a partire dai miei genitori e mia sorella che ci hanno sempre creduto, mi hanno sempre motivato e sono stati sempre presenti in qualsiasi momento. Ringrazio gli amici che mi hanno aiutato e sopportato durante tutto il percorso. Ringrazio Alice il cui sostegno è stato fondamentale nel superare i momenti più difficili di questi 6 anni. Ringrazio anche nonna Wanda e zia Rossana per la loro partecipazione costante prima e durante ogni esame.