

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA

Corso di Laurea in Medicina e Chirurgia

UOC di Cardiocirurgia Pediatrica e Cardiopatie Congenite

Direttore: Chiar.mo Prof. Vladimiro Vida

Dipartimento di Scienze Cardio-Toraco-Vascolari e Sanità Pubblica

Direttore: Chiar.mo Prof. Federico Rea

TESI DI LAUREA

**Origine anomala delle arterie coronarie dall'aorta
(AAOCA): risultati prospettivi a medio termine
dall'EURO-AOCCA database**

Relatore: Chiar.mo Prof. Vladimiro Vida

Correlatore: Chiar.mo Prof. Massimo Padalino

Laureanda: Francesca Zen

Anno Accademico 2023/2024

INDICE

RIASSUNTO	1
ABSTRACT	3
1. INTRODUZIONE	5
1.1 Cardiopatie congenite	5
1.1.1 <i>Epidemiologia</i>	6
1.1.2 <i>Embriogenesi cardiaca</i>	8
1.2 Anatomia delle arterie coronarie	11
1.2.1 <i>Arteria coronaria destra</i>	13
1.2.2 <i>Arteria coronaria sinistra</i>	14
1.3 Anomalie delle arterie coronarie (CAA)	15
1.3.1 <i>Epidemiologia</i>	16
1.3.2 <i>Classificazione</i>	18
1.4 Anomalia di origine delle arterie coronarie dall'aorta (AAOCA)	20
1.4.1 <i>Anomalia di origine delle arterie coronarie dal seno opposto (ACAOS)</i>	22
1.4.2 <i>Fisiopatogenesi</i>	30
1.4.3 <i>Presentazione clinica</i>	36
1.4.4 <i>Diagnosi</i>	38
1.4.4.1 <i>Elettrocardiogramma (ECG)</i>	38
1.4.4.2 <i>Ecocardiogramma (ECO)</i>	38
1.4.4.3 <i>Angiografia Coronarica Invasiva (ICA)</i>	41
1.4.4.5 <i>Angio-TC Coronarica (CTA)</i>	43
1.4.4.6 <i>Risonanza Magnetica Cardiaca (RMC)</i>	45
1.4.4.7 <i>Imaging Cardiaco Nucleare</i>	47
1.4.5 <i>Trattamento</i>	48
2. SCOPO DELLO STUDIO	61
3. MATERIALI E METODI	62
3.1 Dichiarazione etica	62
3.2 Popolazione di studio	62
3.3 Analisi statistica	64
4. RISULTATI	66
4.1 AAOCA: Quadro generale	66
4.2 Confronto “Surgical” vs “Medical”	71
4.2.1 <i>Gruppo “Surgical”: First visit vs Follow-up</i>	76
4.3 Confronto ARCA vs ALCA	79
4.4 Confronto tra gruppi d’età	81
4.5 Sintomi: Quadro generale	84
5. DISCUSSIONE E CONCLUSIONI	88
5.1 Materiale supplementare	96
6. BIBLIOGRAFIA	100

INDICE DELLE ABBREVIAZIONI

AAOCA	Anomalous aortic origin of a coronary artery
ACAOS	Anomalous coronary artery from the opposite sinus of Valsalva
ALCA	Anomalous left coronary artery from the opposite sinus of Valsalva
ARCA	Anomalous right coronary artery from the opposite sinus of Valsalva
Cx	Circumflex artery
ECG	Electrocardiogram
FFR	Fractional flow reserve
IVUS	Intravascular ultrasound
L-AAOCA	Left anomalous aortic origin of a coronary artery
LAD	Left anterior descending artery
LCA	Left coronary artery
LGE	Late gadolinium enhancement
R-AAOCA	Right anomalous aortic origin of a coronary artery
RCA	Right coronary artery
SCA	Single coronary artery
SCD	Sudden cardiac death

RIASSUNTO

Background: L'anomalia di origine delle arterie coronarie dall'aorta (AAOCA) è una malformazione congenita del cuore, rara, che si associa tuttavia ad un incremento del rischio di morte cardiaca improvvisa (SCD), in particolare nei giovani atleti. L'esatto valore del rischio di SCD in questi pazienti rimane in gran parte sconosciuto, nonostante appaia maggiore in alcuni sottotipi di AAOCA, per esempio nel caso di un'arteria coronaria che origina dal seno aortico controlaterale (ACAOS).

Sono tuttora presenti notevoli differenze, a livello internazionale, nella stratificazione del rischio, nella diagnosi e nella gestione di questi pazienti. Le opzioni terapeutiche attualmente disponibili per l'AAOCA comprendono la correzione chirurgica del difetto coronarico oppure l'esclusivo monitoraggio clinico di tale anomalia attraverso regolari visite di follow-up. Un approccio standardizzato migliorerebbe senz'altro il trattamento di questa patologia, ma l'ampia variabilità delle caratteristiche anatomiche e del quadro clinico dell'AAOCA rende purtroppo difficile il raggiungimento di un accordo comune.

Scopo dello studio: Questo studio mira a valutare le differenze nella gestione dell'AAOCA tra i centri partecipanti. L'obiettivo è valutare prospetticamente l'andamento dei pazienti inclusi nello studio, confrontando i risultati a medio termine delle diverse modalità di trattamento disponibili, al fine di individuare l'iter diagnostico-terapeutico migliore per questa cardiopatia.

Materiali e metodi: L'intero studio è stato approvato dal Comitato Etico "Comitato etico per la sperimentazione clinica della Provincia di Padova" (numero di approvazione 4901/AO/20). Lo studio in esame si presenta come un'analisi longitudinale prospettica del registro multicentrico europeo EURO-AAOCA, che attualmente vanta della partecipazione di tredici centri di terzo livello. Ciascuno dei centri di riferimento ha reclutato un numero variabile di pazienti con AAOCA tra gennaio del 2019 e aprile del 2024. I dati anamnestici, anatomici, clinici e diagnostici relativi a prima visita e a follow-up successivi di ciascun paziente arruolato sono stati inseriti su un apposito database comune mediante la piattaforma REDCap. In fase di analisi, sono stati applicati i seguenti criteri di esclusione: anomalie coronariche con normale origine dall'aorta, anomalie dell'origine

coronaria dall'arteria polmonare (ALCAPA, ARCAPA) e anomalie delle arterie coronarie associate a malattie cardiache congenite maggiori. È stata prestata particolare attenzione alla distinzione tra le anomalie di origine delle arterie coronarie dal seno controlaterale (ARCA vs ALCA), alle diverse fasce di età (più nello specifico < 0 o ≥ 18 anni) e alla diversa distribuzione dei sintomi, se presenti, nella popolazione in esame.

Risultati: Al momento dell'analisi (aprile 2024), sono stati inclusi nel registro 318 pazienti con AAOCA (età mediana alla diagnosi di 20 anni; 64% maschi). Al momento della diagnosi, il 56% dei pazienti era sintomatica; il sintomo più comune nella popolazione di studio era il dolore toracico (54%). In 6 pazienti (3.4%) il sintomo d'esordio è stato la morte cardiaca improvvisa (SCD) abortita. In totale, 104 pazienti sono stati sottoposti alla correzione chirurgica del difetto, senza decessi perioperatori; in 213 pazienti si è optato invece per il monitoraggio clinico di tale anomalia esclusivamente attraverso follow-up. I difetti coronarici più frequenti erano, al primo e al secondo posto, rispettivamente l'anomalia di origine della RCA (63.7%) e della LCA (12.6%). In 244 pazienti (78%), il vaso anomalo seguiva un decorso interarterioso tra l'aorta e l'arteria polmonare. Altre caratteristiche anatomiche ad alto rischio includevano la presenza di un tratto intramurale in 160 casi (51%), un ostio di tipo "slit-like" in 126 casi (50%) e un "take-off" ad angolo acuto in 145 casi (58%).

Conclusioni: Nonostante la chirurgia sia considerata un'opzione terapeutica sicura nell'AAOCA, con bassi tassi di mortalità periprocedurale e di complicanze postoperatorie minori, resta da definire in che modo selezionare i pazienti più adatti per la correzione chirurgica. Attualmente, la scelta di intervenire chirurgicamente dipende in genere dalle caratteristiche anatomiche della singola anomalia e dalla sintomatologia del paziente. A causa della rarità e della diversità nella presentazione anatomo-clinica di questa patologia, diventa indispensabile da un lato estendere il follow-up di questi pazienti, per valutare gli effetti a medio e lungo termine dei diversi trattamenti disponibili per l'AAOCA, e dall'altro promuovere la collaborazione tra i vari centri di riferimento, per chiarire le incertezze attuali.

ABSTRACT

Background: Anomalous aortic origin of the coronary arteries (AAOCA) is a rare congenital heart defect, associated however with an increased risk of sudden cardiac death (SCD), particularly among young athletes. The exact risk of SCD in these patients remains largely unknown, although it appears higher in certain subtypes of AAOCA, such as when a coronary artery originates from the opposite aortic sinus (ACAOS).

There are still significant differences, internationally speaking, in risk stratification, diagnosis, and management of these patients. Current treatment options for AAOCA include surgical correction of the coronary defect or solely clinical monitoring of this anomaly through regular follow-up visits. A standardized approach would certainly improve the management of this condition, but the wide anatomical and clinical variability of AAOCA unfortunately complicates reaching a common agreement.

Aim of the study: This study aims to evaluate differences in the management of AAOCA among participating centers. The objective is to prospectively assess the outcomes of the patients included in the study, comparing the mid-term results of the different available treatment options, in order to identify the best management approach for this heart condition.

Materials and methods: The overall study was approved by the Ethics Committee “Comitato etico per la sperimentazione clinica della Provincia di Padova” (approval number 4901/AO/20). This study is a prospective observational study based on the European multicenter registry EURO-AAOCA, which currently counts thirteen participating tertiary care centers. Each center has recruited a variable number of patients with a diagnosis of AAOCA, from January 2019 to April 2024. Anamnestic, anatomical, clinical and diagnostic data from the first visit and next follow-up appointments of each enrolled patient has been uploaded on a common database through the REDCap platform. During our analysis, we applied the following exclusion criteria: coronary anomalies with normal aortic origin, anomalous origin of the coronary arteries from the pulmonary artery (ALCAPA, ARCAPA) and coronary arteries anomalies associated with major congenital heart diseases. We paid particular attention to

anomalous coronary arteries originating from the opposite aortic sinus (ARCA vs ALCA), different age groups (specifically $<$ or \geq 18 years), and the different presentation of symptoms within the study population, if present.

Results: As of April 2024, 318 patients with AAOCA were included in the registry (median age at diagnosis 20 years; 64% male). 56% of our patients were symptomatic at presentation (most commonly chest pain, 54%). Six patients (3.4%) presented with sudden cardiac arrest (SCA). Surgery was performed in 104, with no perioperative deaths, while 213 patients were only referred to medical follow-up. The most prevalent coronary anomalies were right-AAOCA (63.7%), left-AAOCA (12.6%), and circumflex-AAOCA (7%). The most common course was interarterial (78%, N = 244), between the aorta and pulmonary artery. Other high-risk anatomical characteristics included the presence of an intramural segment in 160 cases (51%), a "slit-like" ostium in 126 cases (50%), and a high "take-off" in 145 cases (58%).

Conclusions: Although surgery is a safe procedure in AAOCA, with no operative deaths and few minor post-operative complications, it still needs to be determined how to optimally select the most appropriate patients for surgical repair. Currently, the decision to undergo surgery appears to primarily depend on the anatomical characteristics of the anomalous vessel and whether or not the patient presented with symptoms. Due to the rarity and the anatomical and clinical variability of this condition, it becomes essential, on the one hand, to proceed with the follow-up of these patients, to assess the mid- and long-term outcomes of the different available treatments for AAOCA, and, on the other hand, to promote collaboration among different care centers, in order to clarify current doubts.

1. INTRODUZIONE

1.1 CARDIOPATIE CONGENITE

Le cardiopatie congenite (“Cardiac Heart Disease”, CHD) rappresentano le malformazioni fetali più comuni, interessando fino all’1-2% dei nati vivi e costituendo dunque un’importante causa di morbidità e mortalità infantile¹. Nel complesso, si presentano come un gruppo eterogeneo di anomalie cardiache conseguenti ad alterazioni dello sviluppo del cuore e/o dei grandi vasi durante la vita fetale, con ripercussioni morfo-funzionali sugli stessi al completamento della fase di crescita. Malgrado il significativo implemento delle conoscenze attuali in materia, le esatte componenti genetiche, epigenetiche ed ambientali alla base della maggioranza dei casi di CHD rimangono tuttora sconosciute, nonostante sia ormai pensiero comune che il meccanismo eziopatogenetico sottostante sia con alta probabilità multifattoriale².

La maggior parte dei pazienti con CHD si sottopone a chirurgia, a cielo aperto e/o mininvasiva, a scopo palliativo e correttivo, già durante la prima infanzia e spesso necessita di ulteriori interventi nel corso della propria vita. I più recenti avanzamenti in ambito medico e chirurgico e cardio-interventistico hanno migliorato significativamente l’aspettativa di vita dei pazienti affetti da CHD, con un tasso di sopravvivenza via via crescente in età pediatrica ed un 97% di pazienti che raggiunge l’età adulta. In larga parte, le CHD non si associano ad altre patologie; tuttavia, in presenza di CHD si incorre in un aumentato rischio di sviluppare altri disordini acquisiti, quali cardiopatia ischemica, scompenso cardiaco, fibrillazione atriale, ictus, diabete e cancro¹.

Una diagnosi precoce è indispensabile per ridurre la mortalità infantile: qualsiasi ritardo diagnostico influisce negativamente sulla prognosi del paziente. In seguito ai numerosi progressi nella diagnostica per immagini e all’adozione di linee guida più aggiornate per l’ecografia in campo ostetrico e ginecologico, la diagnosi prenatale delle CHD è migliorata di molto negli ultimi anni. Un’accurata valutazione prenatale attraverso l’ecocardiografia fetale, per esempio, non solo consente di studiare più nello specifico il difetto cardiaco di ciascun paziente con CHD prima della sua nascita, ma fornisce inoltre importanti informazioni circa il

grado di compromissione emodinamica atteso dopo la sua nascita: sulla base di questi risultati, è stato così possibile attuare una più accurata stratificazione del rischio per le diverse tipologie di CHD³.

Allo stesso modo, nella popolazione adulta con CHD, l'impiego di tecniche di imaging cardiaco non invasivo si è dimostrato essenziale per la diagnosi e per un efficace follow-up a lungo termine di questi pazienti, per identificare tempestivamente da un lato potenziali sequele post-operatorie, successive a chirurgia o cateterismo, e dall'altro eventuali complicanze secondarie alla patologia sottostante. Lo strumento principe per i pazienti con CDH si conferma l'ecocardiografia transtoracica (TTE), a cui si affiancano altre modalità diagnostiche altrettanto utili nella valutazione anatomica e funzionale dei singoli casi, quali risonanza magnetica cardiovascolare (RMC), la tomografia computerizzata coronarica (CTA) e l'imaging da sforzo⁴.

1.1.1 Epidemiologia

Negli ultimi anni si è osservato un progressivo aumento dell'incidenza delle CHD nella popolazione generale fino all'1-2%, possibilmente secondario ad un aumento del numero di diagnosi di casi lievi.

In linea generale, il 60% delle CHD si presenta in forma lieve, come il difetto del setto interatriale, il difetto del setto interventricolare e la stenosi polmonare; le forme moderate sono circa il 30%, tra cui rientrano la coartazione dell'aorta, la tetralogia di Fallot, la stenosi aortica e l'anomalia di Ebstein; nel restante 10% dei casi ci si trova di fronte a forme complesse, di cui si segnalano il ventricolo unico, l'atresia polmonare e la trasposizione delle grandi arterie⁵.

Attualmente, il 97% dei pazienti pediatrici con CHD raggiungono l'età adulta; il 70% di coloro che arrivano ai 18 anni toccherà la soglia dei 70 anni. Più nello specifico, secondo uno studio di Dellborg et al. (2023), dagli anni '80 ad oggi, la probabilità di sopravvivenza fino all'età adulta in questa popolazione è salita dal 50% all'85% per le cardiopatie congenite più complesse, dal 70% al 92% per quelle moderate e dal 95% al 99% per quelle lievi¹. Da ciò ne deriva che globalmente si

registra una maggiore prevalenza di CHD nella popolazione adulta rispetto a quella pediatrica: si stima che sussista un rapporto 2:1 tra la prima e la seconda^{5,6}.

In passato, l'aspettativa di vita per chi soffriva di CHD era decisamente inferiore rispetto al presente e la diagnosi avveniva spesso post-mortem in sede autoptica. Dal 1987 al 2005, si è registrata una riduzione complessiva > 30% della mortalità nei pazienti con CHD, addirittura del 67% nei pazienti pediatrici con forme complesse. A fronte del recente calo della mortalità, specie nelle anomalie più severe, si può affermare che l'età media della popolazione con CHD sia in crescita, al punto che, dal 1987 al 2005, ad esempio, l'età mediana alla morte è aumentata in generale di 15 anni, passando dai 60 ai 75 anni, e di 21 anni nei casi più gravi (dai 2 anni nel 1987 ai 23 nel 2005)⁶.

Stando alle previsioni di Benziger et al. (2015), si prospetta un incremento costante della prevalenza di adulti affetti da CHD (*Adult Congenital Heart Disease, ACHD*) sino al 2050, dopodiché si assisterà ad un plateau, salvo cambiamenti significativi della prevalenza alla nascita o della mortalità, fino a quando il graduale aumento del numero totale di casi di ACDH seguirà l'andamento di crescita della popolazione generale⁷.

Nonostante l'eventuale ricorso alla correzione chirurgica, la quasi totalità delle cardiopatie congenite è spesso causa di sequele a lungo termine. Un allungamento dell'aspettativa di vita con CHD comporta in aggiunta un maggiore rischio di incorrere in malattie cardiovascolari acquisite, tra cui coronaropatia, aritmie, endocarditi, ma non solo; di pari passo accresce infatti anche l'incidenza di disordini metabolici, quali diabete di tipo 1 e 2 e dislipidemie, e disturbi muscoloscheletrici, come sarcopenia e fratture⁵. Tutto ciò ha un impatto notevole sul sistema sanitario, per cui risulta di fondamentale importanza pianificare al meglio le future necessità assistenziali dei pazienti con CHD.

1.1.2 Embriogenesi cardiaca

Una chiara panoramica dei passaggi che guidano lo sviluppo del cuore durante la vita embrionale è indispensabile per comprendere la genesi delle cardiopatie congenite, poiché qualsiasi alterazione che comprometta la buona riuscita di questo processo è causa indiscussa delle stesse.

Il differenziamento cardiaco inizia durante la gastrulazione. Tra il 19° e il 23° giorno, cellule del mesoderma splancnico della regione cefalica si staccano da quest'ultimo e differenziano in angioblasti, che si organizzano a formare la "semiluna cardiaca", ossia una rete di piccoli vasi sanguigni a forma di ferro di cavallo, che costituisce l'immediato precursore del cuore, nella quale si distinguono due tubi endocardici primitivi (destro e sinistro) e due vasi longitudinali (aorte dorsali).

Il sollevamento dei margini laterali dell'embrione avvicina i tubi endocardici, che si fondono

tra loro in direzione antero-posteriore; in contemporanea, i tubi vengono circondati dalla splancnopleura che forma il cosiddetto mantello mioepicardico, da cui

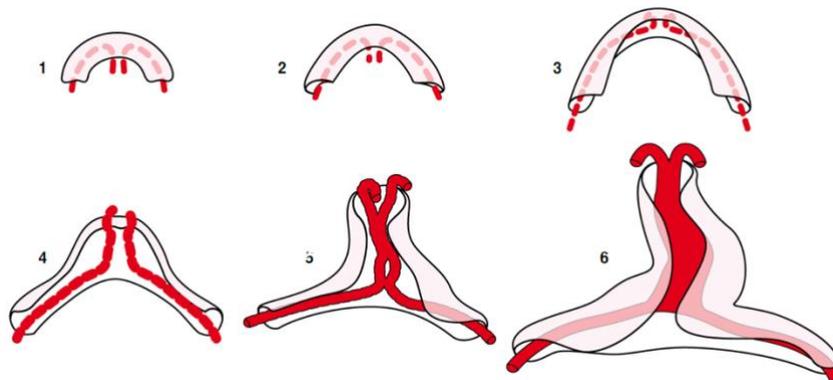


Figura 1: Progressivo inglobamento dei tubi in via di fusione da parte della parete della cavità pericardica⁸

origineranno i cardiomiociti del miocardio e all'epicardio (o pericardio viscerale) (Figura 1).

Tra il 23° e il 28° giorno, l'abbozzo cardiaco tubulare si allunga e si ripiega, assumendo una forma a S e dando origine al *loop* cardiaco. In condizioni normali, per un corretto orientamento delle camere cardiache in via di sviluppo l'una rispetto

all'altra, questo ripiegamento avviene verso destra (*D-loop*); esistono condizioni patologiche in cui avviene invece verso sinistra (*L-loop*).

Nel frattempo, si formano e si accrescono evidenti espansioni che suddividono il cuore in quattro regioni (*Figura 2*), che sono, in direzione cranio-caudale:

- bulbo, suddivisibile a sua volta in tronco arterioso (da cui nasceranno aorta ascendente e tronco polmonare), cono arterioso e segmento ventricolare (futuro ventricolo destro)
- ventricolo primitivo (futuro ventricolo sinistro), che si congiunge al bulbo tramite il canale interventricolare primitivo
- atrio primitivo (futuro atrio destro e atrio sinistro), in comunicazione con il ventricolo primitivo per mezzo del canale atrioventricolare
- seno venoso

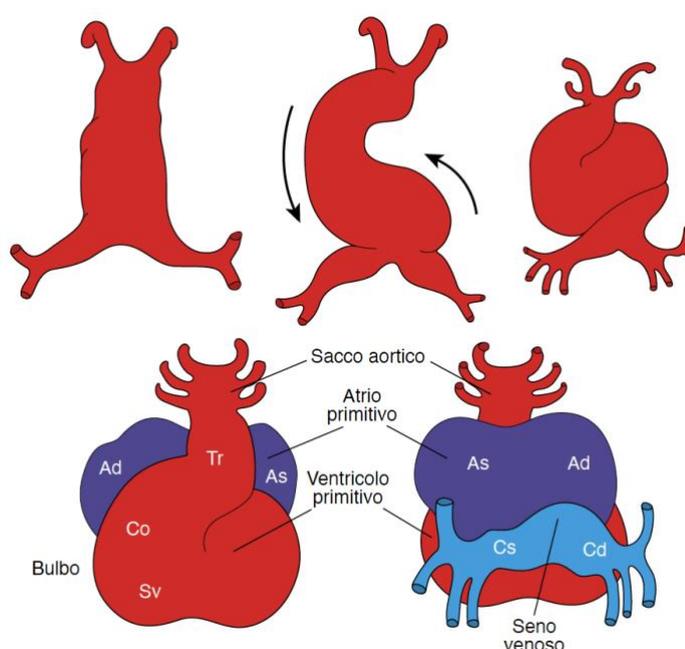


Figura 2: Rotazione dell'abbozzo cardiaco visto di fronte (in alto) e suo aspetto anteriore e posteriore (in basso) alla fine dei movimenti. Tr, tronco; Co, cono; Sv, segmento ventricolare; Cs, corno sinistro; Cd, corno destro; As, atrio sinistro, Ad = atrio destro⁸.

La suddivisione dei due atri primitivi e del canale atrioventricolare avviene gradualmente. Alla fine della quarta settimana, un setto di tessuto sottile a forma di semiluna, il *septum primum*, emerge dal tetto degli atri e cresce verso il basso in direzione del canale atrioventricolare. Gli atri rimangono in comunicazione tra loro mediante una piccola apertura, detta *ostium primum*. Nel mentre, quattro

rigonfiamenti di cellule mesenchimali (cuscinetti endocardici) si sviluppano al di sotto dell'endocardio lungo il contorno del canale atrioventricolare; i cuscinetti superiore e inferiore si fondono poi a formare il *septum intermedium*, che divide il canale atrioventricolare nei canali atrioventricolari destro e sinistro, affinché ogni atrio comunichi con il corrispettivo ventricolo. Alla fine della sesta settimana il *septum primum* si fonde con il *septum intermedium* fino a chiudere progressivamente l'*ostium primum*.

La definizione morfologica dei ventricoli e la loro separazione avvengono tra la quarta e la quinta settimana. L'espansione dei due ventricoli porta all'avvicinamento e alla graduale fusione delle loro pareti mediali, nonché alla formazione di un setto muscolare interventricolare a livello del canale interventricolare. I ventricoli rimangono in comunicazione tra loro attraverso una piccola apertura, detta forame interventricolare. Alla fine della quinta settimana, si completa la chiusura di tale forame a seguito della proliferazione di tre linee cellulari mesenchimali, due di origine dalle creste del cono ed una dal cuscinetto endocardico inferiore del canale atrioventricolare; questa parte del setto interventricolare è chiamata parte membranosa del setto ventricolare.

A partire dalla fine della quarta settimana, si formano due creste tissutali in corrispondenza del segmento tronco-conico del bulbo (creste del tronco), più precisamente, una sul versante superiore destro della parete del tronco (cresta superiore destra del tronco), l'altra sul versante inferiore sinistro (cresta inferiore sinistra del tronco). Le due creste si incontrano e si saldano, per creare un unico setto del tronco che divide il canale in due metà corrispondenti al primo tratto dell'aorta e del tronco polmonare.

Le creste del tronco si continuano in basso con due creste analoghe formatesi nella parete del cono del bulbo (creste del bulbo). Le creste del bulbo si fondono tra loro e con le creste del tronco in modo da formare un setto spirale, il setto aortico-polmonare, che separa completamente queste regioni in due canali. Questa sezione bipartita del cono forma a livello del ventricolo destro definitivo il cono arterioso o infundibolo, da dove nasce l'arteria polmonare, e a livello del ventricolo sinistro definitivo il vestibolo aortico, da dove nasce l'aorta. La separazione dei tratti di efflusso aortico e polmonare diventa completa quando il setto aortico-polmonare si fonde in basso con il cuscinetto endocardico inferiore del canale atrioventricolare.

La forma a spirale del setto è il motivo per cui l'aorta, inizialmente in sede posteriore, si porta poi in avanti, al contrario di quanto succede per il tronco polmonare (*Figura 3*).

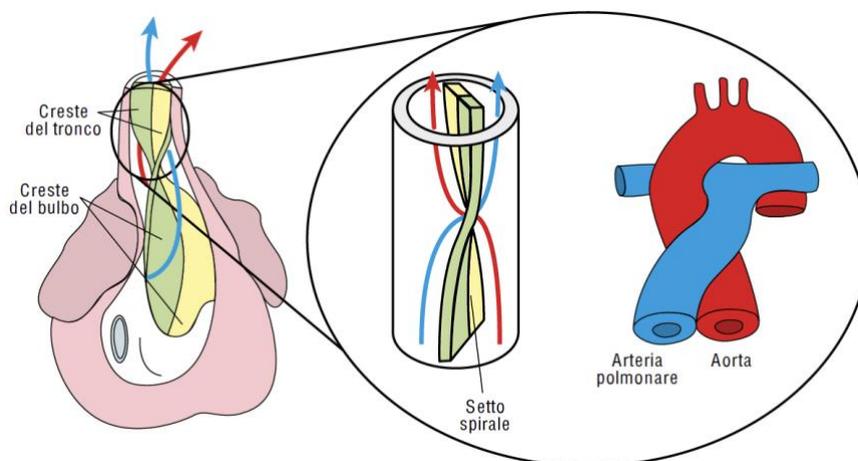


Figura 3: Formazione del setto aortico-polmonare.

All'origine dell'aorta e dell'arteria polmonare si formano gli abbozzi delle valvole semilunari, a partire dall'espansione di cellule mesenchimali delle creste troncoconiche nel tratto del cono arterioso e del vestibolo aortico, durante la fusione delle stesse creste. Il risultato è la creazione di tre tubercoli rivestiti dall'endocardio (semilune valvolari), che si assottigliano a causa del flusso di sangue, rimodellandosi quindi in tre lembi a nido di rondine con concavità verso il vaso e convessità verso il corrispondente ventricolo. Tale morfologia serve per garantire l'apertura delle valvole verso i vasi durante la sistole ventricolare ed impedire il reflusso di sangue nei ventricoli durante la diastole⁸.

1.2 ANATOMIA DELLE ARTERIE CORONARIE

L'apporto ematico del cuore è garantito dalle arterie coronarie, destra e sinistra, assieme alle relative diramazioni.

L'origine delle arterie coronarie ha sede in corrispondenza della valvola aortica, tricuspidale, in cui è possibile distinguere tre foglietti "a nido di rondine", che si aprono e si chiudono per controllare il flusso sanguigno unidirezionale dal

ventricolo sinistro all'aorta, prevenendo il reflusso di sangue in fase di rilasciamento ventricolare.

Alla base della radice aortica, posteriormente a ciascuna cusvide valvolare, si trovano i seni di Valsalva, ossia rigonfiamenti parietali che accolgono parte del sangue refluo del ventricolo sinistro durante la diastole, permettendo in contemporanea il riempimento delle coronarie con un flusso non turbolento. Si parla di seni di Valsalva anteriore destro, anteriore sinistro e posteriore. Dal seno posteriore, in genere, non origina alcun vaso, motivo per il quale è anche definito “non aortico”. Dal seno aortico destro origina di norma l'arteria coronaria omolaterale e, analogamente, l'arteria coronaria sinistra origina dal seno aortico sinistro.

Gli osti coronarici si collocano al centro dei seni corrispondenti, all'altezza della giunzione sino-tubulare, nonché punto di passaggio tra radice aortica e aorta ascendente.

Nel loro punto di partenza, le arterie coronarie si dipartono dall'aorta perpendicolarmente a quest'ultima. Talvolta nascono in posizione più craniale, al di sopra della giunzione sino-tubulare, assumendo inoltre un'angolazione più acuta (“high take-off”).

Le arterie coronarie e le loro principali ramificazioni decorrono sulla superficie esterna del cuore, a livello dell'epicardio, ossia il foglietto viscerale della sierosa cardiaca (pericardio). I rami arteriosi più distali e di minor calibro si approfondano infine nello spessore del miocardio, portandosi fino allo strato subendocardico⁹.

La classificazione delle diverse arterie dell'albero coronarico non fa riferimento alla loro origine o porzione prossimale, bensì al territorio di distribuzione di ciascun vaso. Per questo motivo, non è essenziale che la RCA e la LCA abbiano origine dal seno coronarico omolaterale per essere riconosciute come tali: a tal proposito torna utile valutarne piuttosto il decorso e la regione di miocardio che irrorano¹⁰.

1.2.1 Arteria coronaria destra

L'arteria coronaria destra, immediatamente dopo l'origine dal seno aortico destro, si dirige in basso e a destra e decorre nel solco atrioventricolare, fra l'auricola destra e il tratto di efflusso del ventricolo destro, per poi superare il margine acuto e portarsi sulla superficie diaframmatica del cuore, dove prosegue in direzione della cosiddetta "crux cordis", punto di intersezione tra solco atrioventricolare posteriore e interventricolare posteriore.

A questo livello, piega in basso formando un'ansa a U ed emette il ramo discendente posteriore per il solco interventricolare posteriore, fino ai pressi dell'apice cardiaco: si parla in questo senso di circolo coronarico a dominanza destra (80-90% casi). Quando la dominanza coronarica è sinistra, invece, l'arteria coronaria destra si esaurisce prima di raggiungere la *crux cordis*.

Durante il suo decorso fornisce numerosi rami collaterali:

- arteria del cono: partecipa alla perfusione della faccia sternocostale del ventricolo destro e in particolare dell'infundibolo polmonare;
- arteria del nodo atrioventricolare: in caso di dominanza destra, ha origine dal punto più sporgente dell'ansa creata dalla RCA a livello della *crux cordis*, si approfonda nel trigono fibroso destro e raggiunge infine l'area nodale;
- arteria interventricolare posteriore: si presenta come continuazione della RCA e fornisce, nel suo decorso attraverso il solco interventricolare posteriore, seppur con una certa variabilità interindividuale, rami per le porzioni ventricolari limitrofe destre e sinistre e rami settali (o perforanti) che irrorano il terzo posteriore del setto interventricolare, formando frequenti anastomosi con i vasi omologhi di provenienza dall'arteria discendente anteriore;
- rami atriali: due o tre vasi che si distribuiscono alla parete dell'atrio destro, di cui si ricorda il primo, che si porta in prossimità dello sbocco della vena cava superiore e nel 55% dei casi fornisce l'irrorazione alla formazione del nodo senoatriale, prendendo il nome di arteria nodale;

- rami ventricolari: si distribuiscono alla porzione di efflusso del ventricolo destro, sono assai brevi ma tra questi un vaso, più sviluppato, decorre lungo il margine acuto fino quasi alla punta del cuore, dando origine alla arteria del margine acuto;
- rami atriali e ventricolari: originano dalla RCA durante il suo decorso posteriore e perfondono ciascuno porzioni limitate della faccia diaframmatica dell'atrio e del ventricolo destro⁹.

1.2.2 Arteria coronaria sinistra

In seguito alla sua origine dal seno aortico sinistro si dirige in basso e a sinistra e decorre per un tratto molto breve (1 cm) lungo il solco coronario, per poi prontamente dividersi a livello del margine dell'auricola sinistra, nei suoi due rami terminali, di calibro paragonabile:

- arteria interventricolare (o discendente) anteriore: si presenta come continuazione della LCA e discende, affiancata inizialmente dalla vena cardiaca magna, lungo il solco interventricolare anteriore fino all'incisura cardiaca del margine acuto, al cui livello cede brevi rami per la vascolarizzazione della superficie diaframmatica della punta del cuore; durante il suo tragitto, fornisce inoltre rami per la faccia sternocostale dei ventricoli destro e sinistro e per il setto interventricolare. Tra i vasi di destra, si ricorda il ramo superiore, che si porta al cono polmonare e si anastomizza con l'arteria infundibolare della RCA. Il primo ramo sinistro, di calibro discreto, prende il nome di prima arteria diagonale e irrorava larga parte della faccia sternocostale del ventricolo sinistro fino al margine ottuso; gli altri vasi di sinistra (arterie diagonali) hanno calibro minore e contribuiscono alla restante irrorazione del ventricolo sinistro. I rami settali (o perforanti) raggiungono profondamente il setto interventricolare nei suoi due terzi anteriori e si anastomizzano con gli omonimi di provenienza dall'arteria discendente posteriore; all'interno del territorio di perfusione del primo ramo perforante è compresa anche la componente ventricolare del sistema di conduzione.

- arteria circonflessa: si allontana dalla LCA con direzione quasi perpendicolare a quest'ultima, per poi dirigersi posteriormente, accolta nel solco atrioventricolare assieme al seno coronario, e circondare l'anulus della valvola mitrale; una volta oltre il margine ottuso, sulla faccia diaframmatica del cuore, se il sistema coronarico è a dominanza destra si esaurisce prima della *crux cordis*, mentre nei modelli cardiaci a dominanza sinistra la Cx raggiunge tale punto di repere e fornisce l'arteria interventricolare posteriore. Emette numerose collaterali, che si distinguono in rami atriali e ventricolari. Il primo ramo atriale, nel 45% dei casi, dà origine all'arteria del nodo senoatriale per l'apposita formazione nodale. Si segnala inoltre il circolo arterioso di Kugel, che si ottiene dall'anastomosi tra uno dei rami atriali della Cx e un vaso atriale di provenienza dalla RCA. Fra i rami ventricolari, l'arteria del margine ottuso, la più voluminosa, decorre lungo il margine ottuso e provvede all'irrorazione della parete laterale del ventricolo sinistro fino alla porzione apicale.

Nel 30% dei casi, nel suo punto biforcazione, la LCA emette un terzo ramo, noto come arteria intermedia, che si diparte in senso caudale e obliquo verso la faccia sternocostale del ventricolo sinistro, in posizione intermedia tra l'arteria discendente anteriore e l'arteria circonflessa. La LCA non fornisce altrimenti altri rami collaterali degni di nota⁹.

1.3 ANOMALIE DELLE ARTERIE CORONARIE (CAA)

Le anomalie delle arterie coronarie (CAA) costituiscono un gruppo eterogeneo di cardiopatie congenite, caratterizzato da una varietà di difetti a carico della circolazione arteriosa coronarica. Si tratta di malformazioni relativamente rare, ma di particolare rilevanza clinica in quanto costituiscono una potenziale causa di ischemia miocardica e di morte cardiaca improvvisa (*Sudden Cardiac Death*, SCD).

Analisi genomiche mediante "lineage tracing" hanno dimostrato che l'endotelio coronarico si origina a partire da due diverse linee di progenitori cellulari, l'una di

derivazione dal seno venoso e l'altra dall'endocardio ventricolare. Dalla loro unione si forma il plesso coronarico, che in un secondo momento forma una connessione con il tratto prossimale dell'aorta ascendente a livello della giunzione sinotubulare. La giunzione luminale tra il plesso coronarico e l'aorta dà avvio alla vascolarizzazione dei vasi coronarici, con loro conseguente rimodellamento e successivo reclutamento di cellule muscolari lisce vascolari di provenienza dall'epicardio. Alterazioni durante questo delicato processo possono essere causa di anomalie coronariche congenite¹¹.

Si conosce ancora poco sulle basi genetiche delle CAA. I geni implicati nell'embriogenesi delle arterie coronarie sono numerosi, così come i diversi loci genici la cui mutazione può provocare la genesi di un'anomalia coronarica potenzialmente letale¹². Vista la complessità di questo processo, è probabile che la maggioranza dei casi di CAA sia conseguenza di mutazioni de novo di geni chiave coinvolti nella differenziazione e/o migrazione dei precursori cellulari coronarici. Uno studio di Bonet et al. (2018)¹³ ha dimostrato, per esempio, come la delezione di CCBE1 interferisca con la via di segnale di VEGF-C, essenziale per la corretta ramificazione dei vasi coronarici, determinando un'anomala configurazione dell'albero coronarico come esito finale.

1.3.1 Epidemiologia

Secondo l'attuale letteratura, la prevalenza effettiva delle anomalie coronariche congenite (CAA) nella popolazione generale varia dallo 0,2% al 5,8%. Tra le possibili cause di questo ampio range, emergono differenze nelle metodiche diagnostiche scelte, oltre che nelle caratteristiche anatomiche e nella presentazione clinica dei pazienti in esame, a cui si aggiunge una certa variabilità nella definizione stessa delle diverse tipologie di anomalie coronariche. In genere, in mancanza di una chiara indicazione clinica, non si raccomanda l'esecuzione di uno screening per indagare queste malformazioni. Di conseguenza, la reale incidenza complessiva di questa condizione patologica rimane tuttora sconosciuta¹¹.

Per una stima più precisa della prevalenza di CAA nella popolazione generale, si ripropone uno studio di Cheitlin M. e MacGregor J. (2009)¹⁴. La loro idea è stata quella di creare tre diverse raccolte dati, sulla base della metodica impiegata per la

diagnosi di CAA, tra cateterismo, ecocardiografia e autopsia. Ciascuna di queste tecniche presenta delle limitazioni.

Il cateterismo, per esempio, è indicato solo in pazienti in cui vi sia il sospetto di una patologia cardiaca. Un'analisi che si basi solo su questi dati escluderebbe di conseguenza pazienti con CAA asintomatici, anche in seguito a morte improvvisa qualora il paziente non avesse lamentato sintomi previo l'evento. In aggiunta a ciò, nei pazienti pediatrici sottoposti a cateterismo per lo studio di altre CHD, spesso non si ricerca un'eventuale anomalia di origine delle arterie coronarie dall'aorta (AAOCA), sottostimando l'effettiva prevalenza di CAA in questa popolazione. Si riporta una ricerca condotta da Yamanaka O. e Hobbs R. (1990)¹⁵, secondo cui, su 126.595 pazienti adulti, 1.686 (1,3%) presentavano anomalie coronariche, di cui l'87% era positivo per AAOCA e il restante 13% per fistole coronariche.

L'ecocardiografia occupa un ruolo centrale nella diagnosi precoce di CAA, in primis nella popolazione pediatrica: è infatti uno strumento non invasivo e di facile utilizzo che rende possibile, nella patologia in questione, la visualizzazione dell'ostio e del decorso prossimale delle arterie coronarie. In questo contesto, di particolare rilievo è una pubblicazione di Lytrivi et al. (2008)¹⁶. In un arco temporale di 13 anni, mediante valutazione prospettica dell'origine e del decorso di entrambe le coronarie in 14.546 ecocardiografie, sono stati identificati 166 pazienti con 168 anomalie coronariche clinicamente silenti, di cui 111 erano anomalie di origine dall'aorta, con: "high take off" della RCA al di sopra della giunzione sinotubulare in 53 casi, R-AAOCA in 24 casi, L-AAOCA in 6 casi, singola arteria coronarica in 9 casi e altre anomalie coronariche nei casi restanti; il decorso prossimale dell'arteria anomala era interarterioso in 4 dei 6 pazienti con L-AAOCA e in 23 dei 24 pazienti con R-AAOCA.

L'esecuzione di numerose autopsie nel corso degli anni ha certamente contribuito a ottenere una stima più accurata della prevalenza delle CAA nella popolazione generale. Un limite di questa procedura in tal senso è che viene svolta in un numero selezionato di casi e che è comune, durante un'autopsia di routine, non rilevare un'anomalia di origine di un'arteria coronaria dal seno di Valsalva opposto. In un'indagine decennale condotta da Alexander R. e Griffith G. (1956)¹⁷ su 18.590 autopsie, sono stati individuati 54 casi (0,3% del totale) con anomalie coronariche.

Supponendo che la prevalenza di R-AAOCA e L-AAOCA insieme sia lo 0,12% della popolazione generale¹⁵, se si considera che si registrano intorno ai 3,6 milioni di nuove nascite negli USA annualmente¹⁸, è possibile affermare che 4,320 di loro nascono con una di queste due anomalie ogni anno.

1.3.2 Classificazione

Nella definizione di anomalie coronariche, sono incluse tutte le possibili varianti anatomiche che non rispettano la normale architettura dell'albero coronarico, presenti in <1% della popolazione generale. In *Tabella I* sono elencate le tipiche caratteristiche delle arterie coronarie nell'uomo; qualora queste non fossero rispettate, si è verosimilmente di fronte ad un'anomalia¹⁰.

Feature	Range
No. of ostia	2 to 4
Location	right and left anterior sinuses (upper midsection)
Proximal orientation	45° to 90° off the aortic wall
Proximal common stem or trunk	only left (LAD and Cx)
Proximal course	direct, from ostium to destination
Mid-course	extramural (subepicardial)
Branches	adequate for the dependent myocardium
Essential territories	RCA (RV free wall), LAD (anteroseptal), OM (LV free wall)
Termination	capillary bed

Tabella I: LAD, a. discendente anteriore; Cx, a. circonflessa; RCA, a. coronaria destra; RV, ventricolo destro; OM, a. del margine ottuso; LV, ventricolo sinistro

Non esiste una classificazione universalmente condivisa delle CAA, si distinguono il più delle volte sulla base dell'alterazione anatomica che le descrive. In questo senso, si parla di anomalie di origine dal seno aortico, di decorso, di terminazione, di dimensioni e/o di numero¹⁹.

A seguire, si propone una classificazione embriologico-anatomica di Pérez-Pomares et al. (2016)²⁰, in cui sono state individuate tre principali categorie di CAA, che sono: (A) anomalie di origine e decorso, (B) anomalie intrinseche all'anatomia coronarica, (C) anomalie di interazione tra arteria coronaria e miocardio (*Tabella II*).

Tabella II: Classificazione embriologico-anatomica delle CAA

A. Anomalies of CA connection

a. to the pulmonary artery (PA)/pulmonary circulation

1. *LCA to posterior facing sinus (ALCAPA)*
2. *LCX to posterior facing sinus*
3. *LAD to posterior facing sinus*
4. *RCA to anterior right facing sinus*
5. *Ectopic connection (outside facing sinuses) of any CA to PA left sinus, trunk, or branch*
6. *RV*

b. to the aorta/systemic circulation

1. *Absent left main trunk (split LCA)*
 2. *Anomalous CA ostium location within or near proper aortic sinus of Valsalva:*
 - High tubular aorta
 - Low aorta
 - Commissural (with acute angle)
 3. *Anomalous CA ostium location at improper aortic sinus- wrong sinus:*
 - RCA to left sinus
 - LCA to right sinus
 - LCX to RCA/ or sinus
 - LAD to RCA/or sinus
 - RCA or LCA to posterior sinus, with anomalous course: interarterial, prepulmonic, intraseptal, retroaortic, posterior atrioventricular groove or retrocardiac, postero-anterior interventricular groove
 4. *Single CA*
 5. *Anomalous CA ostium location outside sino-tubular aorta:*
 - LV
 - Ascending aorta
 - Aortic arch
 - Others (innominate artery; right carotid artery; internal mammary artery; bronchial artery; subclavian artery; descending thoracic aorta)
-

B. Anomalies of intrinsic CA anatomy

1. *CA ostial stenosis or atresia*
2. *CA ostial dimple*
3. *CA ectasia or aneurysm*
4. *Absent CA*
5. *CA hypoplasia*
6. *Anomalous CA ramification:*
 - Anomalous origin of PD from LAD or septal penetrating branch
 - Split RCA
 - Split LAD
 - Ectopic origin of first septal branch (RCA, right sinus, diagonal,
 - LCX)

C. Anomalous myocardial/CA interaction

1. *Intramural course ('myocardial bridge')*
2. *Subendocardial course*
3. *Fistulae from RCA, LCA, or infundibular artery to: RV, RA, coronary sinus, superior vena cava, PA, PV, LA, LV, multiple*
4. *Inadequate arteriolar/capillary*

1.4 ANOMALIA DI ORIGINE DELLE ARTERIE CORONARIE DALL'AORTA (AAOCA)

Le anomalie di origine delle arterie coronarie dall'aorta (AAOCA) possono essere presenti singolarmente o in associazione ad altre cardiopatie congenite (CHD), quali la trasposizione delle grandi arterie (TGA) o la tetralogia di Fallot (6% dei casi circa), oppure in pazienti con altre malformazioni cardiache come la valvola aortica bicuspidale (VAB); sono stati inoltre osservati casi di AAOCA in pazienti affetti da disordini ereditarie del tessuto connettivo, come la sindrome di Marfan²¹.

Tra le varianti più comuni di AAOCA si trovano le arterie coronarie destra e sinistra con origine dal seno opposto (ACAOS). Talvolta accade che le due arterie prendano origine dal medesimo seno e in tal caso, a seconda della localizzazione dell'ostio in questione, si parlerà di anomalia di origine e del decorso prossimale o della RCA o della LCA; se l'ostio coronarico comune ha sede ectopica (al di sopra di una commessura valvolare), allora entrambe le arterie avranno origine anomala.

Occasionalmente, è addirittura possibile che una o entrambe le arterie coronarie originino dal seno non coronarico²².

Da un'analisi di Yuksel S. et al. (2013)²³ su 16.573 pazienti, è emerso che i sottotipi di AAOCA più frequenti comprendono l'origine anomala dell'arteria circonflessa (Cx) dalla RCA o dal seno di Valsalva destro e l'origine della RCA o della LCA dal vaso controlaterale o da un seno di Valsalva inappropriato oppure da un ostio ectopico a livello dell'aorta ascendente. La frequenza delle anomalie dell'origine aortica dell'arteria coronaria sinistra (L-AAOCA o AAOLCA) si aggira intorno al 0,03-0,15%; per le anomalie di origine dall'aorta dell'arteria coronaria destra (R-AAOCA o AAORCA) tale valore varia tra lo 0,28% e lo 0,92%²⁴.

In condizioni normali, l'orifizio aortico si trova a destra e posteriormente rispetto a quello polmonare. In presenza di CHD che interessano nello specifico il tratto di efflusso del ventricolo sinistro, invece, l'ostio aortico può spostarsi e collocarsi a destra fianco a fianco, a destra anteriormente, frontalmente o, ancora, a sinistra anteriormente all'orifizio polmonare. A prescindere dalla posizione in cui si trova la valvola aortica, è sempre possibile riconoscere due seni coronarici rivolti verso la valvola polmonare, detti perciò "facing sinus" (in genere il destro e il sinistro), e un terzo, solitamente il posteriore, opposto alla stessa ("non-facing sinus"). Ne consegue che eventuali variazioni nel posizionamento delle due grandi arterie modificano anche il normale rapporto dei singoli seni semilunari con la valvola polmonare (*Figura 1*).

Agli inizi degli anni '80, è stata proposta una classificazione, nota come "Convezione di Leiden", in cui la denominazione dei seni semilunari faccia sempre riferimento al "non-facing sinus", da cui di norma non ha origine alcun vaso. Si parte posizionandosi su quest'ultimo, lasciando davanti a sé l'origine dell'arteria polmonare; a questo punto, si individuano un "seno 1", che corrisponde al "facing sinus" presente alla propria destra, ed un "seno 2", alla propria sinistra. Da qui, procedendo in ordine antiorario, è possibile riconoscere prima l'arteria coronaria destra (RCA) e a seguire l'arteria coronaria sinistra (LCA), che prontamente si divide in arteria discendente anteriore (LAD) e arteria circonflessa (Cx).

Quando si descrivono l'anatomia coronarica attraverso questa classificazione, rami arteriosi che originano da seni aortici diversi si distinguono perché separati nella dicitura mediante virgola; analogamente, vasi con un'origine comune sono riportati

in successione senza interposizione di virgola (*Figura 2*). In un soggetto sano, l'ordine di distribuzione delle coronarie sarà indicato come 1R-2LCx.

È stata successivamente presentata una versione più aggiornata di tale classificazione, che metta inoltre in luce specifiche caratteristiche anatomiche della circolazione coronarica, notoriamente ad alto rischio ischemico. Tra queste, si ricordano la presenza di un decorso interarterioso, contrassegnato con un asterisco (*), e di un tratto intramurale²⁵.

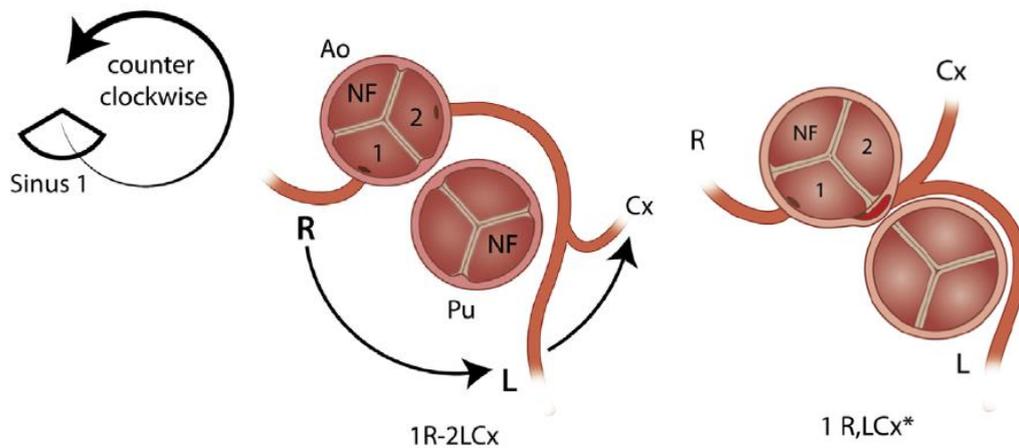


Figura 2: Nomenclatura dei vasi coronarici secondo la Convenzione di Leiden modificata

1.4.1 Anomalia di origine delle arterie coronarie dal seno opposto (ACAOS)

Tra le anomalie delle arterie coronarie, assumono particolare rilievo le anomalie di origine dal seno opposto (ACAOS). Si ritiene infatti che queste ultime siano caratterizzate da un rischio più alto di SCD rispetto ad altri sottotipi di AAOCA²⁶.

La presentazione clinica e la particolare anatomia coronarica nelle ACAOS possono variare ampiamente da paziente a paziente. Per tale ragione, è indispensabile descrivere con precisione le diverse caratteristiche anatomiche dell'arteria anomala, come verrà proposto a seguire.

ANOMALIA DI ORIGINE

Come primo passo, si individua quale sia l'arteria coronaria patologica e da dove prende origine.

1. Arteria coronaria sinistra (LCA)
 - a. Seno di Valsalva destro
 - b. Seno non coronarico
 - c. "High-origin" dalla parete laterale sinistra dell'aorta
 - d. "High-origin" al di sopra della commessura aortica
 - e. "High-origin" dalla parete laterale destra dell'aorta
2. Arteria coronaria destra (RCA)
 - a. Seno di Valsalva sinistro
 - b. "High-origin" dalla parete laterale sinistra dell'aorta
 - c. "High-origin" al di sopra della commessura aortica
 - d. "High-origin" dalla parete laterale destra dell'aorta
3. Singola arteria coronaria (SCA)
 - a. Seno di Valsalva sinistro
 - b. Seno di Valsalva destro
 - c. "High-origin" al di sopra della commessura aortica

È importante sottolineare che una specifica arteria coronaria si riconosce dal rispettivo territorio di distribuzione; in caso di eventuali anomalie a livello del sito di origine o del tratto prossimale, infatti, il nome e la funzione del vaso rimangono invariati¹⁰.

LOCAZZAZIONE E MORFOLOGIA DELL'OSTIO CORONARICO

Si illustra uno schema per agevolare l'identificazione della posizione degli osti coronarici (*Figura 2*)²⁷. Secondo questo sistema di nomenclatura, in condizioni normali la RCA dovrebbe originare in posizione 1b-I, mentre la LCA in posizione 2b-I.

Normalmente, un'arteria coronaria ha origine al di sotto della giunzione sinotubulare (Livelli I o II in *Figura 2*); si parla di "high origin" se l'origine dell'arteria si trova ad un livello \geq III²⁸.

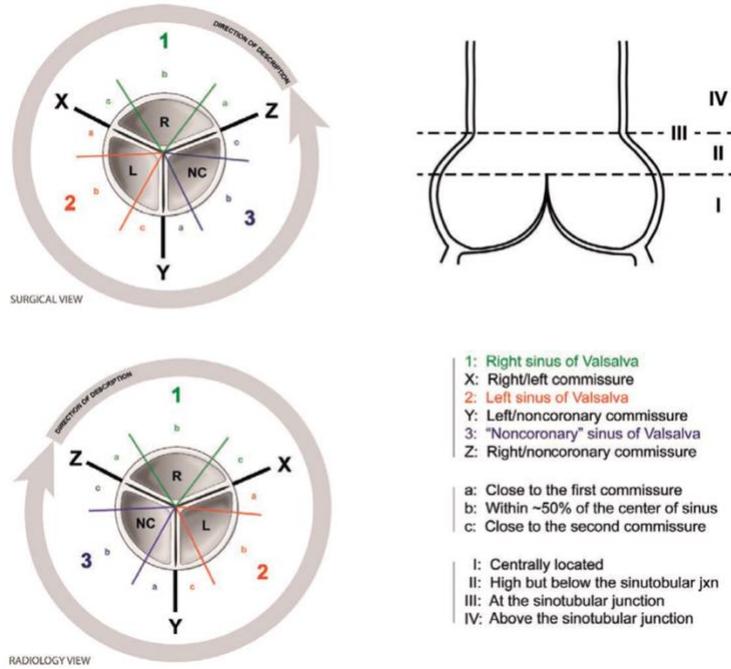


Figura 2: Mappa topografica degli osti coronarici: ogni seno è indicato da un numero, la posizione radiale dell'ostio all'interno del seno da una lettera, l'altezza dell'ostio nella radice aortica/aorta ascendente da un numero.
©Texas Children's Hospital

In base alla relazione spaziale tra gli osti coronarici, è possibile stabilire se la RCA e la LCA formano due vasi indipendenti tra loro con origine separata (*Grade 1* in Figura 3), oppure rappresentano le ramificazioni di una singola arteria coronaria e quindi aventi origine comune (*Grade 4* in Figura 3)²⁷.

- Grado 1: due orifizi nello stesso seno, separati tra loro;
- Grado 2: due orifizi adiacenti tra loro nello stesso seno;
- Grado 3: singolo orifizio, con biforcazione delle due arterie coronarie all'interno della parete aortica;
- Grado 4: singolo orifizio, con biforcazione delle due arterie coronarie esternamente alla parete aortica²⁸

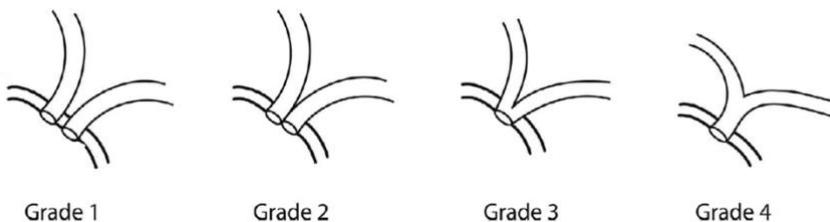


Figura 3: Classificazione degli osti coronarici in base alla loro relazione spaziale. ©2018 The University of Texas Dell Medical School

L'ostio coronarico può essere classificato in funzione della propria forma e del proprio calibro (*Figura 4*) come:

- normale (o rotondo), quando il diametro anteroposteriore è uguale a quello trasversale;
- ovale, quando il diametro trasversale è pari al 50-90% del diametro anteroposteriore;
- "slit-like", quando il diametro trasversale è inferiore al 50% del diametro anteroposteriore.

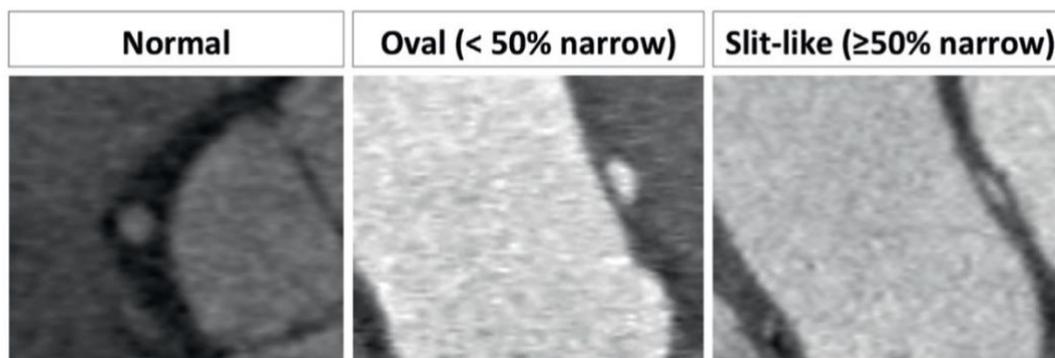


Figura 4: Immagini CCTA delle diverse possibili morfologie dell'ostio coronarico¹⁹

DECORSO DELL'ARTERIA CORONARIA ANOMALA

Dopo la sua origine dal seno controlaterale, l'arteria coronaria anomala può intraprendere fino a cinque percorsi diversi (*Figura 5*)²⁹.

- Decorso retrocardiaco, lungo il solco atrioventricolare posteriore, dietro le valvole mitrale e tricuspide.
- Decorso retroartico. Coinvolge più comunemente l'arteria circonflessa, che origina dal seno destro e decorre a fianco della parete posteriore dell'aorta, tra l'atrio e l'aorta, per poi tornare nel suo tragitto regolare lungo il solco atrioventricolare sinistro. Questa anomalia è di particolare interesse in ambito chirurgico, poiché un'eventuale sutura dell'anulus aortico o mitralico durante un intervento di sostituzione valvolare potrebbe compromettere l'arteria coronaria in questione²⁹.

- Decorso interarterioso (o preaortico). Il vaso anomalo decorre tra l'aorta e l'arteria polmonare. Si ricorda che durante lo sviluppo embrionale il setto aortico-polmonare, che divide a metà il tronco comune primitivo, non presenta soluzioni di continuità ma è intatto. Il passaggio di un'arteria coronaria attraverso quest'area conferma che la maturazione del circolo coronarico prossimale si completa più tardi rispetto alla separazione dei tratti di efflusso aortico e polmonare. Recenti osservazioni con IVUS hanno evidenziato un'associazione frequente tra questa anomalia di decorso e la presenza di un tratto intramurale dell'arteria ectopica all'interno della parete della radice aortica^{10,30}.
- Decorso intrasettale (o subpolmonare o intraconale). L'arteria patologica, che nella maggioranza dei casi è una SCA o LCA con origine dal seno destro, si approfonda nel setto interventricolare, posteriormente alla porzione di efflusso del ventricolo destro, al di sotto della valvola polmonare, per poi riemergere sulla superficie epicardica, lateralmente all'arteria polmonare²⁷. Lungo il tragitto intrasettale, il vaso anomalo presenta spesso anche un tratto intramurale ed emette uno o due rami perforanti, che ne facilitano il riconoscimento²⁹. Questa anomalia ha in genere un comportamento benigno e rappresenta il sottotipo più frequente di L-AAOCA^{31,32}.
- Decorso prepolmonare (o precardiaco), anteriormente al tratto di efflusso del ventricolo destro. È comune in pazienti con tetralogia di Fallot, quando la LAD origina dal seno destro e attraversa poi l'infundibolo polmonare, tipicamente stenotico ed ipoplastico.

Si ritiene che i decorsi retrocardiaco, retroaortico, intrasettale e prepolmonare abbiano un comportamento benigno e non siano quindi causa di un aumento del rischio di SCD³³.

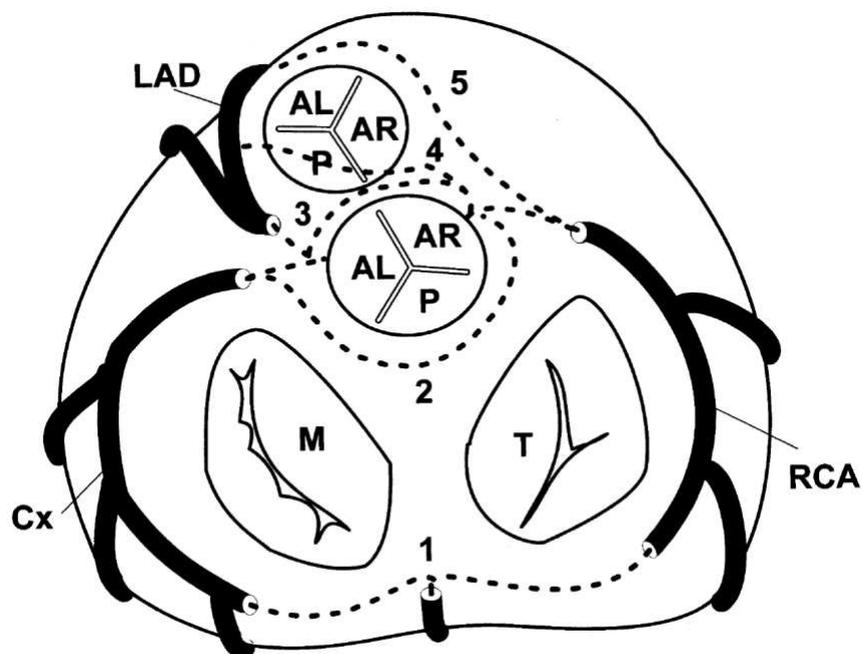


Figura 5²⁹: 1, retrocardiaco; 2, retroaortico; 3, interarterioso; 4, intrasettale; 5, prepolmonare. AL: cuspidi anteriore sx; AR: cuspidi anteriore dx; P: cuspidi posteriore; M: valvola mitrale; T: valvola tricuspide.

Fino al 66% dei pazienti con ACAOS è asintomatica alla diagnosi; talvolta il sintomo è la morte cardiaca improvvisa³⁴.

In uno studio Frescura et al. (1998), la totalità dei pazienti con origine della LCA dal seno destro e il 43% dei pazienti con origine della RCA dal seno sinistro sono morti improvvisamente³⁵.

Secondo una pubblicazione di Basso et al. (2000), su 27 casi di giovani atleti deceduti per SCD, in 23 di questi l'arteria coronaria sinistra aveva origine dal seno di Valsalva destro (ALCA) e in 4 di loro l'arteria coronaria destra originava dal seno di Valsalva sinistro (ARCA). Dal confronto tra i due sottogruppi di ACAOS, è emerso che solo gli atleti con un'anomalia della LCA avevano lamentato sintomi ascrivibili ad ischemia miocardica prima dell'evento³⁶. Ciononostante, non è corretto affermare che l'origine anomala della RCA sia clinicamente silente, in quanto altri autori hanno riportato alcuni casi, seppure meno frequenti, di ARCA con angina o sincope precedenti alla morte improvvisa^{37,38}.

La prevalenza più elevata di ACAOS a carico della LCA in svariati studi autoptici suggerisce che i pazienti con questa anomalia siano caratterizzati da un rischio maggiore di SCD rispetto a coloro che presentano un'anomalia di origine della RCA dal seno controlaterale³⁹. Un'analisi di Mery et al. (2016) ha calcolato un rischio di SCD pari al 0,35% in pazienti con ALCA e allo 0,02% con ARCA⁴⁰; questi risultati non riflettono tuttavia il rischio assoluto di SCD nei pazienti (vivi) con AAOCA, che rimane invece molto basso³⁴.

Si pensa che le manifestazioni cliniche dei pazienti con ACAOS siano dovute a fenomeni di natura ischemica. Esistono alcune caratteristiche anatomiche che facilitano la comparsa di ischemia in questa patologia. Tra queste, alcune anomalie dell'ostio (tipo "slit-like" o stenotico) e la presenza di un tratto intramurale e/o di un decorso interarterioso, responsabili della compressione o addirittura dell'occlusione del vaso in questione⁴¹, in particolare durante l'esercizio fisico.

Le differenze nella presentazione clinica tra le ACAOS della LCA e della RCA possono essere spiegate sulla base della diversa frequenza con cui queste particolarità anatomiche si presentano nell'una e nell'altra anomalia. Per esempio, è più probabile riscontrare un decorso interarterioso o un tratto intramurale in caso di una LCA con origine dal seno di Valsalva destro anziché viceversa^{42,43}.

Avendo la LCA un territorio di distribuzione più vasto rispetto alla RCA, un'eventuale compromissione del flusso sanguigno coronarico, secondaria all'anomalia di origine, avrà conseguenze più gravi nel caso in cui vi sia un interessamento della prima piuttosto che della seconda.

La gestione dei pazienti con ACAOS rimane complessa. Si ribadisce l'importanza di diagnosticare precocemente questa condizione, in modo da prevenirne l'evoluzione verso i quadri clinici più estremi. La valutazione diagnostica non dovrebbe limitarsi alla sola ricerca dei possibili meccanismi alla base dell'ischemia miocardica, ma anche valutare la possibile presenza di fibrosi e di aree cicatriziali, che potrebbero diventare il substrato di aritmie maligne. Nel contesto delle ACAOS, la fibrosi può essere conseguenza di eventi ischemici ricorrenti; tuttavia, non si conosce oltre quale entità sia da considerarsi critica, né quale sia la tecnica più adatta per una visualizzazione ottimale di tali lesioni³⁴.

Si riassumono la prevalenza delle varie tipologie di AAOCA dal seno di Valsalva opposto in *Figura 1*²¹.

Anomalous Aortic Origin of a Coronary Artery (AAOCA) From Inappropriate Opposite Aortic Sinus		
	Description	Right: Orange, Left: Blue
Normal	Right coronary artery originating from the right sinus; left coronary artery originating from the left sinus.	
RCA Origin From the Left Sinus Prevalence: ~0.23% - 0.3%	Right coronary artery originating from the left sinus with a retroaortic course.	
	Right coronary artery originating from the left sinus with interarterial course.	High-risk anatomy 
	"Single left trunk" originating from the left sinus and giving origin to RCA that courses anterior to the pulmonary artery.	
	Right coronary artery arising from the left sinus and then coursing anterior to the pulmonary artery.	
Left Coronary Artery/Branch Origin From the Right Sinus Prevalence: ~0.02%	Interarterial left coronary artery originating from the right coronary sinus.	High-risk anatomy 
	Left anterior descending originating from the right sinus, with an interarterial course. Left circumflex originates from the left sinus.	High-risk anatomy 
	Left coronary artery from the right sinus and then coursing anterior to the pulmonary artery.	
	Left coronary artery originating from the right sinus with a retroaortic course.	
	Left anterior descending originating from the right coronary artery, with a retroaortic course.	
	Left anterior descending originating from the right sinus, with an anterior course in front of the pulmonary artery.	
		

Figura 1: Prevalenza e sottotipi di AAOCA con origine dal seno di Valsalva opposto

Non sono state riscontrate differenze di genere nella distribuzione delle ACAOS⁴⁴.

1.4.2 Fisiopatogenesi

Per un'efficace comprensione dell'impatto clinico delle AAOCA, è fondamentale approfondire dapprima la normale fisiologia del circolo coronarico, per poi soffermarsi sulle possibili modalità attraverso cui questa patologia interferisce con la stessa.

La funzione primaria delle arterie coronarie è garantire un adeguato apporto ematico ai territori di miocardio che irrorano. Gran parte dell'O₂ contenuto nel sangue arterioso coronarico viene estratto durante un singolo passaggio attraverso i capillari del miocardio. Pertanto, l'apporto di O₂ ai cardiomiociti è flusso-limitato: qualsiasi riduzione del flusso ematico coronarico riduce l'apporto di O₂ al miocardio, in quanto l'estrazione di O₂ da ogni unità di volume di sangue è quasi massima anche quando il flusso sanguigno è normale. Ne consegue che una riduzione del flusso coronarico, che non sia né troppo prolungata né troppo intensa da provocare necrosi del miocardio, può provocare una sostanziale (anche se transitoria) disfunzione del cuore⁴⁵.

Il flusso coronarico è principalmente regolato da:

- Fattori fisici. Un importante fattore responsabile della perfusione del miocardio è la pressione aortica. Variazioni di quest'ultima provocano variazioni parallele del flusso coronarico, a causa di variazioni della pressione di perfusione delle arterie coronarie. Il fattore chiave che regola il flusso ematico coronarico è la resistenza arteriolare, che dipende strettamente dalle necessità metaboliche del cuore. L'aumento dell'attività metabolica del cuore provoca infatti una riduzione delle resistenze coronariche, mentre una riduzione del metabolismo cardiaco provoca un aumento delle stesse (fenomeno di autoregolazione miogena). In condizioni normali, la pressione sanguigna è mantenuta entro limiti abbastanza ristretti mediante l'attivazione di barocettori. Variazioni del flusso ematico coronarico sono provocate principalmente da variazioni di calibro dei vasi coronarici di resistenza in risposta alle diverse richieste metaboliche del cuore.

Oltre a fornire una pressione sufficiente a spingere il sangue nei vasi coronarici, il cuore influenza il proprio flusso ematico attraverso un'azione di spremitura, esercitata dalla contrazione stessa del miocardio sui vasi

sanguigni che lo perfondono (compressione extravascolare). La pressione miocardica a livello della parete ventricolare è maggiore in prossimità dell'endocardio e minore vicino all'epicardio. L'andamento del flusso nell'arteria coronaria destra è in genere simile a quello dell'arteria coronaria sinistra, tranne nella prima fase della sistole, durante la quale il flusso è più elevato nella RCA, a causa della minor pressione sviluppata durante la sistole dalla parete più sottile del ventricolo destro rispetto a quella del ventricolo sinistro sulla LCA.

- Fattori nervosi e neuromorali. La stimolazione dei nervi simpatici attraverso l'attivazione dei recettori α_1 -adrenergici induce vasocostrizione, soprattutto periferica; l'attivazione dei recettori β_1 -adrenergici esercita invece un'azione negativa sulla vasocostrizione. La stimolazione parasimpatica delle fibre vagali dirette al cuore provoca una leggera vasodilatazione e conseguente riduzione della resistenza coronarica. Nonostante ciò, la resistenza coronarica è principalmente sottoposta a controllo locale di tipo non nervoso.
- Fattori metabolici. Esiste uno stretto parallelismo tra il livello dell'attività metabolica del miocardio e il flusso ematico coronarico. Il meccanismo di correlazione tra i due non è ancora stato identificato. Tuttavia, è chiaro che una riduzione del rapporto tra rifornimento e necessità di O_2 provoca il rilascio di sostanze vasodilatatrici che dilatano le arteriole, con successiva riduzione della resistenza periferica. Tra i vasodilatatori più rilevanti ci sono l'adenosina e il monossido di azoto (NO)⁴⁵.

Nella circolazione coronarica, la resistenza vascolare è data dalla somma tra resistenza prossimale (subepicardica) e distale (arteriolare) ed è importante per il calcolo del flusso di riserva coronarico (CFR). La resistenza arteriolare da sola serve per la misurazione della riserva frazionale di flusso (FFR), che valuta l'eventuale presenza (ed entità) di un'ostruzione nelle arterie coronarie. La CFR resta normale a fronte di riduzioni del diametro del lume < 60%, dopodiché diminuisce progressivamente fino ad azzerarsi quando il grado di stenosi si avvicina al 90%, oltre il quale anche l'azione delle sostanze vasodilatatrici (endogene e/o farmacologiche) sulla resistenza arteriolare si annulla.

In condizioni basali, il sistema coronarico si contraddistingue per un basso flusso ed un'alta resistenza; al contrario, durante l'esercizio fisico o per azione di sostanze vasodilatatrici, si passa ad uno stato ad alto flusso e bassa resistenza²⁹.

Gli esatti meccanismi fisiopatologici alla base della correlazione tra AAOCA e SCD non sono tuttora noti. Ciò che è certo è che esistono specifiche caratteristiche dell'anatomia delle arterie coronarie anomale che limitano la riserva coronarica e favoriscono l'ischemia miocardica e l'insorgenza di aritmie ventricolari nei pazienti con AAOCA.

Si è creduto per anni che il decorso interarterioso fosse il principale fattore responsabile dell'ischemia miocardica nelle AAOCA, come conseguenza della compressione dell'arteria anomala lungo il tragitto tra l'aorta e l'arteria polmonare, ma ciò è improbabile: la pressione intravasale è infatti maggiore nell'aorta e nelle arterie coronarie rispetto alla circolazione polmonare. Si pensa ora che il decorso interarterioso predisponga piuttosto alla formazione di un tratto intramurale e che sia invece quest'ultimo il vero difetto sottostante l'ischemia, nonostante siano stati riferiti casi di SCD abortita in pazienti con decorso interarterioso e tratto intramurale molto breve o del tutto assente^{21,46}.

Il tratto intramurale del vaso anomalo assume di frequente una sezione ellittica, confermata se il rapporto tra altezza/larghezza vasale è $> 1,3$. Tale deformazione è secondaria alla regolare compressione laterale dell'arteria durante il ciclo cardiaco (più pronunciata in fase sistolica) ed aumenta con l'esercizio fisico, di pari passo con l'incremento della tensione parietale aortica. Secondo la legge di LaPlace, lo stress di parete è infatti maggiore nei punti in cui la parete vasale si assottiglia, come nel caso dell'aorta in corrispondenza del tratto intramurale dell'arteria coronaria anomala³⁴.

Il tratto prossimale intramurale dell'arteria coronaria anomala è inoltre spesso ipoplasico, il che significa che possiede una circonferenza vasale minore rispetto alla propria continuazione extramurale più distale⁴⁷.

In aggiunta a ciò, in condizioni di stress, l'aumento della gittata cardiaca, della pressione arteriosa e della frequenza cardiaca accentuano il fenomeno di compressione dinamica sopradescritto, determinando ipoperfusione e ischemia miocardica, a causa della ridotta area di sezione trasversale (ovale anziché rotonda)

del vaso in questione e, di conseguenza, della più alta resistenza al flusso, nel rispetto della legge di Hagen-Poiseuille²¹. Per lo stesso principio, la lunghezza del tratto intramurale è anch'essa responsabile dell'incremento della resistenza al flusso ed è direttamente proporzionale al rischio di ischemia³⁴.

Un'altra potenziale componente stenotica delle AAOCA è la maggiore vulnerabilità del vaso anomalo allo spasmo coronarico, sebbene di raro riscontro nella pratica clinica⁴⁸. Nelle anomalie di origine dal seno opposto (ACAOS) con tratto intramurale, lo spasmo coronarico risulta altamente improbabile in quanto a tale livello il vaso appare inglobato all'interno della tunica media dell'aorta, che forma uno strato di tessuto elastico privo di cellule muscolari lisce funzionanti. L'incapacità di dimostrare questo meccanismo in vivo può derivare dalla natura dinamica di questo fenomeno, che non si riesce a catturare mediante imaging³⁴.

Per quanto riguarda le anomalie dell'ostio ad alto rischio ischemico nelle AAOCA, si ricorda l'ostio di tipo "slit-like", caratterizzato da una riduzione del diametro luminale minimo superiore al 50% rispetto al diametro normale di riferimento, più distale. A causa della sua limitata sezione trasversale, l'ostio anomalo si comporta al pari di un ostio stenotico, con conseguente restringimento del segmento prossimale dell'arteria nel suo decorso interarterioso. È possibile stimare la severità di questa alterazione confrontando la percentuale di stenosi ivi presente con quella del tratto distale normalmente pervio.

Un'altra caratteristica anatomica potenzialmente maligna nelle AAOCA è il cosiddetto "take-off" acuto ($< 45^\circ$), quando il decorso assiale del segmento prossimale è tangenziale alla circonferenza delle grandi arterie. Durante l'esercizio fisico, l'angolo di "take-off" tende a ridursi ulteriormente, accentuando ancor più il restringimento dell'ostio dell'arteria anomala³⁴.

La copresenza di un "take-off" acuto e di un'anomalia dell'ostio può condurre ad un'ostruzione coronarica intermittente con meccanismo a valvola, più evidente durante la sistole, che si ricorda essere la fase del ciclo cardiaco in cui ha luogo anche la perfusione coronarica. Tutto ciò ha conseguenze cliniche ancora più rilevanti sotto condizioni di stress²¹.

Nel complesso, i meccanismi alla base dell'ischemia miocardica nelle AAOCA si possono suddividere in componenti stenotiche fisse e dinamiche.

- Componenti fisse. Comprendono l'ostio di tipo "slit-like" e l'ipoplasia coronarica, entrambe causa di una riduzione della sezione trasversale del lume vasale e dunque di una riduzione del flusso, valutabile mediante angiografia coronarica o altre tecniche di imaging intravascolare. Presentano un comportamento che assomiglia a quello delle classiche lesioni coronariche e, al pari di queste ultime, la loro rilevanza emodinamica è la medesima a riposo e sotto sforzo. In uno studio retrospettivo di Driesen B. et al. (2018), è stata calcolato l'impatto emodinamico di tali anomalie anatomiche in funzione della riserva frazionale di flusso (FFR) in seguito alla somministrazione di farmaci ad azione vasodilatatoria, senza tuttavia riscontrare una correlazione significativa con l'insorgenza di sintomi. Ciò suggerisce che l'ischemia miocardica associata alle AAOCA non può essere giustificata attraverso le sole componenti fisse. Nella misurazione delle FFR di cui sopra, non sono state infatti considerate le componenti dinamiche, a causa della complessità di studiarle in vivo con l'uso esclusivo di stressori farmacologici^{34,49}.
- Componenti dinamiche. Includono l'origine ad angolo acuto e la compressione laterale sulla parete del vaso lungo il suo tratto intramurale. A differenza delle precedenti, acquisiscono un'importanza maggiore da un punto di vista emodinamico durante l'attività fisica piuttosto che a riposo. In condizioni di stress, con l'incremento della frequenza cardiaca, della pressione sistolica e della contrattilità miocardica, si osservano in parallelo un'espansione volumetrica dell'aorta prossimale, che accoglie il sangue proveniente dal ventricolo sinistro, e un incremento della sua tensione parietale, in risposta all'aumento della variazione della pressione nel tempo (dp/dt) e della gittata cardiaca¹⁴. Aumentano così conseguentemente sia la compressione laterale del tratto intramurale dell'arteria coronarica patologica sia la resistenza vascolare, compromettendo il flusso di riserva coronarica in un momento in cui la richiesta di O₂ da parte del miocardio è invece

maggiore. Il risultato finale è la comparsa di ischemia. (Figura 1)³⁴. Come già accennato, questo fenomeno non è facilmente replicabile in vivo.

Law of Hagen-Poiseuille for circular tubes

$$Q = \frac{\pi * r^4 * \Delta P}{8 * \eta * l}$$

Law of Hagen-Poiseuille for elliptic tubes

$$Q = \frac{\pi * a^3 * b^3 * \Delta P}{4 * (a^2 + b^2) * \eta * l}$$

Law of Ohm; allowing the calculation of resistance

$$\Delta P = R * Q$$

Resistance in an elliptic tube

$$R = \frac{4 * (a^2 + b^2) * \eta * l}{\pi * a^3 * b^3}$$

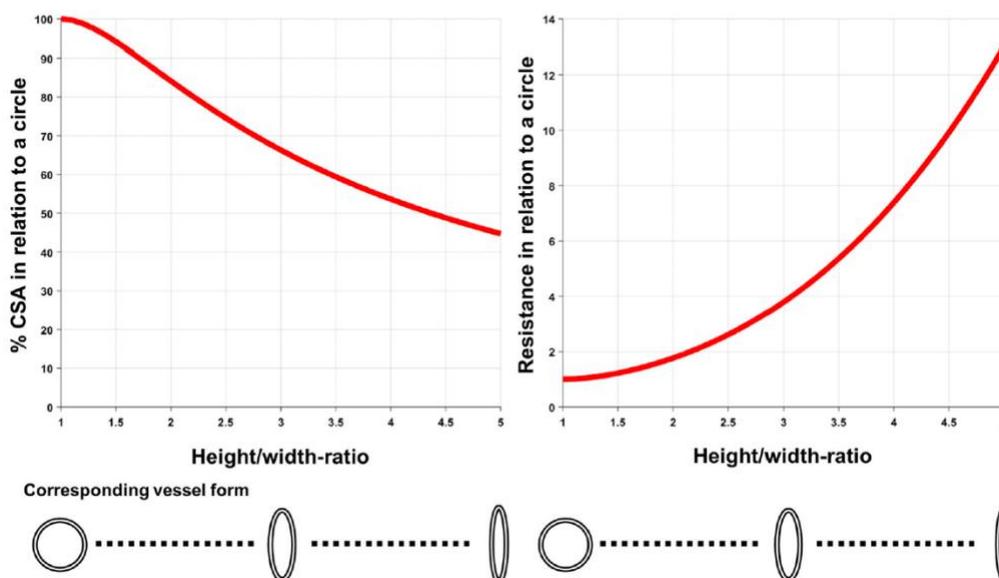


Figura 1: Servendosi delle leggi di Hagen-Poiseuille e di Ohm e della misura dell'area trasversale (CSA), è stato calcolato l'effetto della diminuzione dell'area trasversale e dell'aumento della resistenza in funzione del rapporto tra altezza/larghezza in un vaso di circonferenza nota (valore fisso).

In un lavoro di Angelini et al. (2015), l'ecografia intravascolare (IVUS) ha rilevato un effettivo aumento della compressione laterale e quindi del grado di stenosi a livello del segmento di interesse in seguito all'infusione di dobutamina⁵⁰.

È però plausibile che, con il progredire dell'età, l'ispessimento e la rigidità della parete aortica riducano la distensibilità della stessa e che le componenti stenotiche dinamiche perdano perciò la loro rilevanza. Il rischio concomitante di aterosclerosi coronarica (CAD) nei pazienti più anziani può innescare ischemia miocardica a causa dello sviluppo di lesioni aterosclerotiche, che raramente colpiscono il tratto intramurale dell'arteria coronaria. L'AAOCA e la CAD possono comunque potenziarsi reciprocamente e peggiorare assieme l'ischemia miocardica^{34,51}.

Si sottolinea infine che l'ischemia non si verifica in maniera costante durante l'attività fisica nei pazienti con AAOCA, anche qualora fossero presenti alcune delle caratteristiche anatomiche ad alto rischio menzionate. Ciò suggerisce che altri fattori, come la volemia, il tipo di esercizio e altre variabili ancora sconosciute, possano svolgere un ruolo significativo come trigger²¹.

1.4.3 Presentazione clinica

Il quadro clinico dei pazienti con AAOCA è altamente variabile. La maggior parte dei pazienti affetti è asintomatica. Qualora presenti, tra i sintomi più tipici si segnalano dolore toracico da sforzo, palpitazioni, sincope e, nei casi più estremi, arresto cardiaco improvviso (SCA)⁴¹. Si tratta di una sintomatologia nell'insieme aspecifica, facilmente sottovalutata, motivo per cui la manifestazione clinica con cui molto spesso esordisce la patologia è la morte cardiaca improvvisa (SCD). Si ritiene che quest'ultima si verifichi a causa di un temporaneo mismatch tra l'apporto ematico e la domanda di ossigeno del miocardio, in grado di indurre ischemia miocardica e/o tachiaritmie ventricolari. È altamente probabile che la limitazione di flusso sia conseguenza diretta dell'alterata anatomia a livello dell'origine e del decorso prossimale del vaso anomalo²². A favore di questa ipotesi, è stato confermato il riscontro di fibrosi negli stessi territori di perfusione dell'arteria di interesse⁵².

Si parla di dolore toracico di natura ischemica se accompagnato da:

- evidenza di danno miocardico, attraverso depressione del tratto ST all'ECG a riposo o dopo sforzo
- aritmie ventricolari che si manifestano durante l'esercizio
- pressione arteriosa costante durante l'esercizio, in altre parole che non aumenta né diminuisce
- anomalie di movimento delle pareti ventricolari all'ecocardiografia
- difetti di perfusione nel territorio di distribuzione dell'arteria coronaria anomala alla scintigrafia miocardica
- evidenza di pregressa fibrosi/esiti cicatriziali o anomalie di perfusione alla risonanza magnetica cardiaca (RMC)¹²

L'AAOCA è nota per essere la seconda causa di SCD in giovani atleti, responsabile fino al 15-20% di morte improvvisa in questa popolazione⁴¹. Molti pazienti che incorrono in SCA/SCD non riferiscono sintomi clinicamente rilevanti prima dell'evento, ribadendo così l'impossibilità di escludere tale rischio in assenza di sintomatologia²¹.

Età e livello di attività fisica sono importanti fattori che influenzano il rischio di SCD. In particolare, la prevalenza di SCD appare di gran lunga maggiore in pazienti di età < 30 anni, durante o in seguito ad intenso esercizio fisico^{41,53}. L'aumento dei casi documentati di SCA/SCD in individui di mezza età (e.g. tra i 20 e i 40 anni) è in parte attribuibile alla crescente partecipazione di questa fascia di popolazione ad eventi sportivi di una certa intensità fisica, come triathlon, gare di corsa e di ciclismo, sottoponendo il proprio corpo a livelli di sforzi addirittura superiori rispetto a quando erano più giovani¹².

Le caratteristiche anatomiche dell'arteria coronaria anomala e del rispettivo ostio d'origine hanno una certa influenza sulla prognosi di questi pazienti. Si parla di anatomia ad alto rischio in presenza di:

- orifizio al di sopra della giunzione sinotubulare (> 1cm)
- stenosi dell'ostio coronarico
- orifizio di tipo "slit-like"
- "take-off" ad angolo acuto
- tratto intramurale
- decorso interarterioso
- ipoplasia del tratto arterioso prossimale⁵²

Potenziati predittori della presenza di lesioni ad alto rischio ischemico includono: età avanzata alla diagnosi, etnia africana, sincope da sforzo⁴³. Interessanti da un punto di vista clinico sono le AAOCA con origine dal seno opposto (ACAOS). Uno studio di Basso et al. (2000) afferma che la prevalenza nella popolazione generale di ARCA è 5-10 volte tanto quella di ALCA; tuttavia, quest'ultima pare associata ad un rischio di SCD fino a 5 volte superiore rispetto alla prima³⁶. Le linee guida proposte per il trattamento delle ACAOS variano a seconda del sottotipo in esame: in genere si raccomanda la correzione chirurgica in caso di ALCA con decorso interarterioso, mentre di fronte a ARCA è preferibile un approccio più conservativo con periodici follow-up^{39,52}.

1.4.4 Diagnosi

Il più delle volte la diagnosi di AAOCA è accidentale, durante esami di screening pre-agonistici in giovani atleti o accertamenti diagnostici eseguiti per altre ragioni, quali un mormore cardiaco o un ECG anomalo²⁷. Nei pazienti più anziani, l'ampia diffusione di metodiche di indagine non invasive per la valutazione della aterosclerosi coronarica (CAD) ha contribuito al notevole aumento del numero di diagnosi di AAOCA anche in questa fascia di popolazione negli ultimi tempi³⁴.

Una volta confermata la diagnosi di AAOCA, è necessario ricercare eventuali lesioni anatomiche ad alto rischio, come la presenza di un tratto intramurale, che tipicamente si presenta assieme ad altri elementi quali l'orifizio di tipo "slit-like", l'orifizio stenotico, il "take-off" ad angolo acuto e la compressione laterale del tratto prossimale dell'arteria patologica. Allo stesso tempo, è importante verificare l'esistenza di lesioni fibrotico-cicatriziali e/o CAD concomitante. A tale scopo, è doveroso ricorrere a tecniche di imaging multimodale^{34,41}.

1.4.4.1 Elettrocardiogramma (ECG)

L'ECG standard a 12 derivazioni rappresenta una risorsa preziosa all'interno della pratica clinica quotidiana, ma non possiede alcuna rilevanza nella diagnosi di AAOCA⁵⁴. Diversi studi hanno riportato l'assenza di alterazioni ischemiche all'ECG sia a riposo che sotto sforzo, anche in pazienti sintomatici^{36,55,56}.

Una volta studiata l'anatomia dell'AAOCA con angio-TC o RMC, è consigliato eseguire, specialmente nei pazienti che praticano sport agonistici, un test da sforzo massimale con ECG per valutare il potenziale ischemico della patologia nel singolo caso⁵⁷.

1.4.4.2 Ecocardiogramma (ECO)

L'ecocardiografia transtoracica (TTE) è la modalità di imaging di prima linea più utilizzata per la diagnosi iniziale^{41,58}. Trova largo impiego nella popolazione pediatrica, in quanto rapida, non invasiva, facilmente reperibile e a basso costo¹⁹. In genere, le arterie coronarie sono visibili in TTE attraverso la proiezione

parasternale dell'asse corto (PSAX) e dell'asse lungo (PLAX) sul piano della radice aortica; in alternativa, è possibile ricorrere alla vista apicale e/o sottocostale⁵⁹.

Mediante TTE, si riescono a distinguere caratteristiche anatomiche cruciali delle AAOCA, come un decorso interarterioso e/o un tratto intramurale, di fondamentale importanza nel contesto della pianificazione dell'intervento chirurgico^{41,58}. Oltre a ciò, la TTE consente di valutare eventuali altri difetti cardiaci congeniti concomitanti³⁴.

Attraverso la funzionalità Doppler è possibile visualizzare il flusso sanguigno nelle arterie coronarie. Qualora si ottenga un segnale a cavallo tra le due grandi arterie, l'AAOCA sarà accompagnata da un decorso interarterioso, molto frequente in caso dell'origine di un'arteria coronaria dal seno di Valsalva opposto (*Figura 1*). Il senso di scorrimento del flusso viene codificato con il colore rosso quando il flusso si avvicina alla sonda, o blu se il flusso si allontana dalla stessa. Nel caso in cui sia la LCA ad originare dal seno destro, si otterrà un segnale Doppler di colore blu nel vaso anomalo, poiché il flusso si allontana dal seno destro verso quello sinistro che si trova più posteriormente. Viceversa, in presenza di una RCA con origine dal seno sinistro, il flusso si sposta anteriormente verso il seno destro, per cui si osserverà un segnale Doppler di colore rosso nell'arteria⁶⁰.

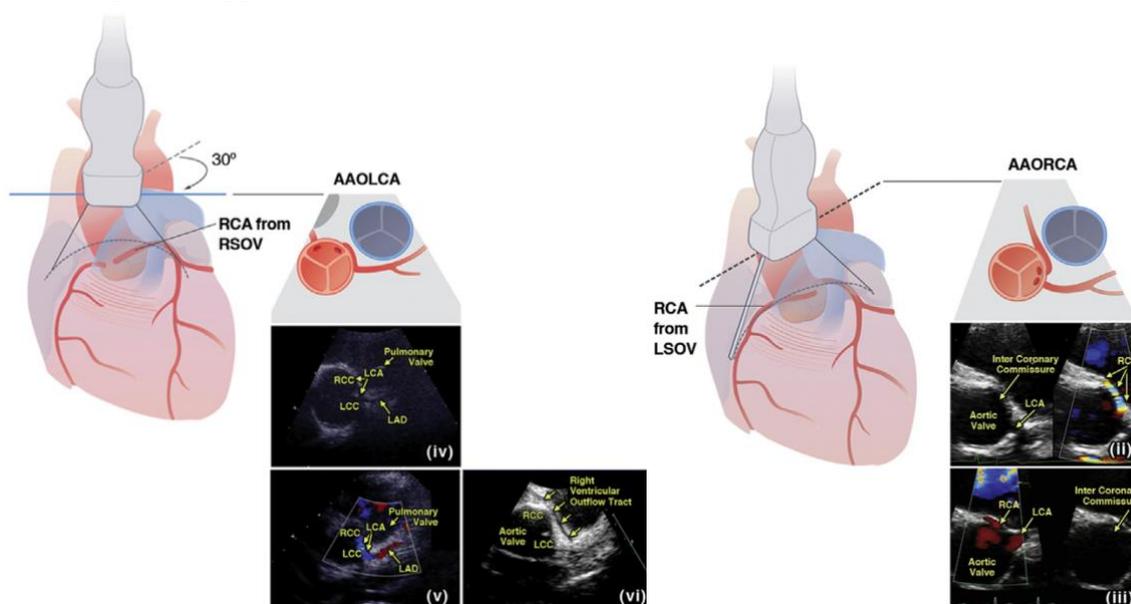


Figura 1: Reperto ecodoppler di R-AAOCA e L-AAOCA dal seno opposto in asse parasternale corto

L'ecocardiografia da sforzo è utilizzata per identificare anomalie del movimento delle pareti ventricolari o disfunzioni valvolari, che insorgono come conseguenza

dell'ischemia miocardica che compare in seguito ad uno sforzo fisico (tapis roulant) o alla somministrazione di stressori farmacologici, come dobutamina/atropina o adenosina/dipiridimolo⁴¹. L'ecostress è utile se positivo, altrimenti è poco informativo a causa del basso valore predittivo negativo del test^{61,62}, specialmente nei pazienti asintomatici⁴⁷.

In uno studio di Sachdeva et al. (2018), la TTE ha fornito una diagnosi affidabile di AAOCA in più del 95% casi⁵⁶ della popolazione pediatrica in esame. L'accuratezza diagnostica della TTE rimane però dubbia⁵⁸. Si tratta infatti di una tecnica operatore-dipendente, che richiede una certa esperienza⁴¹. Ha inoltre una risoluzione spaziale limitata. Per esempio, non permette di caratterizzare in maniera dettagliata l'anatomia dell'ostio coronarico o della porzione intramiocardica, né di visualizzare i segmenti più distali dei vasi per stabilire la dominanza del circolo coronarico^{21,34}. Un altro limite della TTE è il ridotto valore diagnostico nella popolazione adulta e anziana o nei pazienti con finestra acustica limitata (i.e. di costituzione corporea robusta)^{21,34}. In confronto alle TTE, l'ecocardiografia transesofagea (TEE) appare più sensibile, ma non è un esame impiegato di routine per lo studio delle AAOCA a causa della maggiore invasività⁶².

Bianco et al. (2021)⁶³ hanno dimostrato che l'adozione di un approccio ecocardiografico standardizzato può favorire la detezione dell'AAOCA mediante TTE, impattando positivamente sulla sensibilità di questo strumento di indagine. Tale metodo si serve primariamente di quattro proiezioni specifiche (*Figura 2*): PSAX (parasternale asse corto), PLAX (parasternale asse lungo), A4C (apicale quattro camere), A5C (apicale cinque camere).

La mancata visualizzazione della normale origine delle arterie coronarie dalla radice aortica in PSAX avvalorata l'ipotesi di un'AAOCA (*Figura 3A, 3B*). L'origine e il segmento prossimale del vaso anomalo possono essere inoltre verificati in A5C, sempre sul piano della radice aortica (*Figura 3E*). In caso di una sospetta AAOCA a carico della RCA o della LCA, è inoltre importante valutare la presenza del cosiddetto "ring sign" in PLAX (*Figura 3D*), di norma assente. In presenza di un'AAOCA dal seno controlaterale, ci si aspetta di osservare in PLAX la sezione trasversale del vaso anomalo che decorre, nel suo tratto intramurale, lungo l'asse anteriore dell'aorta, fino a raggiungere il seno di Valsalva appropriato. Una LAD con origine dal seno di Valsalva destro sarà visualizzabile invece in PLAX, in

particolare a livello del tratto di efflusso del ventricolo destro, dove apparirà assieme alla RCA, come entità distinta da quest'ultima (*Figura 3C*). Se si dovesse riconoscere in A4C un'arteria coronaria che attraversa il solco atrioventricolare sinistro (*Figura 3F*), anziché quello destro, verosimilmente si avranno di fronte una Cx o una LAD con origine dal seno coronarico destro e decorso retroaortico. Le anomalie di origine delle arterie coronarie dall'arteria polmonare (ACAPA) sono rare e non presentano invece un pattern caratteristico alla TTE che ne favorisca il riconoscimento⁶³.

1.4.4.3 Angiografia Coronarica Invasiva (ICA)

L'angiografia coronarica è stata ampiamente utilizzata in passato per la diagnosi di AAOCA. Grazie ad un'alta risoluzione spaziale e temporale, permette di identificare con precisione l'origine della anomalia, così come di studiare i cambiamenti dinamici del calibro vasale durante il ciclo cardiaco. Questo approccio consente inoltre di quantificare il flusso coronarico sia a riposo che in condizioni di stress (ad esempio, con dobutamina), fornendo importanti informazioni circa la capacità della circolazione coronarica di far fronte ad un improvviso aumento delle richieste metaboliche del miocardio²¹.

Per valutare la gravità delle stenosi delle arterie coronarie si calcola la frazione di flusso di riserva (FFR), che corrisponde al rapporto tra i valori pressori medi misurati nell'arteria coronarica anomala distalmente alla lesione e nell'aorta. Un limite di questa misurazione è che non esiste ancora un cut-off specifico per guidare il processo decisionale nel trattamento dei pazienti con AAOCA⁶¹. Spesso si ricorre alle indicazioni in atto per la cardiopatia ischemica, dove si consiglia la rivascolarizzazione coronarica per valori di FFR inferiori a 0,8; tale soglia potrebbe non essere ottimale però nel contesto delle AAOCA⁴¹.

La somministrazione di uno stressore farmacologico è indispensabile per riprodurre in corso d'esame le componenti stenotiche di natura dinamica che si osserverebbero altrimenti solo durante lo sforzo fisico⁴¹. A tale scopo, nella pratica clinica, si utilizza solitamente la dobutamina⁶⁴ (*Figura 2*); quest'ultima è tuttavia controindicata nei pazienti che hanno subito arresto cardiaco improvviso (SCA)⁴¹.

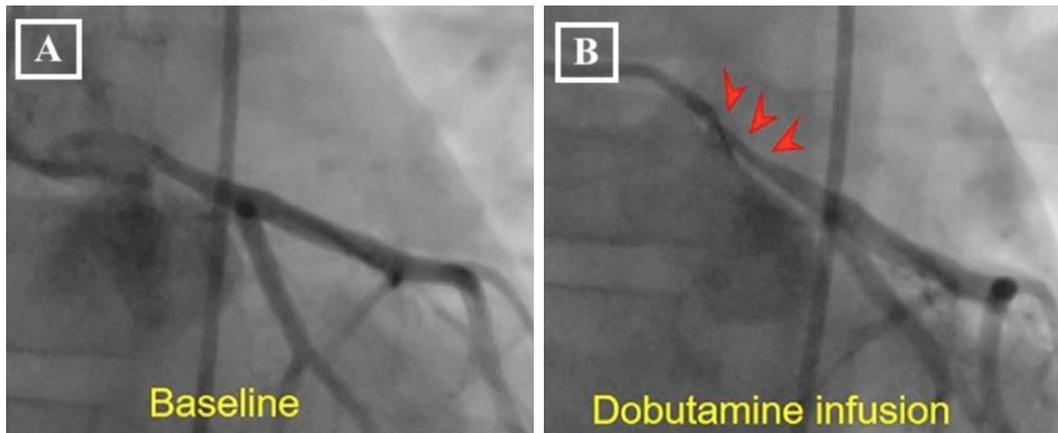


Figura 2: L-AAOCA. Il diametro prossimale della LCA cambia da una stenosi lieve in (A) ad una stenosi severa in (B) durante infusione di dobutamina⁴¹.

L'iFR (“instantaneous wave-free ratio”) è un indice di recente introduzione per la valutazione funzionale delle stenosi coronariche; a differenza della FFR non necessita dell'infusione di vasodilatatori, in quanto viene misurato durante un particolare periodo della diastole “wave-free period”), in cui le resistenze coronariche appaiono costanti e minime; ha una tolleranza migliore grazie alle tempistiche di acquisizione più brevi. Un valore di iFR inferiore a 0,85 a riposo o sotto stress indica un'importante compromissione del flusso sanguigno coronarico⁶¹. È stata dimostrata un'accuratezza diagnostica sovrapponibile a quella della FFR, rappresentando dunque una valida alternativa per quei pazienti in cui è controindicato l'uso di stressori farmacologici⁴¹.

A causa della natura invasiva del test e dell'inevitabile esposizione del paziente a radiazioni ionizzanti, viene raramente utilizzata nella popolazione pediatrica e non può essere impiegata come esame routinario di screening in assenza di una valida indicazione²¹. È indicata se non si riesce a distinguere sufficientemente l'anatomia coronarica mediante altre metodiche di imaging non invasivo oppure nei pazienti adulti con sospetto o diagnosi accertata di AAOCA, per una valutazione più completa delle caratteristiche anatomiche della patologia¹². Malgrado ciò, la coronarografia da sola non fornisce un'adeguata caratterizzazione delle lesioni ad alto rischio tipicamente associate all'anomalia coronarica, né è in grado di delineare con precisione il decorso del vaso anomalo in relazione alle grandi arterie³⁴.

Angelini et al. (2015)⁵⁰ hanno proposto l'uso combinato dell'angiografia coronarica e dell'ecografia intravascolare (IVUS) come gold standard per la stratificazione del

rischio nell'anomalia di origine dell'arteria coronaria destra dal seno opposto. L'impiego dell'IVUS consente di osservare le variazioni del diametro vasale e del flusso nell'arteria anomala, in particolare a livello del suo segmento intramurale, durante l'intero ciclo cardiaco²⁷. L'IVUS può essere eseguito sia a riposo che in seguito ad uno stress farmacologico. Ci si concentra sulla compressione laterale da parte dell'aorta sulle pareti del vaso anomalo: tale fenomeno diventa clinicamente rilevante se riduce più del 50% della sezione trasversale del vaso a riposo e/o più del 60% in condizioni di stress⁴¹. Con l'IVUS è infine possibile confermare l'eventuale compresenza di lesioni aterosclerotiche, difficilmente visualizzabili tramite angiografia⁴⁹.

Un'altra possibile soluzione per una migliore visualizzazione dei vasi coronarici nelle AAOCA è l'associazione tra la coronarografia e la tomografia ottica computerizzata (OCT)⁶².

1.4.4.5 Angio-TC Coronarica (CTA)

L'angiografia coronarica con tomografia computerizzata (CTA) è attualmente la metodica di prima scelta per la diagnosi e lo studio dell'anatomia delle AAOCA negli adulti⁵². Questa tecnica rende possibile la valutazione del decorso delle arterie coronarie nella sua interezza e consente inoltre di indagare una condizione di aterosclerosi coronarica concomitante³⁴.

Secondo Cheezum et al. (2017), in tutti i casi di sospetto di CAA, è raccomandabile eseguire una TC o RMC per confermare la diagnosi e studiare con precisione l'anatomia del vaso anomalo, soprattutto in termini di decorso di morfologia dell'ostio³⁴. La scelta tra queste due tecniche dipende da svariati fattori, tra cui l'esperienza del personale medico, la disponibilità dei macchinari e i vantaggi e i limiti dell'una e dell'altra metodica. In molti centri, si preferisce la TC in quanto più rapida e meno costosa della RMC. È stato inoltre dimostrato che la TC presenta un'accuratezza diagnostica più elevata rispetto alla coronarografia, nella rilevazione di stenosi alle arterie coronarie e nella caratterizzazione anatomica dell'AAOCA⁶².

Nonostante l'uso di mezzi di contrasto iodati e l'esposizione a radiazioni ionizzanti, i recenti progressi nel campo dell'imaging hanno consentito di ridurre notevolmente

la dose delle radiazioni ($< 2\text{mSv}$) e di migliorare quindi la sicurezza del paziente. Ciò ha permesso di estendere l'utilizzo della CTA anche alla popolazione pediatrica in casi selezionati⁶².

Al giorno d'oggi, sulla base delle immagini TC, si possono realizzare ricostruzioni angiografiche virtuali in 3D, per una valutazione ancora più dettagliata delle tipiche caratteristiche anatomiche ad alto rischio delle AAOCA³⁴.

La angio-TC coronarica acquisita con “gating” cardiaco retrospettivo consente di registrare il tracciato ECG contemporaneamente all'acquisizione TC spirale e di scegliere, alla fine di questa, la finestra temporale diastolica più idonea nella quale eseguire la ricostruzione delle immagini. Un report di Krishnamurthy et al. (2021) ha riferito che la combinazione delle due abbia fornito risultati eccellenti per quanto riguarda l'identificazione dell'AAOCA, della morfologia dell'ostio coronarico e della presenza di un decorso interarterioso e/o di un tratto intramurale⁶⁵.

Una delle principali limitazioni della CTA coronarica è, tuttavia, la tendenza a sovrastimare la gravità della stenosi delle arterie coronarie rispetto all'angiografia coronarica invasiva (ICA). Per ridurre il numero di falsi positivi alla CTA coronarica, si è cercato di integrare le informazioni ricavate da quest'ultima con tecniche di fluidodinamica computazionale, per calcolare la riserva frazionale di flusso (FFR), successivamente all'induzione di iperemia (*Figura 3*). Con l'aggiunta della misura della FFR, diventa possibile discriminare quali lesioni stenotiche identificate con la CTA coronarica sono realmente causa di ischemia miocardica, utilizzando come cut-off una $\text{FFR} \leq 0,80$ ⁶⁶.

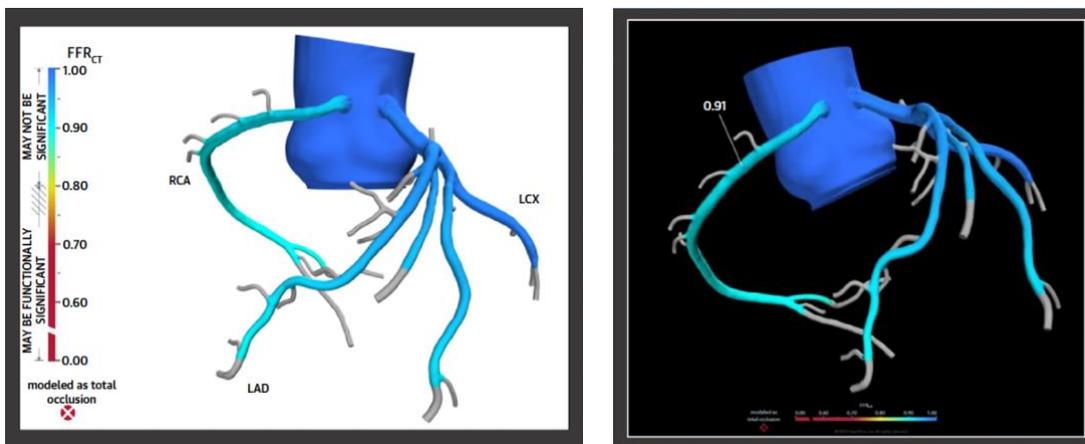


Figura 3: Computed Tomography Fractional Flow Reserve (CT-FFR)²¹

1.4.4.6 Risonanza Magnetica Cardiaca (RMC)

Rispetto alla TC, la RMC non sfrutta radiazioni ionizzanti o mezzi di contrasto iodati, a scapito di una risoluzione spaziale inferiore, di tempi di acquisizione delle immagini più lunghi e di costi più elevati. In una ricerca di Ripley et al. (2014), è stato possibile determinare l'anatomia coronarica in tutti i pazienti con diagnosi di AAOCA⁵⁷.

Come già accennato, la RMC consente la visualizzazione e la valutazione dell'origine e del decorso del vaso anomalo rispetto alle grandi arterie senza l'uso di mezzi di contrasto e per questo trova un vasto impiego nella popolazione pediatrica. Permette, inoltre, di ottenere informazioni aggiuntive in merito allo stato di salute del miocardio, inclusa la presenza di necrosi, che potrebbero alterare il normale sistema di conduzione cardiaco, con conseguente insorgenza di tachiaritmie ventricolari. Un limite di questa tecnica è la sua ridotta capacità di visualizzare i segmenti più distali delle arterie, così come un'eventuale CAD concomitante³⁴.

La RMC sfrutta come mezzo di contrasto il gadolinio, che in condizioni normali non è in grado di attraversare la membrana cellulare, per cui può distribuirsi solo all'interno dello spazio extracellulare. In seguito ad un danno acuto al miocardio quale un insulto ischemico, tale da causare la necrosi di un certo numero di cardiomiociti (irreversibile), il gadolinio riesce a permeare nello spazio precedente occupato da questi ultimi, con conseguente aumento della sua distribuzione e dell'intensità di segnale. Altrettanto accade in presenza di edema, per il quale si espande il volume extracellulare. In caso di cronicizzazione del danno, si esauriranno le capacità di rigenerazione dei cardiomiociti persi e parte del miocardio sarà sostituito da tessuto fibrotico-cicatrizziale: il risultato finale sarà sempre un'intensificazione del segnale, anche in fase tardiva, ossia di wash-out del mezzo di contrasto, dando luogo al fenomeno del "late gadolinium enhancement" (LGE)⁶⁷. Sulla base della distribuzione del mezzo di contrasto paramagnetico, si riescono dunque a distinguere aree di necrosi, edema e fibrosi rispetto al tessuto sano circostante (*Figura 4*). Si ricorda che l'infarto miocardico ha sempre origine a livello subendocardico, per poi raggiungere in un secondo momento anche l'epicardio, diventando così transmurale. Il pattern di LGE avrà di conseguenza una tendenza analoga. L'evidenza di aree infartuate alla RMC può essere sfruttata per

la stratificazione del rischio in questa patologia, in quanto è spesso stata riscontrata la presenza di fibrosi post-infartuale in pazienti con AAOCA deceduti per SCD^{36,41}.

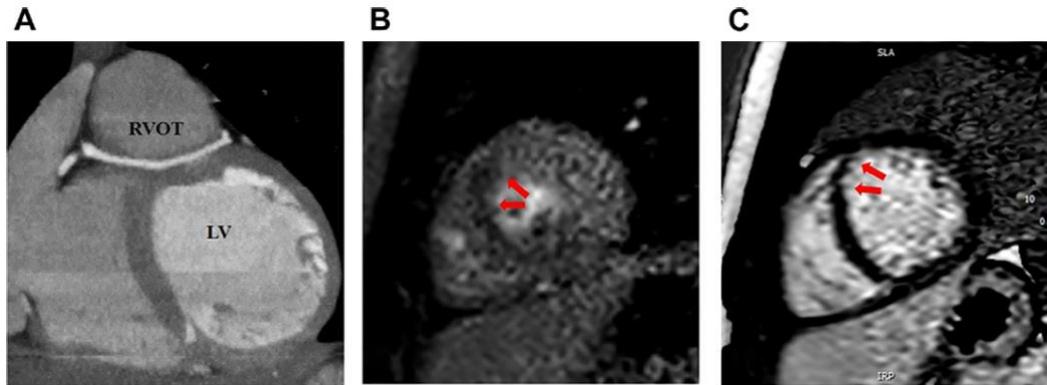


Figura 4: Paziente sedicenne con dolore toracico ricorrente durante l'allenamento di wrestling. CTA rivela una L-AAOCA con decorso intrasettale della LCA (A), stress-RMC con dobutamina mostra ipoperfusione subendocardica lungo la parete anteroseptale (B) e LGE (C)⁹⁰.

Con la RMC da stress è possibile indagare l'impatto dell'AAOCA da un punto di vista emodinamico con un'accuratezza maggiore rispetto all'ecocardiografia da sforzo e all'imaging di perfusione nucleare sotto stress^{34,41}. A tale scopo, si usa solitamente la dobutamina, in quanto capace di mimare in maniera efficiente quanto accade durante l'esercizio fisico: aumenta la contrattilità e riduce la resistenza vascolare sistemica, inducendo, in caso di mismatch perfusorio, anomalie della cinetica ventricolare in un momento di massima richiesta di O₂ da parte del miocardio. È fondamentale che la qualità delle immagini sia tale da consentire la distinzione tra artefatti e aree soggette ad ipoperfusione⁴¹.

Recenti studi hanno inoltre dimostrato una stretta correlazione tra ischemia miocardica e ridotta riserva di flusso frazionale (FFR) alla RMN da sforzo^{68,69}. La stress-RMN con dobutamina sembra avere un ruolo determinante nella rilevazione delle anomalie di perfusione in AAOCA, permettendo di confermare o meno la scomparsa di ischemia inducibile dopo l'intervento di correzione chirurgica, nei pazienti sottoposti a tale procedura^{43,64,70,71}.

1.4.4.7 Imaging Cardiaco Nucleare

La tomografia computerizzata a emissione di fotone singolo (SPECT) e la tomografia ad emissione di positroni (PET) sono tecniche largamente diffuse per la stratificazione del rischio e la valutazione della perfusione miocardica nel contesto della CAD. Diversi studi hanno utilizzato queste metodiche per la valutazione della rilevanza emodinamica dell'AAOCA e hanno dimostrato un'ottima performance diagnostica^{51,72,73}. Tuttavia, a causa della limitata risoluzione spaziale, alcune aree di ischemia possono passare inosservate³⁴.

Le attuali metodiche di imaging nucleare cardiaco valutano la presenza di ischemia nel territorio di miocardio di competenza dall'arteria anomala principalmente all'interno del ventricolo sinistro, rivelando purtroppo un'accuratezza inferiore per quel che riguarda lo studio del ventricolo destro⁴¹.

Si propone uno schema che riassume le diverse opzioni diagnostiche attualmente in uso (Figura 5).

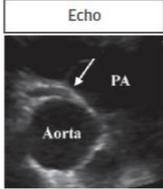
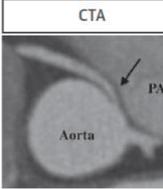
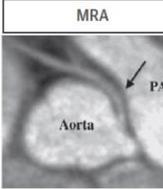
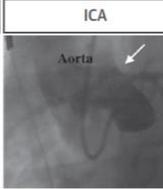
	Echo	CTA	MRA	ICA	IVUS
					
Indication for AAOCA Imaging	-	Class I	Class I	Class IIa	Class IIa
Spatial Resolution	0.8 x 1.5 mm (4-MHz transducer)	0.5 mm (isotropic)	1.0 mm (volumetric)	0.3 mm	0.15 x 0.25 mm
Temporal Resolution	30 msec	75-175 msec	60 - 120 msec	7-20 msec	Variable
Visualize surround structures	Limited	✓✓	✓	X	X
Dynamic imaging	Limited	Limited	Limited	✓ (Limited at ostium)	✓✓
Strengths	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Noninvasive, rapid ✓ Widely available ✓ Low cost 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Noninvasive, rapid ✓ Visualize takeoff + course + surrounding structures ✓ Evaluate CAD ✓ Examine multiple AAOCA features * 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Noninvasive ✓ Visualize takeoff + course + surrounding structures ✓ Evaluate cardiac function, perfusion and prior MI ✓ Avoid radiation & iodinated contrast 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Availability ✓ Improved spatial and temporal resolution ✓ Ancillary techniques (IVUS, OCT, FFR) 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Dynamic imaging ✓ Evaluation of proximal narrowing
Limitations	<ul style="list-style-type: none"> * Limited accuracy for detection of AAOCA * Dependent on body habitus and operator technique 	<ul style="list-style-type: none"> * Limited availability * Iodinated contrast * Radiation (low dose, e.g. 2-8 mSv now routine) 	<ul style="list-style-type: none"> * Limited availability * Cost and scan-time increased vs. CTA * Spatial resolution decreased vs. CTA 	<ul style="list-style-type: none"> * Invasive; Cost * Contrast and radiation * Limited visualization of ostium, proximal course, surrounding structures 	<ul style="list-style-type: none"> * Invasive * Cost * Difficulty engaging anomalous vessel

Figura 5: Confronto tra le varie tecniche diagnostiche disponibili per la caratterizzazione anatomica nelle AAOCA^{62,91}.

1.4.5 Trattamento

La scelta del trattamento delle AAOCA dipende strettamente dalla clinica del paziente e dal tipo di anomalia e rispettiva anatomia che lo caratterizza. Si dibatte tuttora su quale sia il piano d'azione più efficace, sia in termini di work-up diagnostico che di selezione dei pazienti candidabili o meno a chirurgia. L'indicazione chirurgica dipende principalmente dal rischio calcolato di SCD di ciascun paziente, difficile tuttavia da quantificare a causa della scarsa disponibilità di dati in materia. Un elemento chiave durante la valutazione di pazienti con AAOCA e la stratificazione del corrispettivo rischio di SCD è l'evidenza di ischemia e la conferma che l'eventuale sintomatologia sia secondaria alla stessa.

In pazienti affetti da AAOCA che manifestano segni e/o sintomi di ischemia miocardica, oppure con evidenza diagnostica di ischemia da sforzo, si raccomandano l'astensione da attività sportiva e l'intervento chirurgico. Il dubbio insorge in assenza di sintomatologia, in particolare di fronte a anomalie coronariche a noto rischio ischemico, quali L-AAOCA. In queste circostanze, la scelta del trattamento da attuare dipende principalmente dall'anatomia dell'arteria coronaria: se ad alto rischio (e.g. "take-off" acuto, ostio di tipo "slit-like" oppure stenotico, decorso interarterioso, tratto intramurale), la chirurgia rimane l'opzione più indicata⁷⁴.

Qualora non si opti per il trattamento chirurgico, la strategia medica più comune prevede l'astensione da attività sportiva agonistica. Tale raccomandazione si basa su due osservazioni: (1) il rischio di SCD associato all'AAOCA è notoriamente più alto rispetto alla popolazione generale, (2) gli eventi di SCD in questi pazienti avvengono più frequentemente durante o in seguito al picco dello sforzo fisico¹². Questa strategia si applica in particolare nei pazienti più giovani: è stato infatti osservato che l'80% dei casi di SCD da AAOCA coinvolge la fascia di popolazione compresa tra i 10 e i 30 anni⁵³.

L'efficacia di questo approccio non è tuttora chiara, in quanto sono stati documentati casi di SCD anche in pazienti che svolgevano un'attività fisica di minima intensità⁷⁵. In aggiunta a ciò, la restrizione dell'esercizio fisico a lungo

termine può incrementare il rischio cardiovascolare e avere un forte impatto negativo sulla salute psicosociale di questi pazienti²⁷.

Le linee guida attuali affermano che gli individui con AAOCA con sintomi di dolore toracico di natura ischemica, o sincope potenzialmente secondaria ad aritmie ventricolari, o una storia di (SCD) abortito, dovrebbero essere soggetti a restrizione dell'attività sportiva ed indirizzati all'intervento chirurgico.¹² I pazienti con R-AAOCA, asintomatici e senza evidenza clinica di ischemia, possono invece partecipare ad attività atletiche competitive⁷⁶. Al contrario, in caso di L-AAOLCA dal seno anteriore destro di Valsalva, che non è stata corretta chirurgicamente, è assolutamente controindicata la partecipazione ad eventi sportivi di livello agonistico, indipendentemente dalla sintomatologia del paziente^{39,75,76}.

Non esiste ancora una terapia medica mirata per il trattamento dell'AAOCA. In uno studio di Kaku et al. (1996), su una coorte di 56 pazienti adulti con AAOCA in trattamento con β -bloccanti, a distanza di 5 anni non sono è stato documentato alcun caso di SCD. Tuttavia, in questo studio non hanno partecipato pazienti con L-AAOCA né di età inferiore ai 30 anni, entrambe variabili plausibilmente correlate ad un aumento del rischio di morte improvvisa in questa patologia.

Linee guide dell'AHA/ACC del 2018, raccomandano l'intervento chirurgico in caso di (*Figura 1*):

- AAOCA con origine dal seno di Valsalva opposto e concomitante presenza di sintomatologia o evidenza di ischemia miocardica da sforzo verosimilmente imputabili all'anomalia coronarica (classe I)
- L-AAOCA dal seno aortico destro, anche in assenza di sintomi o ischemia, oppure aritmie ventricolari presumibilmente dovute all'ischemia causata dall'arteria coronaria patologica (classe IIa)³⁹

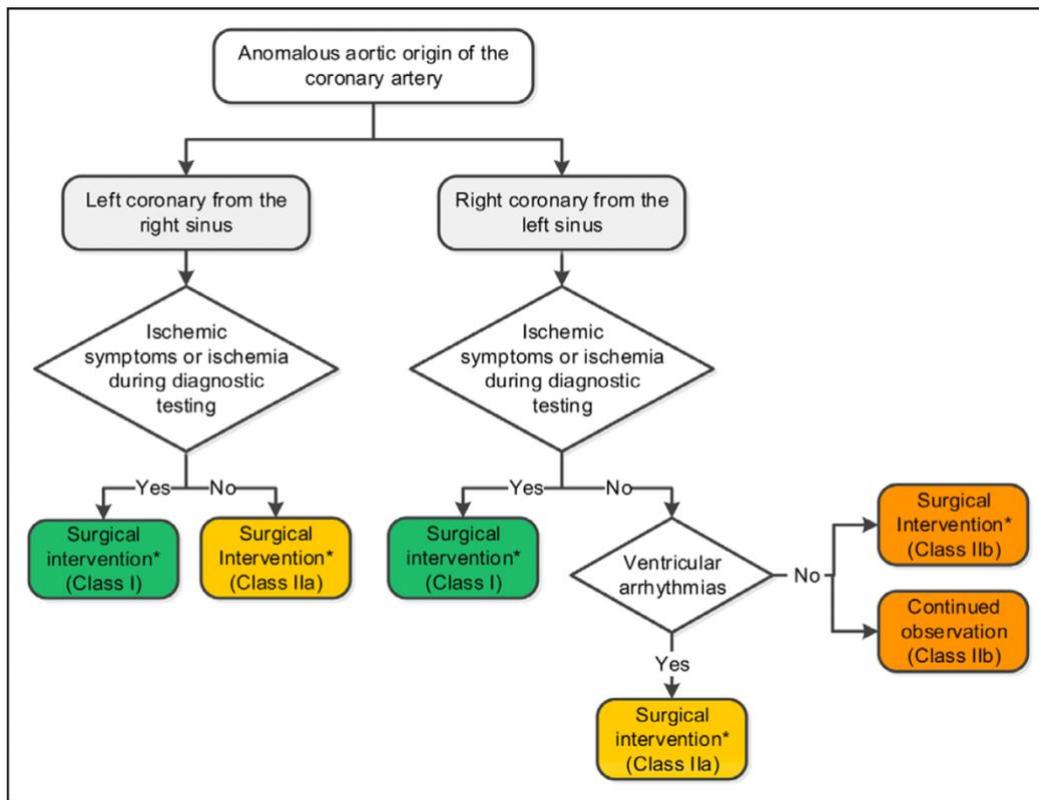


Figura 1: Linee guida AHA/ACC per il trattamento dei pazienti con AAOCA³⁹

Secondo linee guida più specifiche dell'ESC risalenti al 2020 (Figura 2), l'opzione chirurgica è da considerare in caso di:

- angina da sforzo e concomitante evidenza di ischemia miocardica da sforzo nei territori irrorati dal vaso anomalo oppure anatomia ad alto rischio (classe I)
- R-AAOCA o L-AAOCA e concomitante evidenza di ischemia miocardica da sforzo oppure L-AAOCA con anatomia ad alto rischio, anche con test da sforzo negativo (classe IIa)
- AAOCA senza sintomi né evidenza di ischemia miocardica né anatomia ad alto rischio oppure L-AAOCA <35 anni senza evidenza di ischemia miocardica né anatomia ad alto rischio (classe IIb)

Anomalous aortic origin of the coronary artery		
Surgery is recommended for AAOCA in patients with typical angina symptoms who present with evidence of stress-induced myocardial ischaemia in a matching territory or high-risk anatomy. ^c	I	C
Surgery should be considered in <i>asymptomatic</i> patients with AAOCA (right or left) and evidence of myocardial ischaemia.	IIa	C
Surgery should be considered in <i>asymptomatic</i> patients with AAOLCA and no evidence of myocardial ischaemia but a high-risk anatomy. ^c	IIa	C
Surgery may be considered for symptomatic patients with AAOCA even if there is no evidence of myocardial ischaemia or high-risk anatomy. ^c	IIb	C
Surgery may be considered for <i>asymptomatic</i> patients with AAOLCA without myocardial ischaemia and without high-risk anatomy ^c when they present at young age (<35 years).	IIb	C
Surgery is not recommended for AAORCA in asymptomatic patients without myocardial ischaemia and without high-risk anatomy. ^c	III	C

© ESC 2020

AAOCA = anomalous aortic origin of a coronary artery; AAOLCA = anomalous aortic origin of the left coronary artery; AAORCA = anomalous aortic origin of the right coronary artery; ALCAPA = anomalous left coronary artery from the pulmonary artery; ARCAPA = anomalous right coronary artery from the pulmonary artery; CMR = cardiovascular magnetic resonance.

^aClass of recommendation.

^bLevel of evidence.

^cHigh-risk anatomy includes features such as an intramural course and orifice anomalies (slit-like orifice, acute-angle take-off, orifice >1 cm above the sinotubular junction).

Figura 2: Linee guida ESC per il trattamento dei pazienti con AAOCA⁵²

La chirurgia non è raccomandata, invece, per pazienti con R-AAOCA asintomatica senza ischemia miocardica né anatomia ad alto rischio. È inoltre preferibile rimandare l'intervento in pazienti con età <10 anni⁵².

Nonostante AAOCA sia una causa plausibile di SCD in tutte le fasce d'età, tale associazione si verifica più spesso in giovani atleti < 35 anni, mentre > 35 anni assume una rilevanza eziologica via via crescente la malattia coronarica aterosclerotica (CAD). La strategia di trattamento suggerita per questa classe di pazienti più anziani varia dalla limitazione della pratica sportiva, alla rivascolarizzazione, alla sorveglianza attiva⁷⁷. L'adozione di quest'ultimo

approccio è supportata da un numero crescente di evidenze in letteratura secondo cui, al di sopra di una certa età, diminuisca la rilevanza emodinamica delle AAOCA⁷⁸. Per queste ragioni, è importante che la stratificazione del rischio di AAOCA prenda inoltre in considerazione, tra le variabili, l'età del paziente.

L'obiettivo cardine dell'intervento chirurgico è abbattere il più possibile il rischio di SCA/SCD, eliminando gli ipotetici meccanismi alla base delle manifestazioni ischemiche correlate alle AAOCA. Come precedentemente spiegato, ciò significa, per esempio, garantire che il flusso sanguigno diretto al miocardio non incontri ostruzioni secondarie ad una stenosi dell'ostio coronarico, un "take-off" acuto, un decorso interarterioso, alla compressione laterale del vaso in corrispondenza di un suo tratto intramurale.

Esistono diverse tecniche chirurgiche, che variano tra loro sulla base dell'anatomia del paziente e del centro ospedaliero⁶¹. Tuttavia, senza una chiara comprensione dei meccanismi fisiopatologici della SCD in AAOCA, è difficile definire la strategia chirurgica ottimale per un particolare paziente²⁷. Indipendentemente dalla tecnica utilizzata, è fondamentale soppesare tutti i fattori di rischio associati alla AAOCA prima della riparazione e verificare l'effettiva buona riuscita dell'intervento, solitamente mediante una CTA, prima della dimissione. In seguito all'operazione, è doveroso monitorare nel tempo il paziente e richiedere un approfondimento diagnostico in caso della comparsa di una sintomatologia anginosa⁶¹.

Le procedure chirurgiche impiegate per la correzione dell'AAOCA sono le seguenti:

- Unroofing (*Figura 3*). Descritta per la prima volta da Mustafa et al. nel 1981⁷⁹, rappresenta oggi la procedura di scelta per l'AAOCA con decorso interarterioso e intramurale, soprattutto nei pazienti giovani. L'operazione viene eseguita tramite un'aortotomia anteriore e prevede l'incisione della parete comune tra l'aorta e il segmento intramurale dell'arteria coronaria anomala in tutta la sua lunghezza (5-15mm) e la successiva marsupializzazione dei lembi di tessuto endoteliale. Questa incisione presenta diversi benefici, in quanto ricolloca l'ostio coronarico

nel seno appropriato, allarga significativamente l'orifizio, elimina la componente intramurale e gran parte del segmento del vaso che decorre tra le due grandi arterie.

Nella maggior parte dei casi, il segmento intramurale decorre superiormente alla commessura aortica e la riparazione può essere effettuata senza interferire con la valvola aortica^{12,21}. In alcuni pazienti, il tratto intramurale decorre sullo stesso piano o addirittura al di sotto della suddetta commessura, per cui è necessario prestare particolare attenzione a non danneggiare queste strutture, per non rischiare di causare un'insufficienza valvolare. Soluzioni a questa potenziale complicanza comprendono la risospensione della commessura, qualora danneggiata, o la creazione di un neo-ostio del vaso anomalo nel seno di Valsalva corrispondente, in seguito all'unroofing della sola porzione del segmento intramurale che si trova nel seno corretto, evitando di manipolare la restante parte del tratto intramurale posta dietro tale commessura.

Un ulteriore rischio dell'unroofing si riscontra se si incide involontariamente la parete aortica o coronarica in una zona in cui l'arteria coronaria non è effettivamente intramurale; questo accade più spesso quando la componente intramurale del vaso è molto breve. Tale danno, se non prontamente riconosciuto, può diventare fonte di un sanguinamento di difficile gestione¹².

I risultati dell'unroofing sono eccellenti, con mortalità perioperatoria praticamente nulla. Possibili complicanze post-operatorie includono la dissezione aortica (da marsupializzazione insufficiente o trauma), il rigurgito aortico da prolasso della commessura e la ricomparsa di stenosi, generalmente conseguente ad un intervento di unroofing incompleto²¹. Nei pazienti con R-AAOCA con tratto intramurale, talvolta, può persistere il rischio di ischemia miocardica anche in seguito a riparazione tramite unroofing²⁶.

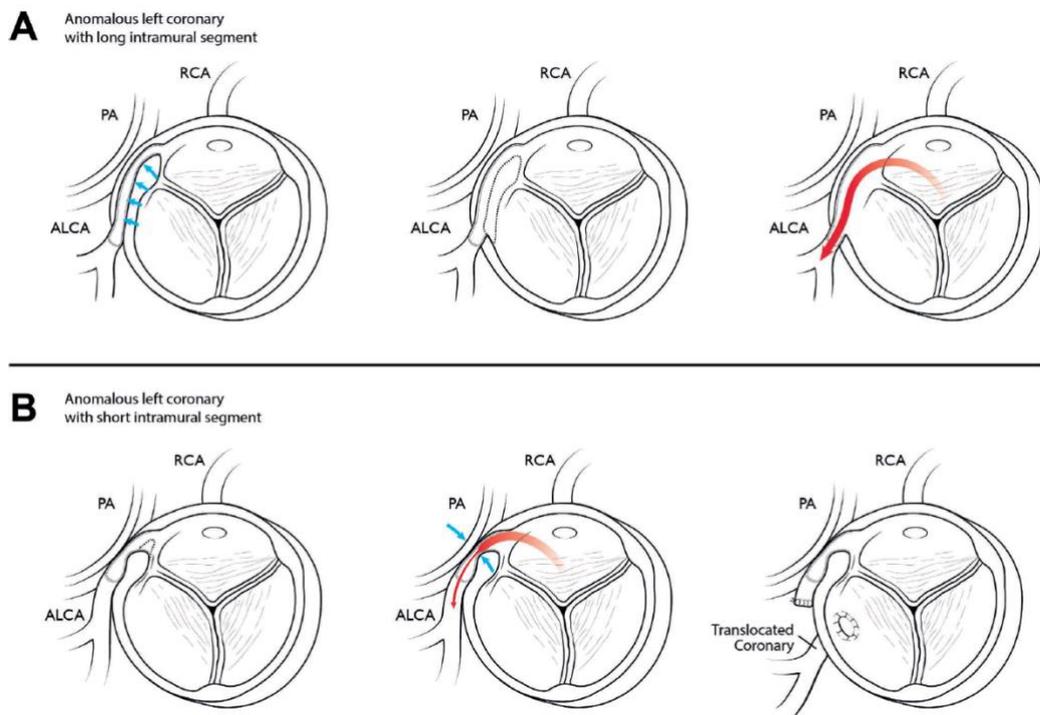


Figura 3: Diagramma che illustra il risultato dell'unroofing in caso di AAOCA con un tratto intramurale lungo (A) o corto (B)²⁷.

- Ostioplastica (Figura 4). L'ostioplastica è indicata nei pazienti con un ostio di tipo "slit-like" o con un "take-off" acuto.

Prevede l'incisione verticale dell'aorta ascendente al di sopra dell'orifizio dell'AAOCA, che viene poi estesa longitudinalmente lungo l'arteria coronaria anomala. Ci si serve di un lembo triangolare di pericardio autologo per allargare l'ostio coronarico e ridurre l'angolazione acuta del "take-off".

Particolare attenzione va prestata alle dimensioni del lembo di pericardio: se troppo piccolo, non si riuscirà ad annullare in maniera efficace la stenosi dell'ostio; se troppo grande si rischia di incorrere in trombosi o degenerazione aneurismatica dell'arteria coronaria su cui si è intervenuti. I risultati a breve termine sono eccellenti, con basso rischio intraoperatorio; ancora non sono presenti abbastanza dati in letteratura per conoscere i risultati a medio-lungo termine di questa tecnica, che probabilmente dipenderanno in gran parte dal materiale del lembo utilizzato²¹.

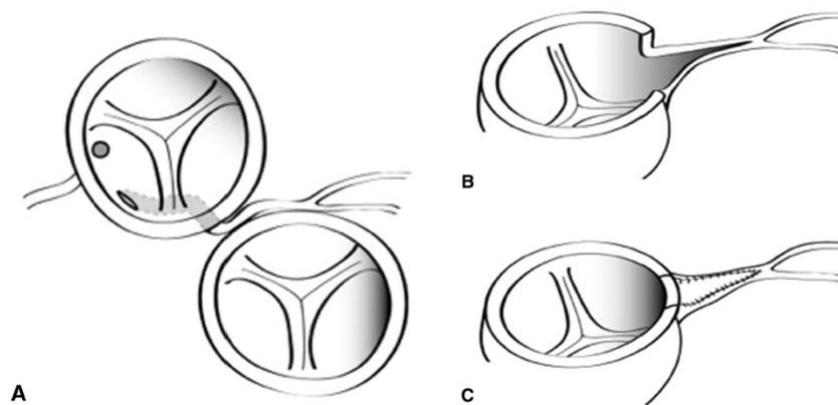


Figura 4: Ostioplastica per L-AAOCA dal seno di Valsalva destro¹².

- Traslocazione dell'ostio coronarico. Questa tecnica richiede la sezione e successiva mobilizzazione della porzione prossimale del vaso anomalo. La parete aortica viene quindi richiusa e l'arteria anomala viene reimpiantata nel seno aortico anatomicamente corretto.

La procedura è molto complessa da un punto di vista tecnico, poiché la parete dell'arteria coronaria è particolarmente sottile e fragile, rendendo difficile l'esecuzione dell'anastomosi sull'aorta; per fare fronte a questa problematica è consigliato l'uso di un lembo pericardico²¹.

È bene riservare questa procedura a casi selezionati, generalmente alle AAOCA senza o con un breve tratto intramurale e in cui le due arterie coronarie abbiano due osti separati¹².

Il risultato finale si avvicina alla normale anatomia coronarica e per questo si pensa che questa procedura possa garantire, tra le altre, risultati migliori a lungo termine⁶¹.

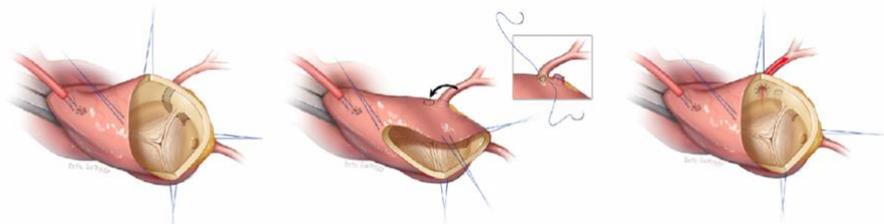
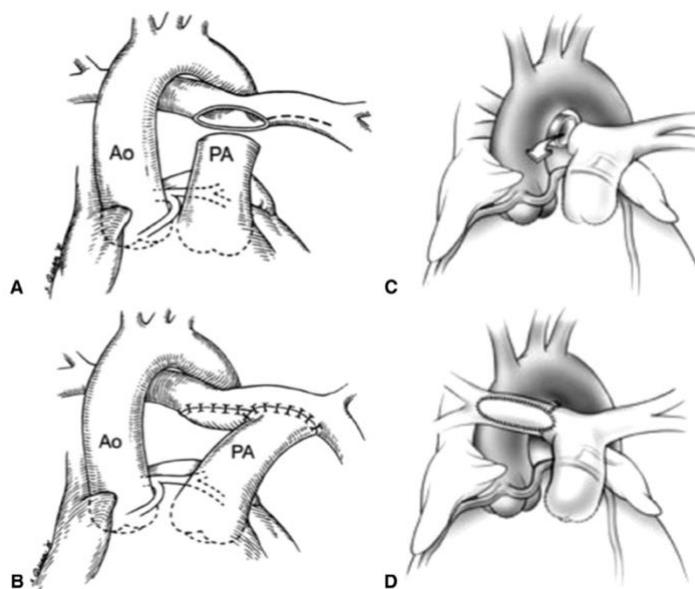


Figura 5: "Reimplantation technique". L'arteria coronaria anomala è sezionata nel punto in cui abbandona la parete aortica e reimpiantata in un neo-ostio al centro del seno di Valsalva appropriato⁶¹.

- Traslocazione polmonare. Questa operazione parte dal presupposto che il decorso interarterioso dell'arteria coronaria anomala tra l'aorta e l'arteria polmonare sia uno dei possibili meccanismi patologici alla base della comparsa di ischemia nelle AAOCA. L'obiettivo di questa tecnica è aumentare lo spazio disponibile tra le due grandi arterie in modo da ridurre il fenomeno di compressione che queste due esercitano sul vaso anomalo²⁷.

Si incide e mobilizza completamente il tronco polmonare prima della sua biforcazione (*Figura 6A*). In una versione dell'intervento, il precedente tratto di confluenza delle due arterie polmonari viene richiuso con un patch; si applica poi un'incisione longitudinale sull'arteria polmonare sinistra prossimale che viene riaccolata quindi al tronco polmonare precedentemente sezionato lungo tutta la sua circonferenza. Il risultato finale è lo spostamento verso sinistra del tronco polmonare principale (*Figura 6B*).

In alternativa, è possibile sezionare trasversalmente l'arteria polmonare destra alla sua origine (*Figura 6C*) e traslocarla anteriormente all'aorta, per rianastomizzarla con il tronco polmonare; si esegue la sutura sulla parete posteriore della suddetta arteria, mentre anteriormente si posiziona un patch per prevenirne la stenosi, eventualmente secondaria alla messa in tensione del vaso che viene allungato (*Figura 6D*)¹.



*Figura 6: Illustrazione dei vari passaggi dell'intervento di traslocazione dell'arteria polmonare*¹².

È indicata in pazienti con una singola arteria coronaria (SCA) o nei rari casi in cui il decorso interarterioso sia l'unica anomalia anatomica responsabile dell'ischemia miocardica²⁷.

- Chirurgia per l'AAOCA intrasettale. La gestione chirurgica di un'AAOCA con decorso intrasettale comprende due alternative. Seguendo un approccio posteriore, si seziona il tronco polmonare per rimuovere la porzione di muscolo sovrastante il vaso anomalo. Si consiglia questa tecnica nel caso di una arteria coronaria piuttosto superficiale; è possibile affiancare a questa procedura quella di traslocazione anteriore dell'arteria polmonare. La seconda opzione prevede un approccio infundibolare, ossia si raggiunge l'arteria patologica al di sotto della valvola polmonare, per poi scoprirla completamente; per concludere, si applica un patch a livello del tratto di efflusso del ventricolo destro⁶¹.

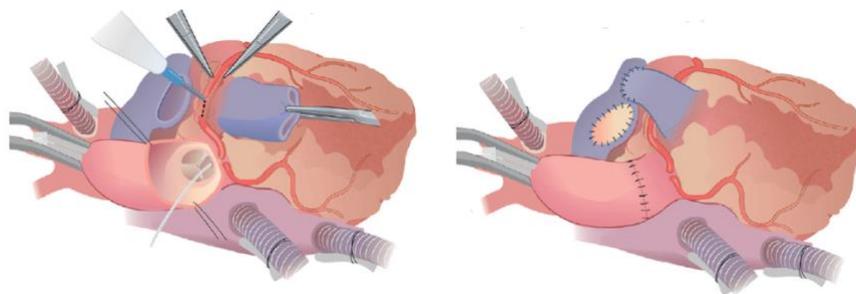


Figura 7: Unroofing esterno dell'AAOCA intrasettale²¹

- Bypass coronarico. Nella maggior parte dei pazienti con AAOCA, l'ostruzione al flusso coronarico è intermittente: il flusso coronarico nell'arteria coronaria anomala è tipicamente compromesso solo durante l'esercizio fisico, per cui vi è un elevato rischio che si instauri un flusso competitivo nell'arteria natia a riposo. Tutto ciò cronicamente può causare il fallimento dell'innesto, che in genere è un graft di arteria mammaria o di vena safena¹², oltre che aumentare il rischio di trombosi²⁷. La legatura del vaso nativo alla sua origine potenzialmente massimizza la pervietà del bypass, ma non è eseguita di routine nella pratica clinica²¹. Per queste ragioni, il bypass coronarico trova scarsa applicazione nel trattamento dell'AAOCA e dovrebbe essere limitato a pazienti con

significativa CAD concomitante o in seguito al fallimento di altri approcci chirurgici⁶¹.

Il procedimento in sé è sicuro, ma ancora esistono poche evidenze circa l'efficacia di questa tecnica a lungo termine, soprattutto nei pazienti giovani. Si sottolinea inoltre che la maggior parte dei dati in letteratura al riguardo derivano da studi condotti su pazienti con comprese aterosclerosi coronarica per cui non possono essere rappresentativi dell'intera popolazione con AAOCA²¹.

- Angioplastica coronaria (“Percutaneous Coronary Intervention”, PCI).

La PCI è una procedura interventistica che prevede l'inserimento di un catetere in un vaso periferico, per poi risalire, solitamente sotto guida ecografica con l'IVUS, fino all'arteria coronaria anomala. Attraverso l'inflazione di un palloncino collocato sulla punta del catetere, lo scopo è quello di eliminare l'occlusione vasale ivi presente.

Non esistono al momento studi su larga scala che confrontino i risultati ottenuti mediante chirurgia rispetto a quelli della PCI e nemmeno sufficienti dati in letteratura circa il successo a lungo termine di questa procedura negli adulti¹². In uno studio di Angelini et al. (2015) su 42 pazienti, di età media pari a 48 anni, con R-AAOCA con decorso interarterioso e sottoposti a PCI, il tasso di restenosi intra-stent osservato mediante IVUS è stato del 13%; è stato inoltre riferito che il 29% dei pazienti ha continuato a lamentare sintomi dopo l'intervento, in un periodo di follow-up medio di 5 anni⁵⁰.

A causa della maggiore fragilità e immaturità delle arterie coronarie nei pazienti in fase di sviluppo, questa procedura non è raccomandata nella popolazione pediatrica, ma può essere presa in considerazione in casi selezionati in quella adulta¹².

Il reale beneficio del trattamento chirurgico è ancora oggetto di discussione. La mortalità in seguito alla riparazione chirurgica dell'AAOCA è molto rara. Un'indagine su 113 partecipanti della Congenital Heart Surgeons Society riporta solo 2 decessi dopo l'intervento⁸⁰. Allo stesso tempo, ancora non si conosce l'impatto della chirurgia a lungo termine; non si sa se queste procedure accrescano ad esempio il rischio di stenosi coronarica conseguente a fenomeni

di cicatrizzazione tissutale innescati dall'intervento stesso e/o ad aterosclerosi precoce⁶¹. Le conseguenze di tali problematiche potrebbero rivelarsi fatali: una restenosi dell'arteria coronaria operata può passare inosservata ai test funzionali di controllo e causare morte cardiaca improvvisa anni dopo l'intervento chirurgico⁸¹.

Sono state segnalate inoltre alcune complicanze post-operatorie a breve e medio termine, tra cui l'insufficienza valvolare aortica, talvolta severa, e l'effusione pericardica. Nees et al. (2018) hanno documentato un tasso di insufficienza aortica post-operatoria del 17% in 60 pazienti sottoposti a correzione chirurgica⁸². In una coorte di 66 pazienti, Balasubramanya et al. (2017)⁸³ hanno segnalato un caso di versamento pericardico con necessità di drenaggio quattro mesi dopo l'intervento e un caso di trombosi dell'arteria coronaria destra che ha richiesto un'esplorazione chirurgica. Mery et al. (2018)⁷⁰ hanno riportato che, su 44 pazienti totali sottoposti ad intervento, il 9% ha sviluppato versamenti pericardici e l'80% pericarditi. In uno studio di Mainwaring et al. (2016)⁸⁴ su 115 pazienti, due hanno lamentato sintomi ricorrenti per cui sono stati nuovamente operati, quattro hanno presentato versamenti pleurici, altri quattro la sindrome post-pericardiotomica, e uno è incorso in un arresto cardiaco reversibile.

Secondo le indicazioni attuali^{12,43,70}, in seguito alla buona riuscita della correzione chirurgica dell'AAOCA, è possibile tornare a praticare attività sportiva tre mesi dopo l'intervento, qualora vengano rispettate le seguenti condizioni:

- paziente libero da sintomi,
- assenza di evidenze ischemiche o di aritmie al test da sforzo,
- assenza di difetti di perfusione o anomalie del movimento della parete ventricolari ad un esame di imaging di perfusione cardiaca da sforzo.

Nei pazienti che hanno presentato un SCD abortito, potrebbe essere necessario un periodo postoperatorio più lungo (12 mesi) per garantire un ritorno alla pratica sportiva in totale sicurezza¹².

In conclusione, è importante valutare attentamente quale sia l'iter di trattamento più adatto a ciascun paziente, tenendo conto di età, quadro clinico e anatomia

specifica del caso. È necessario confrontare sempre rischi e benefici della chirurgia con vantaggi e svantaggi di metodiche più conservative. L'indicazione chirurgica deve considerare inoltre lo stile di vita dei pazienti con AAOCA, in particolare se giovani ed attivi, evitando sia un overtrattamento sia l'esclusione dalla partecipazione a competizioni sportive, quando non necessaria.

2. SCOPO DELLO STUDIO

Negli ultimi anni, grazie al miglioramento e all'implemento delle tecniche di imaging, il numero di diagnosi di anomalie origine dell'arteria coronaria dall'aorta (AAOCA) è significativamente aumentato. Il forte interesse clinico nei confronti di questa patologia è motivato del rischio di morte cardiaca improvvisa (SCD) ad essa associato.

La variabilità delle caratteristiche anatomiche e del quadro clinico delle AAOCA rende difficile l'individuazione di un approccio standardizzato in termini di diagnosi e di trattamento di questi pazienti. La stessa stratificazione del rischio di SCD in questa popolazione rimane tuttora una sfida. Purtroppo, oltre la metà dei pazienti con AAOCA è asintomatica alla diagnosi, suggerendo che la prima manifestazione di questa patologia può rivelarsi letale.

Questo studio si propone di studiare la distribuzione epidemiologica dei vari sottotipi di AAOCA ed individuare quali caratteristiche anatomiche e/o sintomatologiche possano indirizzare la scelta del trattamento, se medico o chirurgico, in questi pazienti.

Linee guida internazionali raccomandano di adottare un approccio chirurgico in seguito a SCD abortita e/o in presenza di AAOCA con anatomia ad alto rischio, in primis L-AAOCA con decorso interarterioso, mentre nelle forme a minor rischio (i.e. R-AAOCA) è necessario che vi sia un'evidenza diagnostica di ischemia prima di procedere con l'intervento. Nonostante una mortalità perioperatoria praticamente nulla, sono stati documentati casi di persistenza dei sintomi anginosi dopo la chirurgia e di complicanze post-operatorie, quali insufficienza aortica e stenosi coronarica. D'altra parte, la mancata correzione di un difetto coronarico a noto rischio di ischemia miocardica implica l'astensione totale dall'attività sportiva da parte del paziente, a scopo preventivo.

Per tale motivo, è indispensabile valutare sempre con attenzione il rapporto rischio/beneficio delle varie opzioni di trattamento, tenendo conto anche dell'età e dello stile di vita di ciascun paziente, al fine di individuare la strategia migliore da attuare caso per caso.

3. MATERIALI E METODI

3.1 DICHIARAZIONE ETICA

L'intero studio è stato approvato dal Comitato Etico "Comitato etico per la sperimentazione clinica della Provincia di Padova" (numero di approvazione 4901/AO/20). Il consenso individuale è stato ottenuto presso il centro di arruolamento. Il consenso formale è stato fornito dal paziente o, se minorenne, dal genitore o tutore legale del paziente.

3.2 POPOLAZIONE DI STUDIO

Lo studio in esame si presenta come un'analisi longitudinale prospettica del registro multicentrico europeo EURO-AAOCA⁸⁵, che attualmente vanta della partecipazione di tredici centri di terzo livello: Atene, Berna, Bruxelles, Gent, Groninga, Londra, Madrid, Milano, Cardiologia Pediatrica di Padova, Clinica Cardiologica di Padova, Parma, Treviso, Verona. Il target d'indagine sono le anomalie di origine delle arterie coronarie dall'aorta (AAOCA); ciascuno dei centri di riferimento ha reclutato un numero variabile di pazienti con AAOCA tra gennaio del 2019 e aprile del 2024. I dati ottenuti sono stati inseriti in un database comune nel software REDCap.

Sono stati applicati i seguenti criteri di esclusione:

- anomalie coronariche con solo decorso anomalo ma normale origine dall'aorta;
- anomalie dell'origine coronaria dall'arteria polmonare (ALCAPA, ARCAPA);
- anomalie delle arterie coronarie associate a malattie cardiache congenite maggiori (quali la Tetralogia di Fallot, la trasposizione delle grandi arterie, l'origine anomala di una coronaria dall'arteria polmonare).

Per tutti i pazienti inclusi in quest'analisi, alla prima visita sono stati raccolti i seguenti dati:

- variabili demografiche ed anatomiche: data di nascita, età alla diagnosi, peso, altezza, BMI e descrizione dell'anatomia dell'arteria coronaria anomala, indicandone sito di origine e decorso ed eventuale presenza caratteristiche anatomiche notoriamente ad alto rischio di ischemia miocardica
- quadro clinico ed indicazioni terapeutiche: se presenti, indicare i sintomi riferiti dal paziente, il livello di attività fisica praticato e la tipologia di trattamento raccomandata al paziente
- test diagnostici eseguiti: ECG ed ecocardiografia, coronarografia/FFR/IVUS/angio-TC, stress test cardiaco/scintigrafia miocardica/ecostress, holter, RMC
- intervento chirurgico (se svolto): dati pre-, intra- e postoperatori

Tra gli obiettivi del presente studio vi è l'esigenza di chiarire l'effettivo beneficio dell'intervento chirurgico rispetto ad un trattamento basato esclusivamente sull'osservazione clinica dei pazienti con AAOCA. A tale scopo, sono stati creati due macro-gruppi, di cui si è successivamente operato un confronto:

- pazienti sottoposti a correzione chirurgica
- pazienti sorvegliati attraverso regolari visite di controllo, senza il ricorso alla chirurgia

In entrambi i casi è stato raccomandato l'avvio di un follow-up a cadenza annuale, volto al monitoraggio dell'evoluzione clinica dei pazienti (classe NYHA, persistenza dei sintomi), documentando nell'uno e nell'altro gruppo l'evenienza di eventi cardiaci avversi ("Major Adverse Cardiac Events", MACEs) e/o di ricoveri dovuti a complicanze secondarie all'AAOCA. Ciascuna visita di follow-up prevedeva in genere più step:

- visita cardiologica generale
- esecuzione di un ECG
- stress test
- holter

In fase di analisi, si è prestata infine particolare attenzione alla distinzione tra le anomalie di origine delle arterie coronarie dal seno controlaterale (ARCA vs ALCA) e alle diverse fasce di età della popolazione di studio, più nello specifico < 0 o ≥ 18 anni. È stato infatti dimostrato che sia l'età del paziente che la presenza di un'arteria coronaria con origine dal seno di Valsalva opposto sono importanti informazioni da considerare per la stratificazione del rischio dei pazienti con AAOCA.

3.3 ANALISI STATISTICA

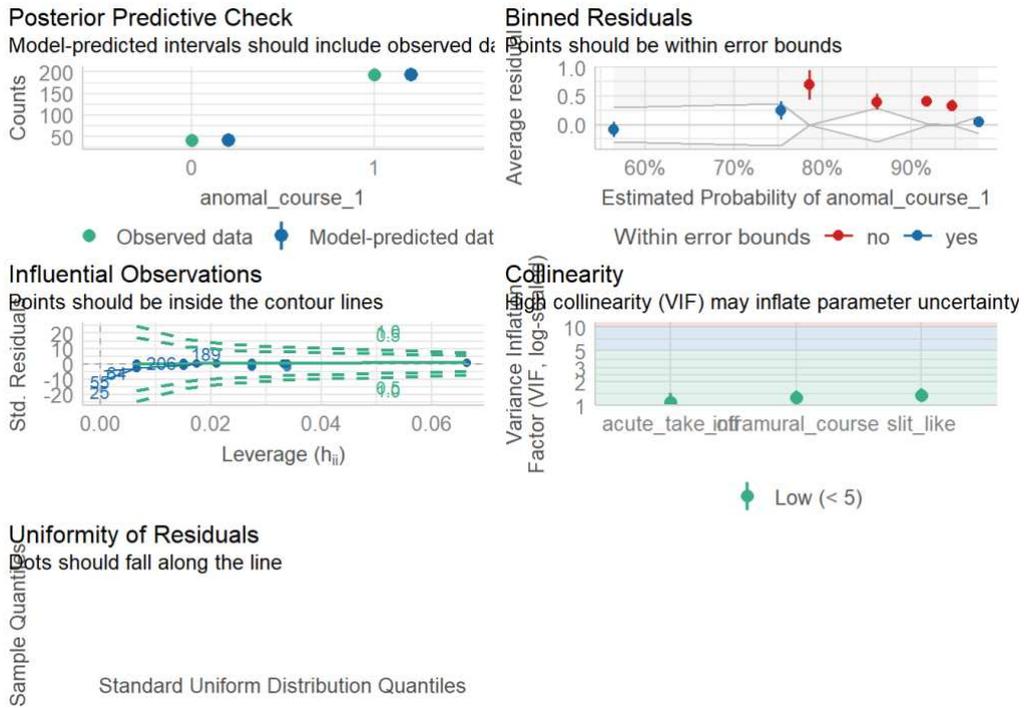
I dati sono stati espressi come mediana (intervallo interquartile) o percentuale, a seconda del tipo di variabile. Per l'analisi univariata sono stati utilizzati il test esatto di Fisher, il test dei segni per ranghi di Wilcoxon e il test di Kruskal-Wallis per valutare le differenze tra i gruppi. I valori p sono stati corretti per il tasso di falsi positivi secondo il metodo di Benjamini-Hochberg, al fine di ridurre il rischio di errori di Tipo I, ed espressi come q-values (ovvero p-values corretti).

Per le analisi di regressione, è stato impiegato un modello di regressione logistica binomiale, avente:

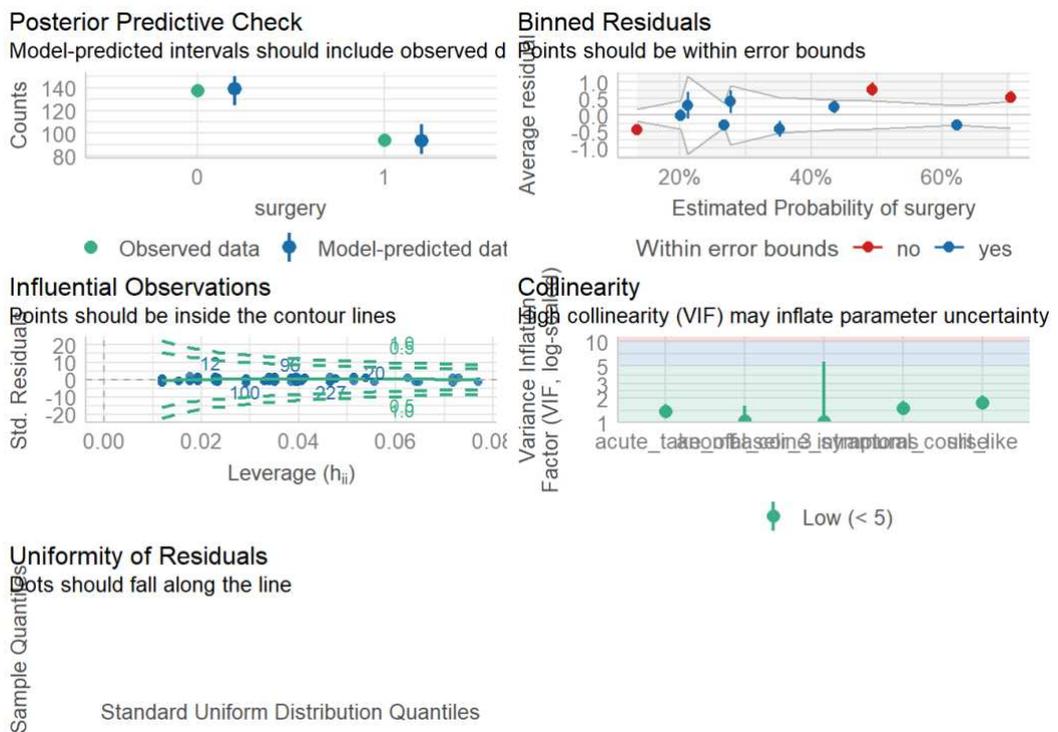
- (1) La presenza di un decorso interarterioso come esito e tratto intramurale, “take-off” acuto, ostio “slit-like” come covariate.
- (2) L'intervento chirurgico come esito e tratto intramurale, “take-off” acuto, ostio “slit-like”, sintomi alla diagnosi e ALCA come covariate.

La soglia di significatività statistica è stata fissata a un q-value inferiore a 0,05. Tutte le analisi sono state condotte utilizzando R (versione 4.4.0).

(1)



(2)



4. RISULTATI

4.1 AAOCA: QUADRO GENERALE

Al momento dell'analisi (aprile 2024), sono stati inclusi nel registro 318 pazienti con AAOCA (età mediana alla diagnosi di 20 anni; 64% maschi).

Il 56% dei pazienti era sintomatico al momento dell'*enrollment*; il sintomo più comune era il dolore toracico (94 pazienti in totale), seguito dalla sincope (13%). In 7 pazienti (4%) il sintomo d'esordio è stato l'infarto miocardico e in 6 (3.4%) la morte cardiaca improvvisa (SCD) abortita. Quest'ultima è stata documentata in quattro pazienti con origine anomala dal seno di Valsalva controlaterale (2 ARCA, 2 ALCA), in un paziente con LCA che originava dal seno posteriore e, nel caso restante, con LAD dal seno aortico destro.

Come d'accordo con l'attuale letteratura^{10,22,23,43,85,86}, i difetti coronarici più frequenti comprendevano l'anomalia di origine della RCA dal seno di Valsalva sinistro (58%) e della LCA dal seno di Valsalva destro (12%). In 244 pazienti (78%), il vaso anomalo seguiva un decorso interarterioso, a cavallo tra l'aorta e l'arteria polmonare. Tra le caratteristiche anatomiche ad alto rischio si segnalano la presenza di un tratto intramurale in 160 casi (51%), di un ostio di tipo "slit-like" in 126 casi (50%) e di un "take-off" ad angolo acuto in 145 casi (58%).

Solo 66 pazienti (22%) praticavano attività sportiva a livello agonistico, sottolineando che l'ischemia miocardica associata all'AAOCA non insorge sempre o solo durante lo sforzo fisico, anche qualora fossero presenti caratteristiche anatomiche notoriamente a rischio ischemico.

Tabella I: Coinvolgimento delle principali arterie e localizzazione degli osti nell'AAOCA.

VARIABILE	
Anomalia coronarica (n = 318)	
○ A. coronaria destra dal seno di Valsalva sinistro con decorso anomalo	183 (58%)
○ A. discendente anteriore dal seno di Valsalva destro con decorso anomalo	24 (7.5%)
○ A. coronaria sinistra dal seno di Valsalva destro con decorso anomalo	37 (12%)
○ A. discendente anteriore dall'a. coronaria destra	9 (2.8%)
○ A. coronarica destra dall'a. coronaria sinistra	1 (0.3%)
○ Altro	64 (20%)
- A. circonflessa dal seno di Valsalva destro	17 (27%)
- A. coronaria destra "high origin"	17 (27%)
- A. circonflessa dall'arteria coronaria destra	2 (3.2%)
- A. coronaria sinistra "high take-off"	2 (3.2%)
- Singola a. coronaria dal seno di Valsalva destro	3 (4.8%)
Localizzazione degli osti coronarici (n = 249)	
○ Due nel seno destro	57 (23%)
○ Due nel seno sinistro	151 (61%)
○ Uno nel seno destro	35 (14%)
○ Uno nel seno sinistro	6 (2.4%)

Tabella II: Distribuzione delle caratteristiche anatomiche del vaso anomalo.

VARIABILE	
Decorso anomalo (n = 314)	
○ Interarterioso	244 (78%)
○ Subpolmonare	12 (3.8%)
○ Prepolmonare	8 (2.5%)
○ Retroaortico	32 (10%)
○ Altro	18 (5.7%)
Tratto intramurale (n = 316)	160 (51%)
Ostio circolare (n = 251)	86 (34%)
Ostio "slit-like" (n= 250)	126 (50%)
"Take-off" acuto (n = 248)	145 (58%)

Tabella III: Inquadramento iniziale del paziente con AAOCA.

VARIABILE	
Sintomi alla diagnosi (n = 315)	175 (56%)
Attività sportiva agonistica (n = 298)	66 (22%)
Eventi cardiaci maggiori (n = 307)	57 (18,6%)
Malformazioni cardiache associate (n = 310)	43 (14%)
Indicazione al follow-up clinico (n = 314)	202 (64%)
Indicazione alla correzione chirurgica (n = 312)	100 (32%)

Tabella IV: Distribuzione dei sintomi nei pazienti con AAOCA alla diagnosi..

VARIABILE	
Tipologia di sintomi (n = 171)	
○ Dolore toracico	94 (54%)
○ Morte cardiaca improvvisa (SCD) abortita	6 (3.4%)
○ Dispnea	15 (8.6%)
○ Palpitazioni	13 (7.5%)
○ Presincope	3 (1.7%)
○ Sincope	23 (13%)
○ Fatica	3 (1.7%)
○ Aritmie	2 (1.1%)
○ Infarto miocardico	7 (4.0%)
○ Non specificato	3 (1.7%)
○ Altro	5 (2.8%)
- <i>Dolore toracico atipico</i>	3 (60%)
- <i>Lipotimia</i>	1 (20%)
- <i>MINOCA</i>	1 (20%)

Il 14% dei pazienti con AAOCA presentavano altre cardiopatie congenite concomitanti. In *Tabella V*, si riportano le anomalie minori più comunemente presenti in associazione all'AAOCA, riscontrate nei pazienti esaminati.

Tabella V: Malformazioni cardiache minori più comunemente associate all'AAOCA.

VARIABILE	
Tipologia di malformazioni cardiache associate (n = 43)	
○ Valvola aortica bicuspidè	7 (16%)
○ Difetto del setto interatriale	7 (16%)
○ Stenosi valvolare aortica	1 (2.3%)
○ Insufficienza valvolare mitralica	11 (26%)
○ Dotto arterioso pervio	1 (2.3%)
○ Difetto del setto interventricolare	3 (7.0%)
○ Altro	13 (30%)

A livello diagnostico, la TTE è emersa come lo strumento più comunemente utilizzato nella pratica clinica; nonostante ciò, ha confermato la diagnosi di AAOCA in soli 27% dei pazienti in esame. La coronarografia (ICA) è apparsa più affidabile, con una capacità di detezione delle AAOCA del 95%; a seguire la CTA con un 74%.

Tabella VI: Sensibilità delle diverse tecniche di imaging nell'AAOCA.

VARIABILE	
TTE (n = 249)	65 (27%)
ICA (n = 154)	114 (74%)
CTA (n= 133)	126 (95%)

Abbiamo adattato un modello logistico (stimato utilizzando il metodo della massima verosimiglianza) per predire la presenza di un decorso interarterioso a partire dalle seguenti variabili indipendenti: tratto intramurale, “take-off” acuto, ostio “slit-like” (formula: decorso interarterioso ~ tratto intramurale + “take-off” acuto + ostio “slit-like”).

Il potere esplicativo del modello è moderato (Tjur's $R^2 = 0,21$), il che suggerisce che, sebbene il modello spieghi una parte della varianza nell'esito, una porzione sostanziale della variabilità rimane non chiarita.

L'intercetta del modello, che corrisponde a tratto intramurale = 0, take-off" acuto = 0, ostio "slit-like" = 0 (0 si traduce nel mancato riscontro di tali variabili nella pratica clinica), è pari a 0,26 (IC al 95% [-0,22, 0,75], $p = 0,296$). Questo valore rappresenta il logaritmo delle probabilità di riscontrare un decorso interarterioso dell'arteria anomala nella coorte di pazienti considerata, qualora tutti i predittori si trovino ai loro livelli di riferimento (cioè, tratto intramurale = 0, "take-off" acuto = 0, ostio "slit-like" = 0). Il valore negativo indica una bassa probabilità di tale riscontro anatomico in questo gruppo di riferimento.

Questi dati depongono a favore di un'associazione statisticamente significativa tra le seguenti variabili: in altre parole, se l'arteria coronaria anomala intraprende un decorso interarterioso, è plausibile che tale vaso presenti simultaneamente un tratto intramurale, un "take-off" acuto e un ostio di tipo "slit-like".

Tabella VII: Associazione tra decorso interarterioso e caratteristiche anatomiche ad alto rischio ischemico.

VARIABILE	OR ¹	95% CI ¹	p-value
Tratto intramurale	4.82	1.78, 14.9	0.003
"Take-off" acuto	2.35	1.04, 5.58	0.045
Ostio "slit-like"	2.83	0.92, 9.87	0.081

¹OR = Odds Ratio, CI = Confidence Interval

Il presupposto di quest'ultima indagine è che il decorso interarterioso da solo non rappresenti la causa sottostante l'ischemia miocardica che si associa all'AAOCA. Nel momento in cui l'arteria anomala decorre tra le due grandi arterie, è possibile invece che tale vaso presenti in concomitanza altre caratteristiche anatomiche, quali un tratto intramurale, un "take-off" acuto e un ostio di tipo "slit-like", e che siano queste le vere responsabili dei meccanismi ischemici secondari alla patologia.

4.2 CONFRONTO “SURGICAL” VS “MEDICAL”

In 104 pazienti si è ricorsi alla correzione chirurgica del difetto; in 213 pazienti si è preferito invece monitorarne il quadro clinico attraverso esclusivo follow-up, preferibilmente annuale.

In entrambi i gruppi, l'AAOCA più frequente era l'anomalia della RCA con origine dal seno di Valsalva sinistro (ARCA) nel 53% dei pazienti del gruppo medico e nel 68% dei pazienti di quello chirurgico e, al secondo posto, quella della LCA con origine dal seno di Valsalva destro (ALCA), presente rispettivamente nel 11% e nel 13% dei casi.

L'età mediana alla diagnosi era pari a 16 nel gruppo medico e 39 nel gruppo chirurgico.

Il 75% dei pazienti sottoposti ad intervento chirurgico era sintomatico al momento della diagnosi contro un 45% dei pazienti non operati. In entrambi i gruppi, il dolore toracico era il sintomo predominante (60% nel gruppo medico, 46% nel gruppo chirurgico). L'incidenza di eventi cardiaci maggiori era leggermente superiore tra i pazienti operati (27% contro il 14.5% dei pazienti non operati). Si sottolinea come non ci sia stata evidenza di morte cardiaca improvvisa nel gruppo medico, mentre nel gruppo chirurgico sei pazienti sono incorsi in SCD abortita come sintomo iniziale.

Per la diversa prevalenza delle caratteristiche anatomiche a più elevato rischio ischemico, come tratto intramurale, ostio di tipo “slit-like” e “take-off” acuto, si rimanda alla *Tabella III*. Nel complesso, è emerso che questi fattori di rischio sono nettamente prevalenti nel gruppo chirurgico.

In accordo con quanto appena descritto, si può affermare che si sia optato per un approccio chirurgico principalmente in caso di un paziente di età più avanzata, di una sintomatologia persistente e della presenza di caratteristiche anatomiche a noto rischio ischemico. In caso contrario, o di mancato consenso del paziente al trattamento chirurgico, si è privilegiato un approccio conservativo.

Tabella I: Coinvolgimento delle principali arterie nel gruppo medico e nel gruppo chirurgico.

VARIABILE	Medical N = 213	Surgical N = 104	p-value	q-value
Anomalia coronarica			<0.001	0.002
A. coronaria destra dal seno di Valsalva sinistro con decorso anomalo	112 (53%)	71 (68%)		
A. discendente anteriore dal seno di Valsalva destro con decorso anomalo	14 (6.6%)	10 (9.6%)		
A. coronaria sinistra dal seno di Valsalva destro con decorso anomalo	23 (11%)	14 (13%)		
A. discendente anteriore dall'a. coronaria destra	8 (3.8%)	1 (1.0%)		
A. coronarica destra dall'a. coronaria sinistra	1 (0.5%)	0 (0%)		
Altro	55 (26%)	8 (7.7%)		
			0.006	0.010
- <i>A. circonflessa dal seno di Valsalva destro (27%)</i>	17 (32%)	8 0 (0%)		
- <i>A. coronaria destra "high origin"</i>	17 (32%)	0 (0%)		
- <i>A. circonflessa dall'arteria coronaria destra</i>	15 (27%)	1 (26%)		
- <i>A. coronaria sinistra "high take-off"</i>	2 (3.7%)	0 (0%)		
- <i>Singola a. coronaria dal seno di Valsalva destro</i>	2 (3.7%)	0 (0%)		
- A. coronaria destra dal seno di Valsalva sinistro con decorso anomalo	4 (7.6%)	0 (0%)		

Tabella II: Inquadramento iniziale del paziente con AAOCA nel gruppo medico e chirurgico.

VARIABILE	Medical N = 213	Surgical N = 104	p-value	q-value
Età mediana alla diagnosi	16 (8, 51)	39 (14, 52)	0.004	0.007
Sintomi alla diagnosi	(n = 212) 99 (47%)	(n = 102) 76 (75%)	<0.001	<0.001
Attività sportiva agonistica	(n = 198) 37 (19%)	(n = 99) 29 (29%)	0.038	0.056
Eventi cardiaci maggiori	(n = 208) 30 (14.5%)	(n = 98) 27 (27%)	<0.001	0.002
ECG patologico	(n = 200) 36 (18%)	(n = 100) 22 (22%)	0.4	0.5
Stress test positivo	(n = 72) 5 (6.9%)	(n = 45) 14 (31%)	<0.001	0.002

Tabella III: Caratteristiche anatomiche del vaso anomalo nel gruppo medico e chirurgico.

VARIABILE	Medical N = 213	Surgical N = 104	p-value	q-value
Decorso anomalo	(n = 209)		<0.001	<0.001
○ Interarterioso	145 (69%)	98 (94%)		
○ Subpolmonare	11 (5.3%)	1 (1.0%)		
○ Prepolmonare	8 (3.8%)	0 (0%)		
○ Retroaortico	30 (14%)	2 (1.9%)		
○ Altro	15 (7.2%)	3 (2.9%)		
Tratto intramurale	(n = 121) 81 (38%)	79 (76%)	<0.001	<0.001
Ostio circolare	(n = 150) 62 (41%)	(n = 101) 24 (24%)	0.004	0.007
Ostio “slit-like”	(n = 149) 54 (36%)	(n = 101) 72 (71%)	<0.001	<0.001
“Take-off” acuto	(n = 150) 80 (53%)	(n = 97) 64 (66%)	0.049	0.065

Tabella IV: Diversa distribuzione dei sintomi tra gruppo medico e chirurgico.

VARIABILE	Medical (n = 98)	Surgical (n = 76)	p-value	q-value
Tipologia di sintomi			0.2	0.2
Dolore toracico	59 (60%)	35 (46%)		
Morte cardiaca improvvisa (SCD) abortita	0 (0%)	6 (7.8%)		
Dispnea	9 (9.2%)	6 (7.9%)		
Palpitazioni	8 (8.2%)	5 (6.6%)		
Presincope	2 (2.0%)	1 (1.3%)		
Sincope	11 (11%)	12 (16%)		
Fatica	1 (1.0%)	2 (2.6%)		
Aritmie	2 (2.0%)	0 (0%)		
Infarto miocardico	2 (2.0%)	5 (6.6%)		
Non specificato	2 (2.0%)	1 (1.3%)		
Altro	2 (2.0%)	3 (3.9%)		
			0.7	0.7
- <i>Dolore toracico atipico</i>	1 (50%)	2 (66%)		
- <i>Lipotimia</i>	0 (0%)	1 (33%)		
- <i>MINOCA</i>	1 (50%)	0 (0%)		

Abbiamo adattato un modello logistico (stimato utilizzando il metodo della massima verosimiglianza) per predire la probabilità dell'intervento chirurgico dalle seguenti variabili indipendenti: tratto intramurale, “take-off” acuto, ostio “slit-like”, sintomi alla diagnosi e ALCA (formula: Surgical ~ tratto intramurale + “take-off” acuto + ostio “slit-like” + sintomi alla diagnosi + ALCA).

Il potere esplicativo del modello è moderato (Tjur's R² = 0,15), il che suggerisce che, sebbene il modello spieghi una parte della varianza nell'esito, una porzione sostanziale della variabilità rimane non chiarita.

L'intercetta del modello, che corrisponde a tratto intramurale = 0, “take-off” acuto = 0, ostio “slit-like” = 0, sintomi di base = 0 e ALCA = 0 (0 si traduce nel mancato riscontro di tali variabili nella pratica clinica), è pari a -1,77 (IC 95% [-

2,48, -1,11], $p < 0,001$). Questo valore rappresenta il logaritmo delle probabilità di procedere con l'intervento chirurgico nella coorte di pazienti considerata, qualora tutti i predittori si trovino ai loro livelli di riferimento (cioè, tratto intramurale = 0, "take-off" acuto = 0, ostio "slit-like" = 0, sintomi di base = 0 e ALCA = 0). Il valore negativo indica una bassa probabilità di intervento chirurgico in questo gruppo di riferimento.

All'interno di questo modello:

- L'effetto del tratto intramurale [1] è statisticamente significativo e positivo (OR = 2,25, IC 95% [1,08, 4,69], $p = 0,030$). La presenza di un tratto intramurale aumenta significativamente le probabilità di raccomandare l'intervento chirurgico del 125% rispetto a quando è assente. Questo effetto è statisticamente significativo, suggerendo una forte associazione.
- L'effetto del "take-off" acuto [1] non è statisticamente significativo ed è negativo (OR = 0,70, IC 95% [0,35, 1,37]). Il rapporto delle probabilità suggerisce una potenziale diminuzione delle probabilità di svolgere l'intervento chirurgico, ma questo effetto non è significativamente diverso da zero.
- L'effetto dell'ostio "slit-like" [1] è statisticamente significativo e positivo (OR = 2,90, IC 95% [1,36, 6,36], $p = 0,006$). Un ostio "slit-like" aumenta significativamente le probabilità di indicazione chirurgica del 190%. Questa forte associazione è statisticamente significativa, indicando che questa caratteristica riveste un ruolo significativo come predittore nella decisione di procedere con l'intervento chirurgico.
- L'effetto dei sintomi alla base [1] è statisticamente significativo e positivo (OR = 2,15, IC 95% [1,17, 4,02], $p = 0,014$). La presenza di sintomi alla diagnosi raddoppia le probabilità di sottoporsi ad intervento chirurgico (aumento del 115%), sottolineando la rilevanza dell'eventuale presenza di sintomi alla diagnosi nel prevedere la necessità di un intervento chirurgico.
- L'effetto di ALCA [1] non è statisticamente significativo ed è positivo (OR = 1,42, IC 95% [0,59, 3,36], $p = 0,429$). Sebbene il rapporto delle probabilità aumenti potenzialmente le probabilità di intervenire

chirurgicamente con ALCA, questo effetto non è statisticamente significativo, suggerendo che non ha un impatto affidabile sull'esito.

I parametri standardizzati sono stati ottenuti adattando il modello a una versione standardizzata del dataset, mentre gli intervalli di confidenza al 95% (IC) e i valori p sono stati calcolati mediante un'approssimazione della distribuzione z di Wald.

Il modello di regressione logistica rivela che il tratto intramurale, l'ostio "slit-like" e i sintomi alla diagnosi sono predittori significativi dell'intervento chirurgico, aumentando ciascuno le probabilità di procedere con l'intervento chirurgico se presenti. Al contrario, il "take-off" acuto e l'anomalia ALCA non mostrano associazioni significative con la probabilità di intervento chirurgico in questo modello. Il potere esplicativo moderato (Tjur's R2 = 0,15) suggerisce che altri fattori non inclusi nel modello potrebbero anche svolgere un ruolo significativo.

Tabella V: Tabella di regressione dei fattori predittori della riparazione chirurgica dell'AAOCA.

VARIABILE	OR ¹	95% CI ¹	p-value
Tratto intramurale	2.25	1.08, 4.69	0.030
"Take-off" acuto	0.70	0.35, 1.37	0.3
Ostio "slit-like"	2.90	1.36, 6.36	0.006
ALCA	1.42	0.59, 3.36	0.4

¹ OR = Odds Ratio, CI = Confidence Interval

4.2.1 Gruppo "Surgical": First visit vs Follow-up

In generale, la correzione chirurgica dell'AAOCA si è rivelata una procedura sicura, senza alcun decesso periprocedurale.

In 5 casi (4.8%) è stato necessario operare nuovamente il paziente. Sono state osservate complicanze postoperatorie in 16 pazienti (15%), di cui 4 casi di aritmia

postoperatoria e 6 di effusione pericardica, che è stata risolta con drenaggio o colchicina.

Il dolore toracico si è confermato il sintomo più comune in entrambi i gruppi (*Tabella I*). A vantaggio della chirurgia, si può affermare che in seguito all'intervento chirurgico si è assistito ad un netto miglioramento della sintomatologia, passando da un 75% di pazienti che lamentava sintomi nel preoperatorio ad un 13% nel postoperatorio. Si segnala inoltre una migliore risposta ai test funzionali: previo intervento, un 31% presentava uno test da sforzo positivo, mentre su un totale di 23 pazienti sottoposti a stress test dopo la correzione chirurgica, l'esito è risultato negativo in tutti i casi, senza evidenza di alterazioni ischemiche del tratto ST né comparsa di aritmie. Il tracciato ECG, al contrario, è rimasto pressoché invariato prima e dopo l'intervento (*Tabella II*).

Tabella I: Diversa distribuzione dei sintomi prima e dopo l'intervento correttivo.

VARIABILE	First visit (n = 76)	Follow-up 1 (n = 152)	p-value	q-value
Tipologia di sintomi			0.6	0.7
Dolore toracico	35 (46%)	6 (60%)		
Morte cardiaca improvvisa (SCD) abortita	6 (7.9%)	0 (0%)		
Dispnea	6 (7.9%)	1 (10%)		
Palpitazioni	5 (6.6%)	0 (0%)		
Presincope	1 (1.3%)	0 (0%)		
Sincope	12 (16%)	0 (0%)		
Fatica	2 (2.6%)	0 (0%)		
Aritmie	0 (0%)	0 (0%)		
Infarto miocardico	5 (6.6%)	0 (0%)		
Non specificato	1 (1.3%)	0 (0%)		
Altro	3 (3.9%)	3 (30%)		
			0.5	0.7
- <i>Dolore toracico atipico</i>	2 (66%)	1 (33%)		
- <i>Lipotimia</i>	1 (33%)	0 (0%)		
- <i>Pericardite</i>	0 (0%)	1 (33%)		

Tabella II: Inquadramento del paziente con AAOCA prima e dopo l'intervento.

VARIABILE	First visit N = 104	Follow-up 1 N = 81	p-value	q-value
Sintomi alla visita	(n = 102) 76 (75%)	(n = 78) 10 (13%)	<0.001	<0.001
Eventi cardiaci maggiori	(n = 98) 27 (27.3%)	(n = 75) 4 (5.2%)	<0.001	0.003
ECG patologico	(n = 100) 22 (22%)	(n = 74) 17 (23%)	0.9	>0.9
Stress test positivo	(n = 39) 14 (31%)	(n = 23) 0 (0%)	0.002	0.008

Le performance ventricolari all'ecostress non hanno evidenziato sostanziali differenze prima e dopo l'intervento (Tabella III).

Tabella III: Risultati dell'ecostress prima e dopo l'intervento correttivo dell'AAOCA.

VARIABILE	First visit N = 104	Follow-up 1 N = 81	p-value	q-value
LVEDV	(n = 64) (55, 68)	(n = 61) (57, 68)	>0.9	>0.9
LV EF (%)	(n = 62) (57, 65)	(n = 63) (60, 65)	0.4	0.7
FC_{max}	(n = 164) (145, 179)	(n = 160) (138, 182)	>0.9	>0.9
FC_{max} (%)	(n = 91) (85, 96)	(n = 88) (80, 94)	0.2	0.5
Watt_{max}	(n = 175) (112, 218)	(n = 125) (105, 200)	0.4	0.7
Variazioni del tratto ST	(n = 45) 13 (29%)	(n = 23) 0 (0%)	0.003	0.009
Comparsa di aritmie	(n = 45) 8 (18%)	(n = 23) 0 (0%)	0.044	0.12

4.3 CONFRONTO ARCA VS ALCA

In entrambi i gruppi, il vaso anomalo descriveva più spesso un decorso interarterioso (96% delle ARCA, 68% delle ALCA). È stata osservata una prevalenza maggiore delle caratteristiche anatomiche a noto rischio di ischemia miocardica tra le forme ARCA (*Tabella I*).

Al momento della diagnosi, il 58% dei pazienti con ARCA e il 47% con ALCA era sintomatico; il sintomo predominante era, in misura simile nelle due anomalie, il dolore toracico (55% delle ARCA, 47% delle ALCA). Sono stati segnalati due casi di morte cardiaca improvvisa (SCD) abortita sia tra i pazienti con ARCA che con ALCA (*Tabella II*).

Complessivamente, si è ricorsi alla correzione chirurgica del difetto coronarico nel 39% dei pazienti con ARCA e nel 38% di quelli con ALCA.

Tabella I: Caratteristiche anatomiche del vaso anomalo in ARCA e ALCA.

VARIABILE	ARCA N = 183	ALCA N = 37	p-value	q-value
Decorso anomalo	(n = 182)		<0.001	<0.001
○ Interarterioso	174 (96%)	25 (68%)		
○ Subpolmonare	1 (0.5%)	4 (11%)		
○ Prepolmonare	1 (0.5%)	4 (11%)		
○ Retroaortico	1 (0.5%)	3 (8.1%)		
○ Altro	5 (2.7%)	1 (2.7%)		
Tratto intramurale	(n = 182) 120 (66%)	14 (38%)	0.001	0.005
Ostio circolare	(n = 154) 30 (19%)	(n = 35) 18 (51%)	<0.001	<0.001
Ostio “slit-like”	(n = 153) 102 (67%)	(n = 36) 11 (31%)	<0.001	<0.001
“Take-off” acuto	(n = 149) 105 (70%)	(n = 33) 14 (42%)	0.002	0.007

Tabella II: Diversa distribuzione dei sintomi tra ARCA e ALCA.

VARIABILE	ARCA (n = 107)	ALCA (n = 17)	p-value	q-value
Tipologia di sintomi			0.14	0.3
Dolore toracico	59 (55%)	8 (47%)		
Morte cardiaca improvvisa (SCD) abortita	2 (1.9%)	2 (12%)		
Dispnea	13 (12%)	0 (0%)		
Palpitazioni	9 (8.4%)	1 (5.9%)		
Presincope	2 (1.9%)	0 (0%)		
Sincope	10 (9.3%)	3 (18%)		
Fatica	1 (0.9%)	0 (0%)		
Aritmie	1 (0.9%)	0 (0%)		
Infarto miocardico	5 (4.7%)	1 (5.9%)		
Non specificato	2 (1.9%)	0 (0%)		
Altro	3 (2.8%)	2 (12%)		
			0.5	0.6
- <i>Dolore toracico atipico</i>	2 (67%)	1 (50%)		
- <i>Lipotimia</i>	1 (33%)	0 (0%)		
- <i>Pericardite</i>	0 (0%)	1 (50%)		

A livello diagnostico, non sono emerse evidenti differenze tra l'ARCA e l'ALCA. Si ribadisce la scarsa sensibilità dell'ECG nella detezione dell'ischemia in questa patologia. Eventuali stress test eseguiti, seppure in numero esiguo, hanno evidenziato alterazioni ischemiche in misura maggiore tra i pazienti con ALCA: 38% contro il 20% con ARCA (Tabella III).

Tabella III: Inquadramento iniziale del paziente con ARCA e ALCA.

VARIABILE	ARCA N = 183	ALCA N = 37	p-value	q-value
Sintomi alla diagnosi	107 (58%)	(n = 36) 17 (47%)	0.2	0.3
Eventi cardiaci maggiori	(n = 178) 36 (20.4%)	(n = 35) 9 (25.8%)	0.11	0.3
Stress test positivo	(n = 76) 15 (20%)	(n = 8) 3 (38%)	0.4	0.5
Indicazione al follow-up clinico	106 (58%)	(n = 36) 27 (75%)	0.055	0.2
Indicazione alla correzione chirurgica	(n = 180) 70 (39%)	(n = 36) 13 (36%)	0.8	0.9
Intervento chirurgico	71 (39%)	14 (38%)	>0.9	>0.9

4.4 CONFRONTO TRA GRUPPI D'ETÀ

I pazienti di questo studio sono stati suddivisi in base all'età utilizzando come cut-off la soglia dei 18 anni. Il numero totale di pazienti < 18 anni era 107, mentre quello con età \geq 18 anni era 211.

In entrambi i gruppi, l'anomalia più comune era la RCA con origine dal seno coronario sinistro (49% < 18 anni, 62% \geq 18 anni, *Tabella I*) e il decorso più frequente era quello interarterioso (74% < 18 anni, 79% \geq 18 anni). Non sono state riportate significative differenze in termini di prevalenza delle caratteristiche anatomiche ad alto rischio (tratto intramurale, ostio di tipo “slit-like”, “take-off” acuto) tra i pazienti con età < 18 anni e \geq 18 anni (*Tabella II*).

Una percentuale maggiore di pazienti \geq 18 anni aveva riferito sintomi alla diagnosi: il 59% contro il 34% < 18 anni (*Tabella III*). I pazienti con età inferiore ai 18 anni presentavano più frequentemente sincope rispetto a quelli con età superiore ai 18 anni (22% contro 11%). L'infarto miocardico ha interessato esclusivamente pazienti over 18, probabilmente per la crescente rilevanza patologica della CAD nei pazienti più anziani. Nella fascia < 18 anni, sono stati documentati quattro casi di morte

cardiaca improvvisa abortita, mentre nel gruppo ≥ 18 anni tale evento si è verificato in due pazienti (*Tabella IV*).

A livello diagnostico, ECG e stress test sono risultati più sensibili nella fascia d'età ≥ 18 anni (*Tabella III*).

Tabella I: Distribuzione delle principali arterie anomale tra i diversi gruppi d'età.

VARIABILE	< 18 anni N = 107	≥ 18 anni N = 211	p-value	q-value
Anomalia coronarica			0.13	0.2
A. coronaria destra dal seno di Valsalva sinistro con decorso anomalo	52 (49%)	131 (62%)		
A. discendente anteriore dal seno di Valsalva destro con decorso anomalo	11 (10%)	13 (6.2%)		
A. coronaria sinistra dal seno di Valsalva destro con decorso anomalo	14 (13%)	23 (11%)		
A. discendente anteriore dall'a. coronaria destra	2 (1.9%)	7 (3.3%)		
A. coronaria destra dall'a. coronaria sinistra	0 (0%)	1 (0.5%)		
Altro	28 (26%)	36 (17%)		
			0.026	0.051
- <i>A. circonflessa dal seno di Valsalva destro</i>	4 (14%)	13 (37%)		
- <i>A. coronaria destra "high origin"</i>	11 (38%)	6 (16%)		
- <i>A. circonflessa dall'a. coronaria destra</i>	1 (3.6%)	1 (2.9%)		
- <i>A. coronaria sinistra "high take-off"</i>	1 (3.6%)	2 (5.8%)		
- <i>Singola a. coronaria dal seno di Valsalva destro</i>	3 (10.8%)	1 (2.9%)		

Tabella II: Caratteristiche anatomiche del vaso anomalo nei diversi gruppi d'età.

VARIABILE	< 18 anni N = 107	≥ 18 anni N = 211	p-value	q-value
Decorso anomalo	(n = 105)	(n = 209)	0.2	0.2
○ Interarterioso	78 (74%)	166 (79%)		
○ Subpolmonare	5 (4.8%)	7 (3.3%)		
○ Prepolmonare	4 (3.8%)	4 (1.9%)		
○ Retroaortico	8 (7.6%)	24 (11%)		
○ Altro	10 (9.5%)	8 (3.8%)		
Tratto intramurale	(n = 106)	(n = 106)	0.021	0.050
	44 (42%)	116 (55%)		
Ostio circolare	(n = 58)	(n = 193)	0.6	0.6
	18 (31%)	68 (35%)		
Ostio “slit-like”	(n = 57)	(n = 193)	0.4	0.5
	26 (46%)	100 (52%)		
“Take-off” acuto	(n = 57)	(n = 191)	> 0.9	> 0.9
	33 (58%)	112 (59%)		

Tabella III: Inquadramento iniziale del paziente con AAOCA tra i diversi gruppi d'età.

VARIABILE	< 18 anni N = 107	≥ 18 anni N = 211	p-value	q-value
Sintomi alla diagnosi	(n = 106)	125 (59%)	<0.001	<0.001
	36 (34%)			
Attività sportiva agonistica	(n = 105)	(n = 193)	0.2	0.3
	19 (18%)	47 (24%)		
Eventi cardiaci maggiori	(n = 105)	(n = 203)	<0.001	0.002
	9 (8.6%)	48 (23.5%)		
ECG patologico	(n = 102)	(n = 199)	0.008	0.020
	11 (11%)	47 (24%)		
Stress test positivo	(n = 25)	(n = 93)	0.077	0.12
	1 (4.0%)	18 (19%)		
Indicazione al follow-up clinico	(n = 106)	(n = 208)	<0.001	<0.001
	91 (86%)	111 (53%)		
Indicazione alla correzione chirurgica	(n = 105)	(n = 207)	<0.001	<0.001
	19 (18%)	81 (39%)		
Intervento chirurgico	21 (20%)	83 (39%)	<0.001	0.002

Tabella IV: Distribuzione dei sintomi tra i diversi gruppi di età.

VARIABILE	< 18 anni N = 37	≥ 18 anni N = 137	p-value	q-value
Tipologia di sintomi			0.027	0.051
Dolore toracico	17 (46%)	77 (56%)		
Morte cardiaca improvvisa (SCD) abortita	4 (11%)	2 (1.5%)		
Dispnea	0 (0%)	15 (11%)		
Palpitazioni	4 (11%)	9 (6.6%)		
Presincope	2 (5.4%)	1 (0.7%)		
Sincope	8 (22%)	15 (11%)		
Fatica	1 (2.7%)	2 (1.5%)		
Aritmie	1 (2.7%)	1 (0.7%)		
Infarto miocardico	0 (0%)	7 (5.1%)		
Non specificato	0 (0%)	3 (2.2%)		
Altro	0 (0%)	5 (3.6%)		
			0.036	0.062
- Dolore toracico atipico	0 (0%)	3 (60%)		
- Lipotimia	0 (0%)	1 (20%)		
- MINOCA	0 (0%)	1 (20%)		

4.5 SINTOMI: QUADRO GENERALE

Il sintomo in assoluto più frequente nella popolazione con AAOCA in studio era il dolore toracico, riscontrato nel 54% dei pazienti. È stata confermata una bassa prevalenza generale di SCD in questi pazienti; più precisamente, tale evento ha interessato in totale sei pazienti: quattro con l'origine dell'arteria coronaria dal seno di Valsalva controlaterale (2 ARCA, 2 ALCA), un caso con LCA che originava dal "non-facing sinus" e un altro in cui la LAD prendeva origine dal seno aortico destro (Tabella I).

Tabella I: Distribuzione dei sintomi nei pazienti con AAOCA.

VARIABILE	
Tipologia di sintomi (n = 174¹)	
○ Dolore toracico	94 (54%)
○ Morte cardiaca improvvisa (SCD) abortita	6 (3.6%)
○ Dispnea	15 (8.6%)
○ Palpitazioni	13 (7.5%)
○ Presincope	3 (1.7%)
○ Sincope	23 (13%)
○ Fatica	3 (1.7%)
○ Aritmie	2 (1.1%)
○ Infarto miocardico	7 (4.0%)
○ Non specificato	3 (1.7%)
○ Altro	5 (2.8%)
- <i>Dolore toracico atipico</i>	3 (60%)
- <i>Lipotimia</i>	1 (20%)
- <i>MINOCA</i>	1 (20%)

Tabella II: Inquadramento iniziale del paziente con AAOCA sintomatico.

VARIABILE	
Età alla diagnosi	42 (14, 56)
Attività sportiva agonistica (n = 161)	21 (13%)
Eventi cardiaci maggiori (n = 169)	8 (4.7%)
ECG patologico (n = 176)	38 (22%)
Stress test positive (n = 74)	14 (19%)
Indicazione al follow-up clinico (n = 174)	90 (52%)
Indicazione alla correzione chirurgica (n = 172)	73 (42%)

Il riscontro di sintomi ha guidato la diagnosi perlopiù nei pazienti di mezza età, essendo i pazienti più giovani generalmente più di rado sintomatici. La pratica di attività sportiva non sembra aver esacerbato in maniera significativa i sintomi. Allo

stesso tempo, i test funzionali eseguiti per l'AAOCA hanno rivelato un basso tasso di positività nella maggior parte dei casi, anche nei pazienti sintomatici (*Tabella II*).

La maggior parte dei pazienti sintomatici presentava, come anomalia nettamente più frequente, la RCA con origine dal seno di Valsalva sinistro (61%); al secondo posto (9.7%) e al terzo (8%) posto, si sono classificate in ordine la LCA e la LAD con origine dal seno di Valsalva destro (*Tabella III*).

Tabella III: Distribuzione delle principali arterie anomale e dei diversi decorsi delle stesse nei pazienti con sintomi.

VARIABILE	
Anomalia coronarica (n = 318)	
○ A. coronaria destra dal seno di Valsalva sinistro con decorso anomalo	107 (61%)
○ A. discendente anteriore dal seno di Valsalva destro con decorso anomalo	14 (8.0%)
○ A. coronaria sinistra dal seno di Valsalva destro con decorso anomalo	17 (9.7%)
○ A. discendente anteriore dall'a. coronaria destra	4 (2.3%)
○ A. coronaria destra dall'arteria coronaria sinistra	0 (0%)
○ Altro	33 (19%)
- A. circonflessa dal seno di Valsalva destro	11 (34%)
- A. coronaria destra "high origin"	7 (21.7%)
- A. circonflessa dall'a. coronaria destra	1 (3.1%)
- Singola a. coronaria dal seno di Valsalva destro	2 (6.2%)
Decorso anomalo (n = 173)	
○ Interarterioso	137 (79%)
○ Subpolmonare	6 (3.5%)
○ Prepolmonare	2 (1.2%)
○ Retroaortico	17 (9.8%)
○ Altro	11 (6.4%)

È stato infine riscontrato che la maggior parte (ma non la totalità) dei pazienti sintomatici presentava le tipiche caratteristiche anatomiche a rischio d'ischemia nell'AAOCA (*Tabella IV*).

Tabella IV: Caratteristiche anatomiche del vaso anomalo nei pazienti sintomatici.

VARIABILE	
Tratto intramurale (n = 174)	102 (59%)
Ostio circolare (n = 153)	47 (31%)
Ostio "slit-like" (n= 153)	90 (59%)
"Take-off" acuto (n = 152)	97 (64%)

5. DISCUSSIONE e CONCLUSIONI

Le anomalie delle arterie coronarie (CAA) rappresentano uno spettro eterogeneo di malformazioni cardiache, nel cui contesto assumono particolare rilevanza le anomalie di origine delle arterie coronarie dall'aorta (AAOCA).

La diagnosi di AAOCA avviene spesso in maniera incidentale, a sottolineare il carattere solitamente benigno di queste lesioni. In una minoranza di casi, tuttavia, tale difetto può causare ischemia miocardica e portare ad eventi cardiovascolari gravi, quali la morte improvvisa. Il rischio di morte cardiaca improvvisa (SCD) associato all'AAOCA rimane in gran parte sconosciuto, poiché si tratta di condizioni piuttosto rare.

In alcune forme di AAOCA il rischio di SCD appare maggiore, come quando entrambe le arterie coronarie originano dal medesimo seno aortico (ACAOS)^{26,55,62}. Esistono inoltre particolari caratteristiche anatomiche, come un tratto intramurale, un "take-off" acuto e un ostio di tipo "slit-like", che rientrano tra le potenziali e più plausibili cause di ischemia miocardica correlata all'AAOCA^{12,34,41,61}.

Il decorso dell'arteria coronarica anomala sembra influenzare il rischio di SCD. Dopo la rispettiva origine, il vaso anomalo può dirigersi anteriormente all'arteria polmonare (pre-polmonare), posteriormente all'aorta (retroaortica) o lungo il solco atrioventricolare posteriore (retrocardiaco). In caso di anomalie d'origine principalmente a carico dell'arteria coronaria sinistra o dell'arteria discendente anteriore sinistra, l'arteria in questione può attraversare il setto interventricolare (intrasettale). Questi sottotipi in genere non sono considerati clinicamente significativi³³.

Al contrario, per anni si è creduto che il decorso interarterioso dell'arteria anomala fosse particolarmente rilevante da un punto di vista clinico-patologico, in quanto possibile motivo di compressione della stessa (in primis durante lo sforzo fisico) da parte dell'aorta e dell'arteria polmonare⁶². Considerando che i livelli pressori del circolo polmonare sono inferiori rispetto a quelli del circolo coronarico e dell'aorta, è però improbabile che l'arteria polmonare possa realmente comprimere l'arteria coronaria anomala al punto da eventualmente occluderla³⁴. Se dato un lato il decorso interarterioso non sembra dunque un sostanziale fattore di rischio ischemico nell'AAOCA, è invece possibile che, in sua presenza, il vaso anomalo

sviluppi altre caratteristiche anatomiche responsabili dell'ischemia miocardica, tra cui un tratto intramurale, un ostio di tipo "slit-like" ed un "take-off" acuto²¹. Questa ipotesi trova conferma nel presente studio, che ha evidenziato un'evidente associazione tra il decorso interarterioso e le caratteristiche citate.

Si ritiene che la prevalenza di SCD sia maggiore in giovane età, durante o in seguito ad intenso esercizio fisico^{27,53,87-89}. Coerentemente con la letteratura, in quest'analisi sono stati documentati quattro casi di morte cardiaca improvvisa abortita in pazienti di età < 18 anni, ma anche altri due casi in pazienti più anziani. Quest'ultimo riscontro si può in parte giustificare grazie alla crescente partecipazione della popolazione di mezza età ad eventi sportivi di una certa intensità, che si sottopone a livelli di sforzo fisico addirittura superiori rispetto a quando era più giovane¹².

Molti dei pazienti con AAOCA morti improvvisamente avevano già praticato in passato attività fisica di pari intensità, o addirittura superiore, e per la stessa durata, senza sviluppare alcuna complicanza: questa evidenza suggerisce che qualunque sia il meccanismo di improvvisa occlusione coronarica, debba essere intermittente e imprevedibile⁷⁴. Solo 66 pazienti (22%) del nostro registro praticavano attività sportiva a livello agonistico, sottolineando che l'ischemia non si verifica sempre o solo durante lo sforzo fisico, anche in presenza di caratteristiche anatomiche che ne aumentano il rischio.

In aggiunta a ciò, elettrocardiogramma, stress test ed ecocardiografia prima o dopo un episodio di SCD abortito sono risultati frequentemente negativi. Non stupisce perciò che la SCD si manifesti spesso come sintomo d'esordio dell'AAOCA, in assenza di altri sintomi clinicamente rilevanti prima dell'evento. Uno studio di Basso et al. (2000) su 27 giovani atleti deceduti per SCD durante o dopo pratica sportiva ha concluso che quasi il 50% di questi non aveva lamentato sintomi in precedenza³⁶. Ciò conferma la notevole difficoltà della stratificazione del rischio e della gestione di questi pazienti, specie se asintomatici.

Una particolarità del registro EURO-AAOCA è che include pazienti di tutte le età, sia pediatriche che adulti, offrendo un immediato confronto tra le due popolazioni. Da questo studio è emerso che l'AAOCA si accompagna più tipicamente a sintomatologia nei pazienti di mezza età piuttosto che in età giovane. Al momento della diagnosi, infatti, sono stati riferiti sintomi nel 59% dei pazienti over 18 e solo

nel 34% del gruppo under 18, nonostante non siano state riscontrate differenze significative nella distribuzione delle caratteristiche anatomiche ad alto rischio ischemico (tratto intramurale, ostio di tipo “slit-like”, “take-off” acuto) tra i due gruppi. Il sintomo preponderante era in entrambe le fasce di età il dolore toracico, rispettivamente nel 46% dei pazienti di età < 18 anni e nel 56% dei pazienti ≥ 18 anni. I pazienti con età inferiore ai 18 anni presentavano più frequentemente sincope rispetto a quelli con età superiore ai 18 anni (22% contro 11%). L'infarto miocardico ha interessato esclusivamente pazienti over 18, mentre la prevalenza della morte cardiaca improvvisa (abortita) era leggermente maggiore tra i pazienti più giovani.

Con l'avanzare dell'età, si pensa che il graduale ispessimento ed irrigidimento della parete aortica riducano la distensibilità di quest'ultima e, di conseguenza, le componenti stenotiche dinamiche rivestano un ruolo sempre meno rilevante nella patogenesi dell'ischemia miocardica associata all'AAOCA³⁴. Pertanto, nei pazienti più anziani, l'aterosclerosi coronarica (CAD) assume maggiore importanza e diventa la causa preponderante di ischemia miocardica, successivamente alla formazione di placche ateromasiche che occludono il lume vasale. Si potrebbe così spiegare, ad esempio, la maggiore prevalenza di infarto miocardico in questa fascia d'età.

In pazienti giovani che praticano attività sportiva ad alti livelli è più comune diagnosticare l'AAOCA durante gli esami routinari per l'idoneità sportiva. Al contrario, nella popolazione adulta, è raro che vengano effettuati test diagnostici più avanzati, che consentirebbero di evidenziare un'eventuale AAOCA. È anche grazie alle linee guida attuali, che prevedono l'utilizzo della CTA per lo screening della CAD in pazienti di mezza età sintomatici, che il numero di diagnosi di AAOCA in questa fascia della popolazione è aumentato considerevolmente negli ultimi tempi. In questi casi, tuttavia, è più probabile che l'AAOCA non sia la vera causa dei sintomi del paziente, ma solo un riscontro accidentale. Ciò suggerisce che nell'interpretazione dei dati epidemiologici relativi all'AAOCA nella popolazione adulta, è necessario considerare che nella maggior parte dei casi si tratta di pazienti sintomatici, poiché, in assenza di sintomi, non sarebbero stati svolti ulteriori approfondimenti diagnostici, che hanno poi confermato la presenza di tale anomalia.

Attualmente, non è chiaro se ed eventualmente come differenziare l'iter diagnostico dell'AAOCA tra la popolazione adulta e quella pediatrica. I risultati di questo studio hanno confermato che l'ecocardiogramma (TTE) è lo strumento più spesso utilizzato nella pratica clinica. La TTE è preferenzialmente impiegata nei pazienti pediatrici, aventi una migliore finestra acustica rispetto alla popolazione adulta. In quest'ultima, per ottenere una descrizione più dettagliata dell'anatomia dell'AAOCA, si ricorre in genere alla CTA, controindicata invece in giovanissima età per l'uso del mezzo di contrasto e di radiazioni ionizzanti. ECG e stress test si sono dimostrati più sensibili oltre i 18 anni, in parte a causa del crescente contributo della CAD nell'insorgenza di ischemia miocardica in questo gruppo di pazienti (ECG patologico nel 11% < 18 anni e nel 24% ≥ 18 anni; stress test positivo nel 4% < 18 anni e nel 19% ≥ 18 anni).

In accordo con la letteratura^{10,22,23,43,85,86}, le anomalie coronariche più frequenti nella nostra coorte di pazienti erano al primo posto la R-AAOCA (63.7%) e al secondo posto la L-AAOCA (12.6%). Nella maggioranza dei casi (78%), il vaso anomalo decorreva tra l'aorta e l'arteria polmonare. Elementi anatomici ad alto rischio d'ischemia miocardica includevano un tratto intramurale in 160 casi (51%), un ostio di tipo "slit-like" in 126 casi (50%) e un "take-off" ad angolo acuto in 145 casi (58%).

È opinione diffusa che il rischio di SCD sia maggiore nei pazienti con L-AAOCA, con un tratto intramurale e un decorso interarterioso^{27,41,49,61}. Tra i casi di morte cardiaca improvvisa (SCD) abortita segnalati nel presente registro, tre hanno riguardato pazienti con un'anomalia dell'arteria coronaria sinistra, o L-AAOCA, (più esattamente due pazienti con origine anomala della LCA dal seno di Valsalva destro e un paziente in cui la LCA originava dal seno posteriore) e due invece pazienti con un'anomalia dell'arteria coronaria destra, o R-AAOCA.

È curioso inoltre notare come in questo studio sia stata riscontrata una prevalenza più elevata delle caratteristiche anatomiche a noto rischio ischemico nelle R-AAOCA piuttosto che nelle L-AAOCA. Più precisamente, se si considerano i sottotipi di AAOCA con origine dal seno controlaterale (ACAOS), si è constatato che:

- nel 66% delle ARCA e nel 38% delle ALCA era presente un tratto intramurale

- nel 67% delle ARCA e nel 31% delle ALCA era presente un ostio di tipo “slit-like”
- nel 70% delle ARCA e nel 42% delle ALCA era presente un “take-off” acuto

In generale, non si può dunque affermare che la R-AAOCA costituisca un'anomalia dal comportamento completamente benigno. Si tenga conto, inoltre, che al momento della diagnosi la percentuale di pazienti sintomatici era superiore nel gruppo con ARCA (58%) rispetto a quello con ALCA (47%). Attraverso un modello di regressione logistica, è stato tra l'altro segnalato come la presenza di ALCA non costituisca, a livello statistico, un fattore predittore significativo della riparazione chirurgica dell'anomalia coronarica. Ciò indica che, in fase di scelta dell'approccio da adottare, se chirurgico o meno, le due anomalie hanno verosimilmente una rilevanza comparabile; a favore di quanto detto, le percentuali dei pazienti sottoposti ad intervento si aggirano intorno al 39% per quelli con ARCA e al 38% per quelli con ALCA.

Complessivamente, la riparazione chirurgica dell'AAOCA si è rivelata una procedura sicura, senza decessi perioperatori. In 5 casi (4.8%) è stato necessario operare di nuovo il paziente e in 16 casi (15%) sono state osservate complicanze postoperatorie, di cui 4 casi di aritmia postoperatoria e 6 di effusione pericardica, che è stata poi risolta con drenaggio o colchicina.

Come in ogni processo decisionale, rimane cruciale valutare attentamente i rischi e i benefici dell'intervento chirurgico rispetto a quelli di un approccio più conservativo, che, per i pazienti con AAOCA, comprende invece l'astensione da attività sportiva e una periodica rivalutazione clinica. In questo contesto, è utile determinare se i sintomi riferiti dal paziente siano secondari o meno all'ischemia associata all'AAOCA. A tale scopo, sarebbe opportuno integrare l'inquadramento diagnostico di questi pazienti con stress test, per esplorare specificamente le componenti stenotiche dinamiche della corrispondente anomalia. Tuttavia, si tratta di metodiche ancora poco diffuse nella pratica clinica, come dimostrano anche i nostri dati.

Nella scelta tra il trattamento chirurgico e quello conservativo, si consiglia nel frattempo un'attenta valutazione delle caratteristiche anatomiche alla base dell'ischemia miocardica nell'AAOCA.

Dai nostri risultati è emerso che questi fattori di rischio sono nettamente prevalenti nel gruppo chirurgico:

- era presente un tratto intramurale nel 76% dei pazienti sottoposti ad intervento correttivo e nel 38% del gruppo medico
- era presente un ostio di tipo “slit-like” nel 71% dei pazienti sottoposti ad intervento correttivo e nel 36% del gruppo medico
- era presente un “take-off” acuto nel 66% dei pazienti sottoposti ad intervento correttivo e nel 53% del gruppo medico

Dal modello di regressione logistica da noi applicato si evince infine che in presenza di un tratto intramurale, di un ostio “slit-like” e di sintomi alla diagnosi la raccomandazione generale è quella di operare il paziente.

Questo studio presenta diverse limitazioni. In primo luogo, il limitato numero di pazienti che hanno partecipato alle visite di follow-up successive alla visita di accertamento iniziale non ha permesso di trarre conclusioni sugli esiti a lungo termine dei diversi trattamenti adottati. In secondo luogo, le differenze tra i centri partecipanti in fase di caratterizzazione diagnostica dell'AAOCA hanno reso difficile il confronto dei risultati.

Per esempio, sono stati eseguiti test da sforzo in un numero limitato di pazienti, non consentendo di approfondire la rilevanza dell'anomalia coronarica da un punto di vista emodinamico. Le stesse caratteristiche anatomiche ad alto rischio che si associano all'AAOCA non sono state descritte sufficientemente nel dettaglio per comprendere la gravità del difetto (i.e. stenosi massima del tratto intramurale, esatta misura dell'angolo di “take-off” o della lunghezza intramurale).

Sono stati inoltre esclusi i pazienti con altre anomalie cardiache congenite maggiori che avrebbero potuto confondere la comprensione della storia naturale dell'AAOCA isolata. Si ricorda che l'AAOCA si associa comunemente ad altre anomalie cardiache congenite, come confermato da quest'indagine, in cui tale eventualità è stata constatata nel 14% dei casi. Sicuramente, in futuro saranno necessari ulteriori studi su pazienti con AAOCA assieme ad altre cardiopatie congenite, per comprendere l'influenza clinico-patologica reciproca dell'una sull'altra.

I pazienti sono stati trattati in modo significativamente diverso nei vari centri, evidenziando l'eterogeneità nella gestione dei pazienti con AAOCA in Europa. Di conseguenza, diventa più difficile ottenere un consenso condiviso sulle modalità di diagnosi e sulla gestione clinica delle numerose varianti di AAOCA.

Al presente registro hanno contribuito maggiormente centri chirurgici, il che potrebbe aver creato un possibile bias di selezione dei pazienti in esame. D'altra parte, si sottolinea che tra i centri pediatrici partecipanti è stata riscontrata una tendenza generale a posticipare se possibile l'intervento chirurgico, adottando preferenzialmente una strategia più prudente. Le motivazioni di tale scelta sono molteplici, tra cui la maggiore complessità chirurgica in questi pazienti, ancora in via di sviluppo, e la mancanza di dati follow-up a lungo termine sull'effettiva efficacia della riparazione chirurgica; si ritiene inoltre che il rischio di SCD sia notevolmente più basso al di sotto dei 10 anni^{40,53,61}. In generale, è possibile affermare che la linea d'azione corrente prediliga in ogni caso un approccio principalmente conservativo: il 20% dei pazienti non operati era sia sintomatico alla diagnosi sia presentava almeno due delle tre caratteristiche anatomiche notoriamente a rischio ischemico (tratto intramurale, ostio "slit-like", "take-off" acuto).

In conclusione, si conferma la maggiore prevalenza della R-AAOCA rispetto a quella della L-AAOCA. È importante sottolineare che la R-AAOCA non possa essere considerata un'anomalia benigna in senso assoluto, vista l'alta prevalenza di sintomi nei pazienti affetti e la significativa associazione con caratteristiche anatomiche ad alto rischio ischemico, quali un tratto intramurale, un ostio di tipo "slit-like" e un "take-off" acuto.

Una tra le principali sfide nell'AAOCA è la selezione dei pazienti più adatti per la correzione chirurgica. La scelta di intervenire chirurgicamente dipende in primis dalle caratteristiche anatomiche della singola anomalia e dalla sintomatologia del paziente. In particolare, la presenza di un tratto intramurale, di un ostio "slit-like" e di sintomi alla diagnosi sono tra i principali predittori dell'intervento chirurgico.

La riparazione chirurgica dell'AAOCA dovrebbe essere eseguita presso centri specialistici di riferimento. Lo scopo primario dell'intervento è correggere gli ipotetici meccanismi alla base delle manifestazioni ischemiche correlate all'AAOCA, agendo sia a livello dei fattori stenotici fissi che dinamici.

Nonostante una percentuale di pazienti continui a presentare sintomi dopo l'intervento (13%), la correzione chirurgica del difetto ha migliorato la sintomatologia nella maggior parte dei casi e ha permesso a molti pazienti di tornare a praticare sport in sicurezza, il che è fondamentale per uno stile di vita sano.

In futuro, sarebbe opportuno ampliare l'inquadramento diagnostico dei pazienti con AAOCA con stress test, oggi eseguiti solo in una piccola percentuale di pazienti, per indagare più nel dettaglio le componenti stenotiche dinamiche dell'anomalia in questione. Altre modalità diagnostiche per lo studio dell'AAOCA includono la misurazione della FFR del vaso anomalo sia a riposo che dopo sforzo, per una migliore stima dell'impatto emodinamico dell'anomalia in esame, oppure la creazione di ricostruzioni tridimensionali del difetto coronarico, per una più precisa visualizzazione delle caratteristiche anatomiche responsabili dell'ischemia miocardica associata a questa condizione.

Un approccio standardizzato migliorerebbe senz'altro il trattamento delle AAOCA. Tuttavia, è ancora presente una significativa variabilità nella stratificazione del rischio, nonché nella diagnosi e gestione di questa condizione a livello internazionale. Diventa perciò essenziale condurre ulteriori ricerche per conoscere a fondo la prevalenza, la prognosi e la storia naturale dell'AAOCA. Resta infine fondamentale continuare il follow-up longitudinale di questi pazienti, per valutare gli effetti a medio e lungo termine dei diversi trattamenti attualmente disponibili per l'AAOCA. A causa della rarità e della diversità nella presentazione anatomico-clinica di questa patologia, è indispensabile quindi promuovere la collaborazione tra i vari centri di riferimento, per chiarire le incertezze attuali.

5.1 MATERIALE SUPPLEMENTARE

Nelle pagine successive si riportano alcune immagini radiologiche dei sottotipi più comuni di AAOCA nella nostra coorte, ovvero R-AAOCA e L-AAOCA, appartenenti a due pazienti attualmente seguiti presso la Clinica Cardiologica di Padova.

Le immagini sono state acquisite mediante angio-TC e RMC (2D), ricostruendo successivamente per ciascun paziente il modello tridimensionale della corrispettiva anomalia.

Si presenta il caso di un paziente di 23 anni, con R-AAOCA e valvola aortica bicuspidale. Nel 2016 riferiva intensa astenia durante lo sforzo accompagnata da dolore toracico. È stato sottoposto ad intervento correttivo a marzo del 2022, tramite *unroofing* e contemporanea commisuroplastica della valvola aortica. Al presente, è asintomatico sia a riposo che durante sforzo.

In *Figura 1* e *2* sono riportate due immagini CTA in sezione trasversale dell'anomalia in questione. In particolare, in *Figura 2*, è possibile apprezzare chiaramente un ostio di tipo "slit-like".

A seguire, l'apposita ricostruzione 3D (*Figura 3-5*).



Figura 1

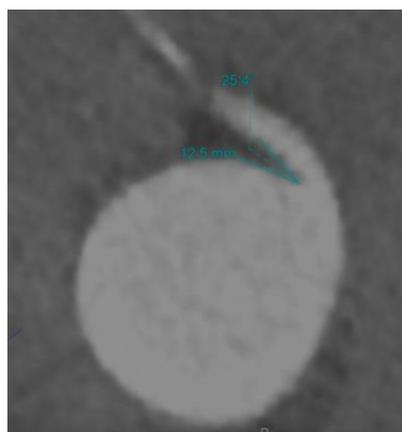


Figura 2

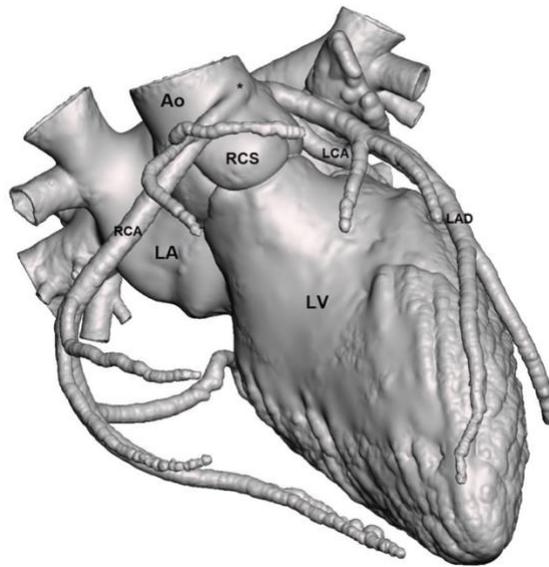


Figura 3

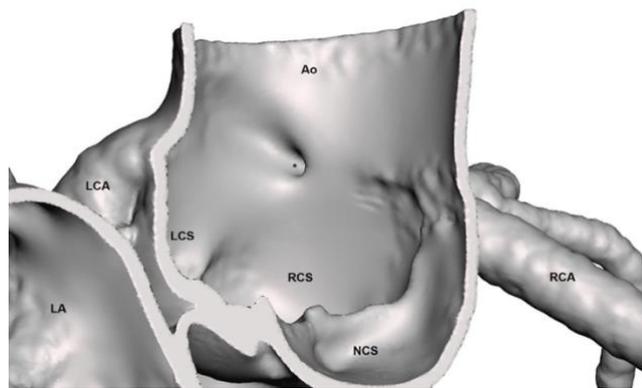


Figura 4

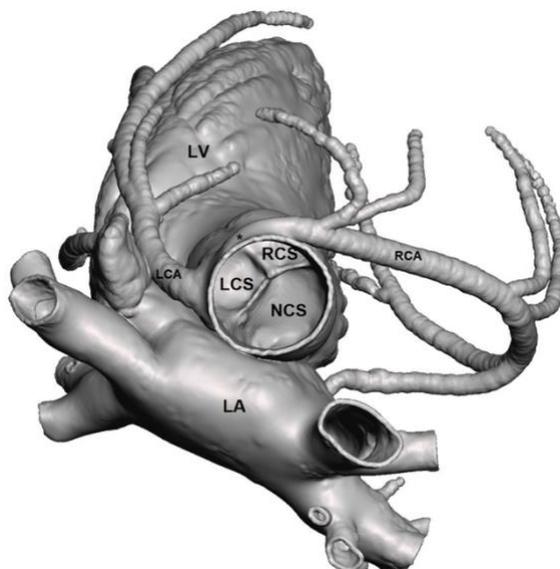


Figura 5

Si presenta il caso di un paziente di 17 anni, con L-AAOCA caratterizzata da un “take-off” acuto, ostio di tipo “slit-like”, tratto intramurale di lunghezza pari a 14mm e decorso interarterioso.

In *Figura 6-8* sono riportate tre immagini RMC in sezione trasversale dell’anomalia in questione. In particolare, in *Figura 8*, è distinguere in parte il tratto intramurale.

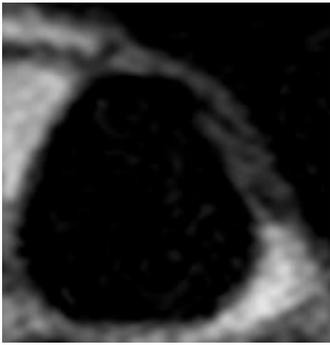


Figura 6

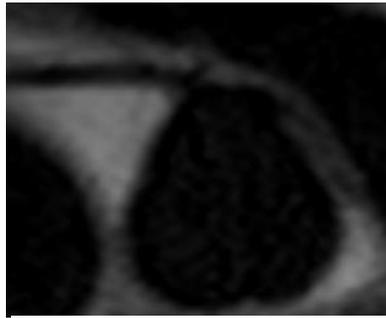


Figura 7

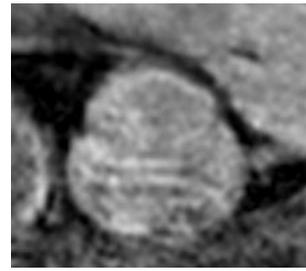


Figura 8

A seguire, l'apposita ricostruzione 3D (*Figura 9-11*).

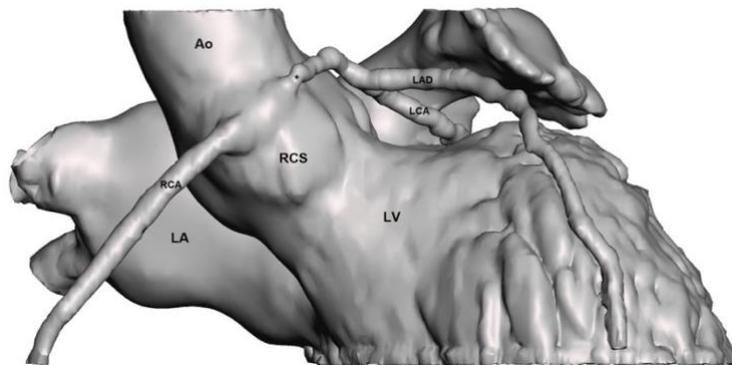


Figura 9

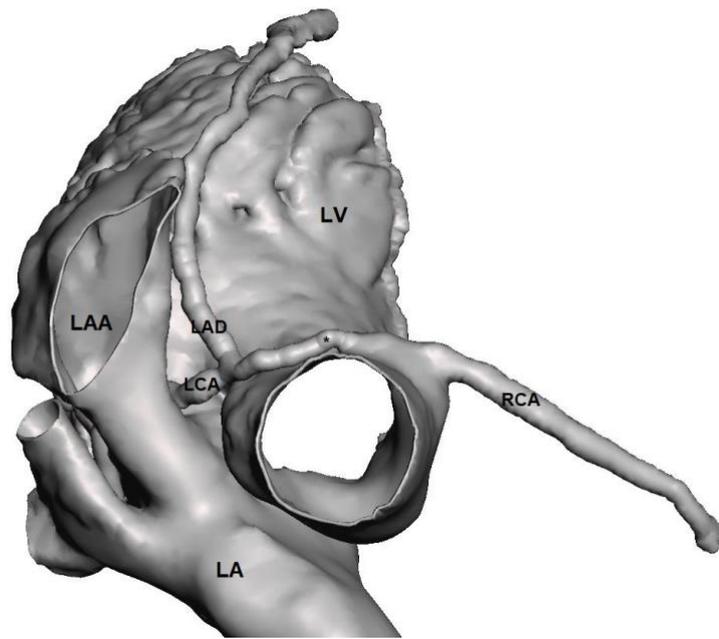


Figura 10

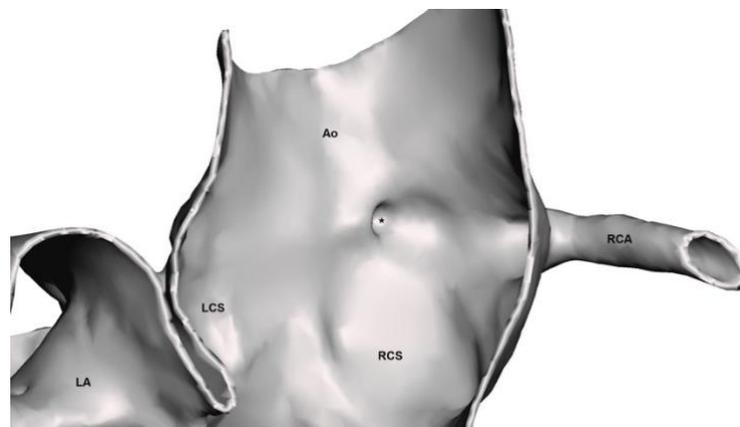


Figura 11

6. BIBLIOGRAFIA

1. Dellborg M, Giang KW, Eriksson P, et al. Adults with Congenital Heart Disease: Trends in Event-Free Survival Past Middle Age. *Circulation*. 2023;147(12):930-938. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.122.060834
2. Jing-Bin Huang YLL, Lv XD. PATHOGENIC MECHANISMS OF CONGENITAL HEART DISEASE. *Fetal Pediatr Pathol*. 2010;29(5):359-372. doi:10.3109/15513811003789628
3. Patel SR, Michelfelder E. Prenatal Diagnosis of Congenital Heart Disease: The Crucial Role of Perinatal and Delivery Planning. *J Cardiovasc Dev Dis*. 2024;11(4):108. doi:10.3390/jcdd11040108
4. Sachdeva R, Valente AM, Armstrong AK, et al. ACC/AHA/ASE/HRS/ISACHD/SCAI/SCCT/SCMR/SOPE 2020 Appropriate Use Criteria for Multimodality Imaging During the Follow-Up Care of Patients With Congenital Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee and Appropriate Use Criteria Task Force, American Heart Association, American Society of Echocardiography, Heart Rhythm Society, International Society for Adult Congenital Heart Disease, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75(6):657-703. doi:10.1016/J.JACC.2019.10.002
5. Dellborg M. Adult Congenital Heart Disease. *Circulation*. 2024;149(18):1397-1399. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.123.066983
6. Ávila P, Mercier LA, Dore A, et al. Adult Congenital Heart Disease: A Growing Epidemic. *Canadian Journal of Cardiology*. 2014;30(12):S410-S419. doi:10.1016/j.cjca.2014.07.749
7. Benziger CP, Stout K, Zaragoza-Macias E, Bertozzi-Villa A, Flaxman AD. Projected growth of the adult congenital heart disease population in the United States to 2050: An integrative systems modeling approach. *Popul Health Metr*. 2015;13(1). doi:10.1186/s12963-015-0063-z
8. De Felici M, Boitani C, Bouché M, et al. *Embriologia Umana. Morfogenesi, Processi Molecolari, Aspetti Clinici*. 3rd ed. Piccin Nuova Libreria; 2020.
9. Anastasi G, Capitani S, Cinti S, et al. *TRATTATO DI ANATOMIA UMANA*. Vol 1. Quarta edizione. Edi.Ermes; 2010.
10. Angelini P. Coronary artery anomalies: An entity in search of an identity. *Circulation*. 2007;115(10):1296-1305. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.618082
11. Mazine A, Fernandes IM, Haller C, Hickey EJ. Anomalous origins of the coronary arteries: Current knowledge and future perspectives. *Curr Opin Cardiol*. 2019;34(5):543-551. doi:10.1097/HCO.0000000000000663

12. Brothers JA, Frommelt MA, Jaquiss RDB, Myerburg RJ, Fraser CD, Tweddell JS. Expert consensus guidelines: Anomalous aortic origin of a coronary artery. In: *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. Vol 153. Mosby Inc.; 2017:1440-1457. doi:10.1016/j.jtcvs.2016.06.066
13. Bonet F, Pereira PNG, Bover O, Marques S, Inácio JM, Belo JA. CCBE1 is Required for Coronary Vessel Development and Proper Coronary Artery Stem Formation in the Mouse Heart. *Dynamics*. 2018;247:1135-1145. doi:10.1002/dvdy
14. Cheitlin MD, MacGregor J. Congenital anomalies of coronary arteries: Role in the pathogenesis of sudden cardiac death. *Herz*. 2009;34(4):268-279. doi:10.1007/s00059-009-3239-0
15. Yamanaka O, Hobbs RE. Coronary artery anomalies in 126,595 patients undergoing coronary arteriography. *Cathet Cardiovasc Diagn*. 1990;21(1):28-40. doi:10.1002/ccd.1810210110
16. Lytrivi ID, Wong AH, Ko HH, et al. Echocardiographic diagnosis of clinically silent congenital coronary artery anomalies. *Int J Cardiol*. 2008;126(3):386-393. doi:10.1016/J.IJCARD.2007.04.063
17. Alexander RW, Griffith GC. *Anomalies of the Coronary Arteries and Their Clinical Significance*. <http://ahajournals.org>
18. Osterman MJK, Hamilton BE, Martin JA, Driscoll AK, Valenzuela CP. *National Vital Statistics Reports Volume 73, Number 2, April 4, 2024*. Vol 73.; 2022. <https://www.cdc.gov/nchs/products/index.htm>.
19. Cheezum MK, Liberthson RR, Shah NR, et al. *THE PRESENT AND FUTURE STATE-OF-THE-ART REVIEW Anomalous Aortic Origin of a Coronary Artery From the Inappropriate Sinus of Valsalva*.
20. Pérez-Pomares JM, De La Pompa JL, Franco D, et al. Congenital coronary artery anomalies: A bridge from embryology to anatomy and pathophysiology-a position statement of the development, anatomy, and pathology ESC Working Group. *Cardiovasc Res*. 2016;109(2):204-216. doi:10.1093/cvr/cvv251
21. Gaudino M, Di Franco A, Arbustini E, et al. Management of Adults With Anomalous Aortic Origin of the Coronary Arteries: State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2023;82(21):2034-2053. doi:10.1016/j.jacc.2023.08.012
22. Poynter JA, Williams WG, McIntyre S, et al. Anomalous Aortic Origin of a Coronary Artery: A Report From the Congenital Heart Surgeons Society Registry. *World Journal for Pediatric and Congenital Heart Surgery*. 2014;5(1):22-30. doi:10.1177/2150135113516984
23. Yuksel S, Meric M, Soylu K, et al. *The Primary Anomalies of Coronary Artery Origin and Course: A Coronary Angiographic Analysis of 16,573 Patients*. Vol 18.; 2013.

24. Angelini P, Velasco JA, Flamm S. Coronary anomalies: Incidence, pathophysiology, and clinical relevance. *Circulation*. 2002;105(20):2449-2454. doi:10.1161/01.CIR.0000016175.49835.57
25. Gittenberger-de Groot AC, Koenraadt WMC, Bartelings MM, et al. Coding of coronary arterial origin and branching in congenital heart disease: The modified Leiden Convention. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2018;156(6):2260-2269. doi:10.1016/j.jtcvs.2018.08.009
26. Krasuski RA, Magyar D, Hart S, et al. Long-term outcome and impact of surgery on adults with coronary arteries originating from the opposite coronary cusp. *Circulation*. 2011;123(2):154-162. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.921106
27. Molossi S, Martínez-Bravo LE, Mery CM. Anomalous Aortic Origin of a Coronary Artery. *Methodist Deakey Cardiovasc J*. Published online 2019. doi:10.14797/mdcj-15-2-111
28. Agrawal H, Mery CM, Krishnamurthy R, Molossi S. Anatomic types of anomalous aortic origin of a coronary artery: A pictorial summary. *Congenit Heart Dis*. 2017;12(5):603-606. doi:https://doi.org/10.1111/chd.12518
29. Williams L, Wilkins PO, Angelini P, Villason S, Chan A V, Diez G. *Humans Normal and Anomalous Coronary Arteries In*.
30. Angelini P, Velasco J, Ott D, Khoshnevis G. Anomalous coronary artery arising from the opposite sinus: Descriptive features and pathophysiologic mechanisms, as documented by intravascular ultrasonography. *J Invasive Cardiol*. 2003;15:507-514.
31. Opolski MP, Pregowski J, Kruk M, et al. Prevalence and Characteristics of Coronary Anomalies Originating from the Opposite Sinus of Valsalva in 8,522 Patients Referred for Coronary Computed Tomography Angiography. *Am J Cardiol*. 2013;111(9):1361-1367. doi:10.1016/J.AMJCARD.2013.01.280
32. Doan TT, Zea-Vera R, Agrawal H, et al. Myocardial Ischemia in Children With Anomalous Aortic Origin of a Coronary Artery With Intraseptal Course. *Circ Cardiovasc Interv*. 2020;13(3):e008375. doi:10.1161/CIRCINTERVENTIONS.119.008375
33. Leal Adam E, Generoso G, Sommer Bittencourt M. Anomalous Coronary Arteries: When to Follow-up, Risk Stratify, and Plan Intervention. doi:10.1007/s11886-021-01535-x/Published
34. Bigler MR, Ashraf A, Seiler C, et al. Hemodynamic Relevance of Anomalous Coronary Arteries Originating From the Opposite Sinus of Valsalva-In Search of the Evidence. *Front Cardiovasc Med*. 2021;7. doi:10.3389/fcvm.2020.591326

35. Frescura C, Basso C, Thiene G, et al. *Anomalous Origin of Coronary Arteries and Risk of Sudden Death: A Study Based on an Autopsy Population of Congenital Heart Disease.*; 1998.
36. Basso C, Maron BJ, Corrado D, Thiene G. Clinical profile of congenital coronary artery anomalies with origin from the wrong aortic sinus leading to sudden death in young competitive athletes. *J Am Coll Cardiol.* 2000;35(6):1493-1501. doi:10.1016/S0735-1097(00)00566-0
37. Ho JS, Strickman NE. *Anomalous Origin of the Right Coronary Artery from the Left Coronary Sinus Case Report and Literature Review.*; 2002.
38. Bigler MR, Stark AW, Giannopoulos AA, et al. Coronary CT FFR vs Invasive Adenosine and Dobutamine FFR in a Right Anomalous Coronary Artery. *JACC Case Rep.* 2022;4(15):929-933. doi:10.1016/j.jaccas.2022.06.009
39. Stout KK, Daniels CJ, Aboulhosn JA, et al. 2018 AHA/ACC Guideline for the Management of Adults With Congenital Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation.* 2019;139(14):e698-e800. doi:10.1161/CIR.0000000000000603
40. Mery CM, Lopez KN, Molossi S, et al. Decision analysis to define the optimal management of athletes with anomalous aortic origin of a coronary artery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2016;152(5):1366-1375.e7. doi:10.1016/J.JTCVS.2016.07.076
41. Molossi S, Doan T, Sachdeva S. Anomalous Coronary Arteries: A State-of-the-Art Approach. *Card Electrophysiol Clin.* 2024;16(1):51-69. doi:10.1016/j.ccep.2023.09.007
42. Tuo G, Marasini M, Brunelli C, Zannini L, Balbi M. Incidence and clinical relevance of primary congenital anomalies of the coronary arteries in children and adults. *Cardiol Young.* 2013;23(3):381-386. doi:10.1017/S1047951112000959
43. Molossi S, Agrawal H, Mery CM, et al. Outcomes in Anomalous Aortic Origin of a Coronary Artery Following a Prospective Standardized Approach. *Circ Cardiovasc Interv.* 2020;13(2):E008445. doi:10.1161/CIRCINTERVENTIONS.119.008445
44. Aydar Y, Yazici HU, Birdane A, et al. Gender Differences in the Types and Frequency of Coronary Artery Anomalies. *Tohoku J Exp Med.* 2011;225(4):239-247. doi:10.1620/tjem.225.239
45. Koeppen BM, Stanton BA. *Berne & Levy Fisiologia.* 6th ed. (Manzoni T, Spidaleri G, eds.). CEA Casa Editrice Ambrosiana; 2010.
46. Doan TT, Wilkes JK, O'Neal DLR, et al. Clinical Presentation and Medium-Term Outcomes of Children With Anomalous Aortic Origin of the Left Coronary Artery: High-Risk Features Beyond Interarterial Course.

- Circ Cardiovasc Interv.* 2023;16(5):e012635.
doi:10.1161/CIRCINTERVENTIONS.122.012635
47. Angelini P, Walmsley RP, Libreros A, Ott DA. *Texas Heart Institute Journal Anomalous Left Coronary from Opposite Sinus Symptomatic Anomalous Origination of the Left Coronary Artery from the Opposite Sinus of Valsalva Clinical Presentations, Diagnosis, and Surgical Repair.*; 2006.
 48. Angelini P, Uribe C. Anatomic spectrum of left coronary artery anomalies and associated mechanisms of coronary insufficiency. *Catheterization and Cardiovascular Interventions.* 2018;92(2):313-321.
doi:https://doi.org/10.1002/ccd.27656
 49. Driesen BW, Warmerdam EG, Sieswerda GJT, et al. Anomalous coronary artery originating from the opposite sinus of Valsalva (ACAOS), fractional flow reserve- and intravascular ultrasound-guided management in adult patients. *Catheterization and Cardiovascular Interventions.* 2018;92(1):68-75. doi:https://doi.org/10.1002/ccd.27578
 50. Angelini P, Uribe C, Monge J, Tobis JM, Elayda MA, Willerson JT. Origin of the right coronary artery from the opposite sinus of Valsalva in adults: Characterization by intravascular ultrasonography at baseline and after stent angioplasty. *Catheterization and Cardiovascular Interventions.* 2015;86(2):199-208. doi:https://doi.org/10.1002/ccd.26069
 51. Gräni C, Benz DC, Schmied C, et al. Hybrid CCTA/SPECT myocardial perfusion imaging findings in patients with anomalous origin of coronary arteries from the opposite sinus and suspected concomitant coronary artery disease. *Journal of Nuclear Cardiology.* 2017;24(1):226-234.
doi:10.1007/S12350-015-0342-X
 52. Baumgartner H, de Backer J, Babu-Narayan S V., et al. 2020 ESC Guidelines for the management of adult congenital heart disease. *Eur Heart J.* 2021;42(6):563-645. doi:10.1093/eurheartj/ehaa554
 53. Taylor AJ, Byers JP, Cheitlin MD, Virmani R. Anomalous right or left coronary artery from the contralateral coronary sinus: “High-risk” abnormalities in the initial coronary artery course and heterogeneous clinical outcomes. *Am Heart J.* 1997;133(4):428-435. doi:10.1016/S0002-8703(97)70184-4
 54. Roberts WO, Asplund CA, O’Connor FG, Stovitz SD. Cardiac preparticipation screening for the young athlete: Why the routine use of ECG is not necessary. *J Electrocardiol.* 2015;48(3):311-315.
doi:10.1016/J.JELECTROCARD.2015.01.010
 55. Palmieri V, Gervasi S, Bianco M, et al. Anomalous origin of coronary arteries from the “wrong” sinus in athletes: Diagnosis and management strategies. *Int J Cardiol.* 2018;252:13-20. doi:10.1016/j.ijcard.2017.10.117

56. Sachdeva S, Frommelt MA, Mitchell ME, Tweddell JS, Frommelt PC. Surgical unroofing of intramural anomalous aortic origin of a coronary artery in pediatric patients: Single-center perspective. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2018;155(4):1760-1768. doi:10.1016/j.jtcvs.2017.11.003
57. Ripley DP, Saha A, Teis A, et al. The distribution and prognosis of anomalous coronary arteries identified by cardiovascular magnetic resonance: 15 year experience from two tertiary centres. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2014;16(1):34. doi:10.1186/1532-429X-16-34
58. Lorber R, Srivastava S, Wilder TJ, et al. *Anomalous Aortic Origin of Coronary Arteries in the Young Echocardiographic Evaluation With Surgical Correlation.*; 2015.
59. Brown LM, Duffy CE, Mitchell C, Young L. A Practical Guide to Pediatric Coronary Artery Imaging with Echocardiography. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2015;28(4):379-391. doi:10.1016/J.ECHO.2015.01.008
60. Frommelt PC, Berger S, Pelech AN, Bergstrom S, Williamson JG. Prospective identification of anomalous origin of left coronary artery from the right sinus of Valsalva using transthoracic echocardiography: Importance of color Doppler flow mapping. *Pediatr Cardiol*. 2001;22(4):327-332. doi:10.1007/s002460010239
61. Stephens EH, Jegatheeswaran A, Brothers JA, et al. Anomalous Aortic Origin of a Coronary Artery. *Annals of Thoracic Surgery*. Published online June 1, 2024. doi:10.1016/j.athoracsur.2024.01.016
62. Cheezum MK, Liberthson RR, Shah NR, et al. Anomalous Aortic Origin of a Coronary Artery From the Inappropriate Sinus of Valsalva. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(12):1592-1608. doi:10.1016/j.jacc.2017.01.031
63. Bianco F, Colaneri M, Bucciarelli V, et al. Echocardiographic screening for the anomalous aortic origin of coronary arteries. *Open Heart*. 2021;8(1). doi:10.1136/openhrt-2020-001495
64. Doan TT, Molossi S, Sachdeva S, et al. Dobutamine stress cardiac MRI is safe and feasible in pediatric patients with anomalous aortic origin of a coronary artery (AAOCA). *Int J Cardiol*. 2021;334:42-48. doi:10.1016/J.IJCARD.2021.04.031
65. Krishnamurthy R, Masand PM, Jadhav SP, et al. Accuracy of computed tomography angiography and structured reporting of high-risk morphology in anomalous aortic origin of coronary artery: comparison with surgery. *Pediatr Radiol*. 2021;51(8):1299-1310. doi:10.1007/s00247-021-05011-0
66. Gaur S, Achenbach S, Leipsic J, et al. Rationale and design of the HeartFlowNXT (HeartFlow analysis of coronary blood flow using CT

- angiography: NeXt sTeps) study. *J Cardiovasc Comput Tomogr*. 2013;7(5):279-288. doi:10.1016/J.JCCT.2013.09.003
67. Vöhringer M, Mahrholdt H, Yilmaz A, Sechtem U. Significance of late gadolinium enhancement in Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging (CMR). *Herz*. 2007;32(2):129-137. doi:10.1007/s00059-007-2972-5
 68. Nakamori S, Sakuma H, Dohi K, et al. Combined assessment of stress myocardial perfusion cardiovascular magnetic resonance and flow measurement in the coronary sinus improves prediction of functionally significant coronary stenosis determined by fractional flow reserve in multivessel disease. *J Am Heart Assoc*. 2018;7(3). doi:10.1161/JAHA.117.007736
 69. Agrawal H, Wilkinson J, Noel C, et al. Impaired Myocardial Perfusion on Stress CMR Correlates With Invasive FFR in Children With Coronary Anomalies. *Journal of Invasive Cardiology*. 2021;33(1):E45-E51.
 70. Mery CM, De León LE, Molossi S, et al. Outcomes of surgical intervention for anomalous aortic origin of a coronary artery: A large contemporary prospective cohort study. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2018;155(1):305-319.e4. doi:10.1016/J.JTCVS.2017.08.116
 71. Bonilla-Ramirez C, Molossi S, Sachdeva S, et al. Outcomes in anomalous aortic origin of a coronary artery after surgical reimplantation. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2021;162(4):1191-1199. doi:10.1016/j.jtcvs.2020.12.100
 72. Uebleis C, Groebner M, Von Ziegler F, et al. Combined anatomical and functional imaging using coronary CT angiography and myocardial perfusion SPECT in symptomatic adults with abnormal origin of a coronary artery. *International Journal of Cardiovascular Imaging*. 2012;28(7):1763-1774. doi:10.1007/s10554-011-9995-y
 73. Ichikawa M, Sato Y, Komatsu S, Hirayama A, Kodama K, Saito S. Multislice computed tomographic findings of the anomalous origins of the right coronary artery: Evaluation of possible causes of myocardial ischemia. *International Journal of Cardiovascular Imaging*. 2007;23(3):353-360. doi:10.1007/s10554-006-9165-9
 74. Tessitore A, Caiffa T, Bobbo M, D'Agata Mottolise B, Barbi E, Chicco D. Anomalous aortic origin of coronary artery: For a challenging diagnosis, a transthoracic echocardiogram is recommended. *Acta Paediatrica, International Journal of Paediatrics*. 2022;111(2):265-268. doi:10.1111/apa.16160
 75. Jo Y, Uranaka Y, Iwaki H, Matsumoto J, Koura T, Negishi K. *Sudden Cardiac Arrest Associated with Anomalous Origin of the Right Coronary Artery from the Left Main Coronary Artery Coronary Anomalies.*; 2011. www.texasheart.org/

76. Hare GF Van, Ackerman MJ, Evangelista J ane K, et al. Eligibility and Disqualification Recommendations for Competitive Athletes With Cardiovascular Abnormalities: Task Force 4: Congenital Heart Disease. *Circulation*. 2015;132(22):e281-e291. doi:10.1161/CIR.0000000000000240
77. Eckart RE, Shry EA, Burke AP, et al. Sudden Death in Young Adults: An Autopsy-Based Series of a Population Undergoing Active Surveillance. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(12):1254-1261. doi:10.1016/J.JACC.2011.01.049
78. Taylor AJ, Rogan KM, Virmani R. Sudden cardiac death associated with isolated congenital coronary artery anomalies. *J Am Coll Cardiol*. 1992;20(3):640-647. doi:https://doi.org/10.1016/0735-1097(92)90019-J
79. Mustafa I, Gula G, Radley-Smith R, Durrer S, Yacoub M. Anomalous origin of the left coronary artery from the anterior aortic sinus: A potential cause of sudden death: Anatomic characterization and surgical treatment. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1981;82(2):297-300. doi:10.1016/S0022-5223(19)39371-7
80. Brothers J, Gaynor JW, Paridon S, Lorber R, Jacobs M. Anomalous aortic origin of a coronary artery with an interarterial course: Understanding current management strategies in children and young adults. *Pediatr Cardiol*. 2009;30(7):911-921. doi:10.1007/s00246-009-9461-y
81. Yerebakan C. QED? Not yet! *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2018;155(6):2565-2566. doi:10.1016/j.jtcvs.2018.01.050
82. Nees SN, Flyer JN, Chelliah A, et al. Patients with anomalous aortic origin of the coronary artery remain at risk after surgical repair. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2018;155(6):2554-2564.e3. doi:10.1016/j.jtcvs.2017.12.134
83. Balasubramanya S, Mongé MC, Eltayeb OM, et al. Anomalous Aortic Origin of a Coronary Artery: Symptoms Do Not Correlate With Intramural Length or Ostial Diameter. *World J Pediatr Congenit Heart Surg*. 2017;8(4):445-452. doi:10.1177/2150135117710926
84. Mainwaring RD, Murphy DJ, Rogers IS, et al. Surgical Repair of 115 Patients With Anomalous Aortic Origin of a Coronary Artery From a Single Institution. *World J Pediatr Congenit Heart Surg*. 2016;7(3):353-359. doi:10.1177/2150135116641892
85. Gräni C, Stark AW, Lo Rito M, et al. *First Report from the European Registry for Anomalous Aortic Origin of Coronary Artery (EURO-AAOCA)*.
86. Ponzoni M, Frigo AC, Padalino MA. Surgery for Anomalous Aortic Origin of a Coronary Artery (AAOCA) in Children and Adolescents: A Meta-Analysis. *World J Pediatr Congenit Heart Surg*. 2022;13(4):485-494. doi:10.1177/21501351221095424

87. Maron BJ, Doerer JJ, Haas TS, Tierney DM, Mueller FO. Sudden deaths in young competitive athletes analysis of 1866 deaths in the united states, 1980-2006. *Circulation*. 2009;119(8):1085-1092. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.108.804617
88. Harmon KG, Drezner JA, Maleszewski JJ, et al. Pathogenesis of sudden cardiac death in national collegiate athletic association athletes. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2014;7(2):198-204. doi:10.1161/CIRCEP.113.001376
89. Maron BJ. Sudden Death in Young Athletes. *New England Journal of Medicine*. 2003;349(11):1064-1075. doi:10.1056/NEJMra022783
90. Doan TT, Molossi S, Qureshi AM, McKenzie ED. Intraseptal Anomalous Coronary Artery With Myocardial Infarction: Novel Surgical Approach. *Annals of Thoracic Surgery*. 2020;110(4):e271-e274. doi:10.1016/j.athoracsur.2020.02.076
91. Angelini P, Flamm SD. Newer concepts for imaging anomalous aortic origin of the coronary arteries in adults. *Catheterization and Cardiovascular Interventions*. 2007;69(7):942-954. doi:https://doi.org/10.1002/ccd.21140