

Università degli Studi di Padova

Facoltà di Medicina e Chirurgia

Corso di Laurea Magistrale a ciclo unico in Medicina e Chirurgia

Dipartimento di Scienze Cardio-Toraco-Vascolari e Sanità Pubblica

Direttore: Chiar.mo Prof. Federico Rea

UOC di Cardiocirurgia Pediatrica e Cardiopatie Congenite

Direttore: Chiar.mo Prof. Vladimiro Vida

TESI DI LAUREA

**Registro multicentrico europeo sulla anomalia
di origine delle coronarie dall'aorta (AAOCA).**

Risultati di uno studio prospettico

Relatore: Chiar.mo Prof. Massimo Padalino

Correlatore: Dr. Alberto Cipriani

Candidato: Gennaro Iacono

Anno accademico 2021/2022

LEGENDA

SCD: sudden cardiac death

RCA: right coronary artery

LCA: left coronary artery

LAD: left anterior descending artery CX circumflex artery

AOLCA: anomalous origin of left coronary artery from right sinus of Valsalva

AORCA: anomalous origin of right coronary artery from left sinus of Valsalva

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

FFR: fractional flow reserve

CFR: coronary flow reserve

CMR: cardiac magnetic resonance

LGE: late gadolinium enhancement

IVUS: intravascular ultrasound

CAD: coronary artery disease

CABG: coronary artery bypass graft

INDICE

RIASSUNTO	1
ABSTRACT	5
1 INTRODUZIONE	9
1.1 ANATOMIA DELLE CORONARIE	9
1.1.1 Arteria coronaria destra	10
1.1.2 Arteria coronaria sinistra	11
1.2 ANOMALIE DELLE ARTERIE CORONARIE (CAA)	12
1.2.1 Definizione e classificazione	12
1.2.2 Epidemiologia	16
1.3 ANOMALIE DI ORIGINE DELLE CORONARIE DAL SENO OPPOSTO DI VALSALVA (ACAOS)	17
1.3.1 Definizione, classificazione ed eziologia	17
1.3.2 Fisiopatologia	25
1.3.3 Clinica	32
1.3.4 Morte cardiaca improvvisa (SCD)	34
1.3.5 Diagnosi	36
1.3.5.1 Elettrocardiogramma	38
1.3.5.2 Ecocardiogramma	38
1.3.5.3 Angio-TC coronarica	40
1.3.5.4 Risonanza Magnetica Cardiaca	42
1.3.5.5 <i>Imaging</i> Cardiaco Nucleare	44
1.3.5.6 Angiografia Coronarica Invasiva (ICA)	44
1.3.5.7 Stress Test	46
1.3.6 Gestione clinica, Trattamento e <i>Follow-up</i>	48
1.3.7 Raccomandazioni di attività sportive negli atleti	59
2 SCOPO DELLO STUDIO	61
3 MATERIALI E METODI	63
3.1 Popolazione di studio	63
3.2 Analisi statistica	65
4 RISULTATI	67
4.1 Confronto tra pazienti operati e non operati	67
4.1.1 First visit	67
4.1.1.1 Surgical group	67

4.1.1.2	Medical group.....	69
4.1.2	Follow-up.....	72
4.1.2.1	Surgical group.....	72
4.1.2.1.1	Medical group	73
4.2	Confronto tra pazienti con AORCA e AOLCA.....	75
4.2.1	Confronto tra pazienti in base all'età.....	80
5	<i>DISCUSSIONE</i>.....	83
6	<i>CONCLUSIONI</i>.....	91
	<i>BIBLIOGRAFIA</i>	117

RIASSUNTO

Introduzione: L'anomalia di origine aortica delle coronarie (AAOCA) è una rara patologia congenita che costituisce la seconda causa di morte improvvisa nei pazienti giovani.

È noto che la anomalia di origine aortica della coronaria sinistra dal seno di Valsalva opposto (AOLCA) sia il sottotipo più a rischio, benché sia ormai dimostrato che anche la anomalia di origine aortica della coronaria destra dal seno di Valsalva opposto (AORCA) non sia una condizione benigna, come si riteneva in passato.

Attualmente, il corretto management clinico e terapeutico di questa rara anomalia congenita non è universalmente condiviso.

In questo studio prospettico multicentrico europeo, abbiamo analizzato le caratteristiche cliniche, il management e l'*outcome* a breve termine di pazienti trattati con differenti strategie (chirurgica vs medica).

Scopo dello studio: Il presente studio si propone di valutare prospetticamente l'*outcome* a medio termine dei pazienti affetti da AAOCA, sia di quelli che siano stati sottoposti a una correzione chirurgica, sia di quelli che, per vari motivi, siano stati invece invitati ad un follow up clinico senza chirurgia, al fine di stabilire una reale efficacia dell'intervento stesso, in modo da poter delineare delle ipotetiche linee guida per la gestione di pazienti affetti da AAOCA, offrendo la migliore alternativa terapeutica.

Materiali e metodi: Questo studio si basa su un registro prospettico multicentrico europeo (12 centri di terzo livello), includendo tutti i pazienti che presentino una diagnosi di AAOCA, sottoposti o meno ad intervento chirurgico correttivo.

I criteri di esclusione sono: *High coronary take-off* isolato, presenza di anomalie cardiache congenite maggiori e le anomalie di origine delle coronarie dalla arteria polmonare.

I dati anatomici, diagnostici e clinici della prima visita e dei successivi *follow up* sono stati inseriti in un database comune (RedCap).

Durante il follow up dei pazienti del "*Surgical*" e "*Medical*" group, sono stati raccolti dati clinici e diagnostici, in particolare, sono stati considerati come MACE

(Major Adverse Cardiac Events), i seguenti: cardiac arrest/hospital admission, sincope, anomalie all'ECG, classe NYHA ≥ 2 ed FE $< 50\%$.

La statistica descrittiva è stata presentata come percentuali (numeri assoluti) per le variabili categoriche e mediana (con range inter-quartile) per le variabili continue. Si è applicata, inoltre, la procedura analitica del "propensity score matching" per consentire il confronto tra popolazioni differenti, minimizzando gli effetti confondenti delle covariate o degli esiti sul quesito clinico.

Risultati: Nel presente studio sono stati inclusi 227 pazienti con AAOCA: AORCA 124/227 (54.6%), AOLCA 37/227 (16.4%) e *other* 66/227 (29%).

Di questi, 62 (27.3%) sono stati sottoposti a chirurgia (*Surgical group*), mentre 165 (72.6%) sono stati solo seguiti con terapia medica (*Medical group*). Gli AORCA rappresentano il 66% dei pazienti operati ed il 50.3% dei non operati; gli AOLCA rappresentano il 19.3% dei pazienti operati ed il 15.1% dei non operati.

I pazienti del "*Surgical Group*" presentavano più spesso anomalie "*high risk*" quali decorso inter-arterioso ed intramurale, *acute angle take-off*, ostio coronarico *slit-like* ($p < 0.001$), in più hanno necessitato, precedentemente all'intervento chirurgico, più spesso di ricovero ospedaliero (26% vs 15%, $p = 0.017$) ed infine, all'ECG da sforzo, venivano riscontrate più frequentemente anomalie del segmento ST indotte da ischemia (32% vs. 21%, $p = 0.3$).

La tecnica chirurgica maggiormente utilizzata è stata la "*coronary unroofing*" (73,3%). Non si è avuta mortalità operatoria né complicanze maggiori postoperatorie. Si sono registrate complicanze intraoperatorie solo in 2 pazienti (3.3%): in entrambi i casi c'è stata una lesione coronarica, entrambi sottoposti a *coronary unroofing*, risolta con CABG. Non si sono avuti reinterventi precoci.

Complicanze minori postoperatorie si sono verificate in totale in 8 pazienti: 3 versamenti pleuropericardici, 3 pleuropericarditi, 2 aritmie, 1 deficit neurologico persistente alla dimissione, 1 sovraslivellamento di ST in II, III, aVF ma senza dolore toracico; Al *follow up* mediano di 2 anni (IQR: 1-3 anni), non si è registrata nessuna morte a distanza nelle 2 categorie di pazienti analizzati, e la maggior parte dei pazienti (93%) sono in classe NYHA 1.

Eventi cardiaci avversi maggiori (MACE) sono occorsi in entrambi i gruppi: nel gruppo "*surgical*", 7 necessità di ricovero ospedaliero, 21 ECG patologici, 4

pazienti con NYHA ≥ 2 ; nel gruppo “*medical*”, 7 necessità di ricovero ospedaliero, 1 sincope, 25 ECG patologico, 8 pazienti con NYHA ≥ 2 .

L’analisi al propensity score, in ultima analisi, non evidenzia differenze statisticamente significative nell’occorrenza di MACE tra pazienti operati e non operati ($p=0.1$).

La sintomatologia e la presenza di anomalie ischemiche all’ECG da sforzo, nel gruppo *surgical*, sono rispettivamente passate da 70% e 32% della prima visita ad un 19.4% e 6% nel *follow-up*.

All’analisi comparativa dei pazienti AORCA vs AOLCA sottoposti a RMN cardiaca in prima visita, è emerso che vi fosse una netta prevalenza della presenza di LGE in pazienti con AORCA rispetto alle AOLCA (16/20 vs 4/20 con LGE positivo).

Inoltre, i pazienti con fibrosi cardiaca necessitavano più spesso di ricoveri ospedalieri (45% vs 15%, $p=0.010$), presentavano NYHA ≥ 2 (20% vs 0%, $p=0.005$) e con un’età alla diagnosi prevedibilmente più alta ($p<0.006$).

Nell’analisi della popolazione in base all’età ($< o > 30$ anni) in prima visita, si è evidenziato che l’età > 30 anni era significativamente correlata a presenza di sintomi (64% vs 38%, $p<0.001$), alterazioni del segmento ST ischemiche (46% vs. 6.8%, $p<0.001$), ECG patologico (36% vs. 15%, $p=0.001$). È stata registrata, infine, un’ulteriore differenza significativa tra i pazienti con età minore e maggiore di 30 anni, che vede questi ultimi maggiormente colpiti da arresto cardiaco e ricovero ospedaliero, complessivamente 33.9% vs 8%, $p<0.001$.

Conclusioni: In questo studio prospettico, riportiamo i risultati a breve e medio termine di una vasta popolazione di pazienti affetti da AAOCA e trattati con diverse strategie.

Questo studio conferma che, come da letteratura, l’anomalia di origine aortica della coronaria destra è più frequente dell’anomalia di origine aortica della coronaria sinistra.

L’intervento chirurgico correttivo in caso di presenza di AAOCA è sicuro, con minima incidenza di decessi e complicanze maggiori postoperatorie. I benefici della chirurgia, rispetto ai pazienti seguiti in follow-up clinico, sembrano essere quelli di ridurre la sintomatologia e la presenza di anomalie ischemiche all’ECG stress test.

Gli effetti a lungo termine rimangono ancora sconosciuti, e sono oggetto di continuo studio.

Il confronto tra AORCA e AOLCA alla RMN mostra una netta prevalenza, nella prima, della presenza di fibrosi, per motivi e meccanismi fisiopatologici non chiari.

ABSTRACT

Background: Anomalous Aortic Origin of a Coronary artery (AAOCA) is a rare congenital disorder that is the second leading cause of sudden death among young patients.

It is well known that anomaly of aortic origin of the left coronary artery from the opposite sinus of Valsalva (AOLCA) is the most at-risk subtype, although it has now been shown that anomaly of aortic origin of the right coronary artery from the opposite sinus of Valsalva (AORCA) is also not a benign condition, as previously thought.

Currently, the correct clinical and therapeutic management of this rare congenital anomaly is not universally agreed upon.

In this European multicentre prospective study, we analysed the clinical features, management and short-term outcome of patients treated with different strategies (surgical vs. medical).

Aim of the study: The aim of the present study is to prospectively evaluate the medium-term outcome of patients with AAOCA, both those who have undergone surgical correction and those who, for various reasons, have been invited to a clinical follow-up without surgery, to establish the real efficacy of the surgery itself, so that hypothetical guidelines for the management of patients with AAOCA can be outlined, offering the best treatment alternative.

Materials and methods: This study is based on a European multicentre prospective registry (12 tertiary level centres), including all patients presenting with a diagnosis of AAOCA, undergoing or not undergoing corrective surgery.

The exclusion criteria are: Isolated high coronary take-off, presence of major congenital cardiac anomalies and anomalies of coronary artery origin from the pulmonary artery.

Anatomical, diagnostic and clinical data from the first visit and subsequent follow-ups were entered into a common database (RedCap).

During the follow-up of patients in the Surgical and Medical group, clinical and diagnostic data were collected, in particular, the following were considered as

MACE (Major Adverse Cardiac Events): cardiac arrest/hospital admission, syncope, ECG abnormalities, NYHA class ≥ 2 and FE $< 50\%$.

Descriptive statistics were presented as percentages (absolute numbers) for categorical variables and median (with inter-quartile range) for continuous variables.

In addition, the analytical procedure of propensity score matching was applied to allow comparison between different populations, minimizing the confounding effects of covariates or outcomes on the clinical question.

Results: 227 patients with AAOCA were included in the present study: AORCA 124/227 (54.6%), AOLCA 37/227 (16.4%) and other 66/227 (29%).

Of these patients, 62 (27.3%) underwent surgery (Surgical group), while 165 (72.6%) were only followed up with medical therapy (Medical group). AORCAs represented 66% of operated patients and 50.3% of non-operated patients; AOLCAs represented 19.3% of operated patients and 15.1% of non-operated patients.

Overall, AORCAs accounted for 54.6% of all patients considered, while AOLCAs accounted for 16.4% and non-operated for 29%.

Patients in the Surgical Group more often presented "high risk" abnormalities such as inter-arterial and intramural course, acute angle take-off, slit-like coronary ostium ($p < 0.001$), more often required hospitalisation prior to surgery (26% vs. 15%, $p = 0.017$), and finally, ischaemia-induced ST-segment abnormalities were more frequently found on the exercise ECG (32% vs. 21%, $p = 0.3$).

The most frequently used surgical technique was coronary unroofing (73.3%). There was no operative mortality or major postoperative complications. Intraoperative complications occurred in only 2 patients (3.3%): in both cases there was a coronary lesion, both underwent coronary unroofing, which was resolved with CABG. There were no early reinterventions.

Minor postoperative complications occurred in a total of 8 patients: 3 pleuropericardial effusions, 3 pleuropericarditis, 2 arrhythmias, 1 persistent neurological deficit at discharge, 1 ST-segment elevation in II, III, aVF but without chest pain; At median follow-up of 2 years (IQR: 1-3 years), no distant death occurred in the 2 categories of patients analysed, and most patients (93%) were in NYHA class 1.

Major adverse cardiac events (MACE) occurred in both groups: in the "surgical" group, 7 hospitalisation requirements, 21 pathological ECGs, 4 patients with NYHA ≥ 2 ; in the "medical" group, 7 hospitalisation requirements, 1 syncope, 25 pathological ECGs, 8 patients with NYHA ≥ 2 .

The propensity score analysis ultimately showed no statistically significant differences in the occurrence of MACE between operated and non-operated patients ($p=0.1$).

Symptomatology and the presence of ischaemic abnormalities during ECG stress test in the Surgical group decreased from 70% and 32% at the first visit to 19.4% and 6% at follow-up, respectively.

On comparative analysis of AORCA vs AOLCA patients undergoing cardiac MRI at the first visit, it was found that there was a clear prevalence of the presence of LGE in patients with AORCA compared to AOLCA (16/20 vs 4/20 with positive LGE).

In addition, patients with cardiac fibrosis required hospitalisation more often (45% vs 15%, $p=0.010$), had NYHA ≥ 2 (20% vs 0%, $p=0.005$) and had a predictably higher age at diagnosis ($p<0.006$).

When analysing the population according to age ($<$ or $>$ 30 years) at first visit, it was found that age $>$ 30 years was significantly correlated with the presence of symptoms (64% vs. 38%, $p<0.001$), ischaemic ST-segment changes (46% vs. 6.8%, $p<0.001$), pathological ECG (36% vs. 15%, $p=0.001$). Finally, there was a further significant difference between patients under and over 30 years of age, with the latter suffering more from cardiac arrest and hospitalisation (33.9% vs. 8%, $p<0.001$).

Conclusions: In this prospective study, we report the short- and medium-term results of a large population of patients with AAOCA and treated with different strategies.

This study confirms that, as per the literature, right coronary aortic origin anomaly is more frequent than left coronary aortic origin anomaly.

Corrective surgery when AAOCA is present is safe, with minimal incidence of death or major postoperative complications. The benefits of surgery, compared to patients followed in clinical follow-up, appear to reduce symptoms and the presence

of ischaemic abnormalities on ECG stress test. The long-term effects remain unknown and are the subject of ongoing study.

Comparison of AORCA and AOLCA on MRI shows a clear prevalence, in the former, of the presence of fibrosis, for unclear pathophysiological reasons and mechanisms.

1 INTRODUZIONE

1.1 ANATOMIA DELLE CORONARIE

Il cuore è irrorato dalle due arterie coronarie, destra e sinistra, nello specifico il loro territorio di vascolarizzazione include, oltre al miocardio, le valvole semilunari e atrio-ventricolari, i grandi vasi (aorta prossimale, tronco polmonare e corto segmento della vena cava superiore), pericardio viscerale ed epicardio.

Il pericardio parietale, invece, è escluso, le cui arterie non sono considerate coronarie.

L'origine delle coronarie è in corrispondenza di due dei tre seni di Valsalva, subito al di sopra delle semilune destra e sinistra della valvola aortica, per cui denominati, seno coronarico di destra e di sinistra anteriori, ovvero rivolti verso l'arteria polmonare, per questo chiamati "*facing sinuses*".

Il terzo è il seno aortico "non coronarico".

Gli osti coronarici si trovano, normalmente, al centro dei seni corrispondenti, appena al di sopra del margine superiore libero dei lembi semilunari, con una variabilità di 2.5 mm, a livello della giunzione sino-tubulare (che separa la radice aortica dall'aorta ascendente).

Le arterie coronarie originano perpendicolarmente dall'aorta; solo raramente si ha un'angolazione acuta ed il loro decorso prossimale non è ostacolato dall'arteria polmonare (1)(2)(3).

La sezione dell'ostio è, generalmente, uguale o più larga, rispetto al segmento prossimale della relativa coronaria.

Il decorso delle coronarie è principalmente epicardico e lungo il loro tragitto, approfondendosi sempre di più, si trasformano in capillari, diminuendo progressivamente di calibro, transitando nel tessuto sottoendocardico (3).

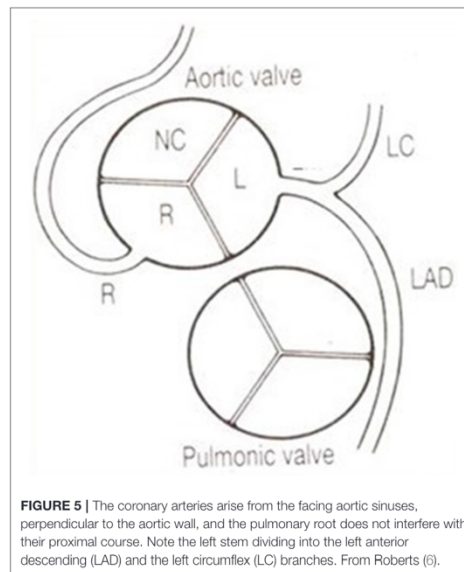


Figura 1: origine delle coronarie (1)

Il nome e la natura delle coronarie sono definiti, non dalla loro origine o dal decorso prossimale, bensì dal territorio di vascolarizzazione distale del vaso.

Un'arteria coronaria che origina dal seno anteriore destro di Valsalva e che si ramifica in un'ascendente anteriore destra (LAD) e nei territori circonflessi non è una coronaria destra (RCA) (3).

1.1.1 Arteria coronaria destra

Dopo l'origine dal seno coronarico destro, la coronaria destra si dirige lievemente in basso e a destra, collocandosi nella porzione anteriore del solco atrioventricolare, fra auricola destra e faccia sternocostale del ventricolo destro; dopo aver circondato il margine acuto, continua il suo decorso nel solco atrioventricolare della faccia diaframmatica fino alla crux cordis. Qui, nel 90% dei casi, piega in basso formando un'ansa ad U, e con il nome di arteria interventricolare (discendente) posteriore segue il solco interventricolare posteriore fino nei pressi della punta del cuore.

Nei casi di dominanza sinistra, la coronaria destra si esaurisce prima di raggiungere la crux cordis. Durante il suo decorso fornisce numerosi rami collaterali che sono:

- arteria infundibolare, che si distribuisce alla faccia sternocostale del ventricolo destro e in particolare al cono polmonare;

- rami atriali, sono due o tre piccoli vasi che si distribuiscono alla parete dell'atrio destro. Il primo di essi viene definito arteria nodale, in quanto si dirige indietro nel solco tra auricola destra e aorta, si ramifica alla base della vena cava superiore, circondandola con un'ansa arteriosa per irrorare la regione in cui è situato il nodo senoatriale;
- rami ventricolari: sono vasi molto brevi a cui compete la vascolarizzazione della faccia sternocostale del ventricolo destro. Uno di questi è maggiormente sviluppato e prende il nome di arteria del margine acuto, che decorre appunto lungo il margine acuto del cuore fino alla punta;
- rami atriali e ventricolari: portano nutrimento ad una limitata porzione della faccia diaframmatica dell'atrio e del ventricolo destro. Essi nascono dal decorso posteriore della coronaria destra;
- arteria del nodo atrioventricolare: è presente in caso di dominanza destra, nasce dall'ansa formata dalla coronaria destra in corrispondenza della *crux cordis*, approfondandosi nel trigono fibroso destro, per raggiungere l'area nodale;
- arteria interventricolare posteriore: è la continuazione della coronaria destra nel solco interventricolare, in caso di dominanza destra. Presenta numerose variabili individuali e fornisce rami per la perfusione di alcune porzioni dei ventricoli destro e sinistro e rami settali, che si dirigono verso il terzo posteriore del setto interventricolare, anastomizzandosi spesso con gli analoghi vasi provenienti dalla discendente anteriore.

Con segmento prossimale della coronaria destra si intende il tratto di arteria che inizia dall'origine ostiale fino al punto intermedio tra la stessa origine e il margine acuto del cuore (2).

1.1.2 Arteria coronaria sinistra

La coronaria sinistra origina dal seno coronarico sinistro e si dirige obliquamente in basso e a sinistra. È lunga solo 1 cm, in quanto, appena raggiunto il solco coronario, si divide nei due rami terminali che hanno stesso calibro:

- arteria interventricolare (discendente) anteriore: prosegue il decorso dell'arteria coronaria sinistra, impegnandosi nel solco interventricolare anteriore fino all'incisura cardiaca del margine acuto, che oltrepassa procurando brevi rami alla superficie diaframmatica della punta del cuore. Durante il suo decorso fornisce dei rami collaterali (arterie diagonali) che sono adibiti alla vascolarizzazione di gran parte del ventricolo sinistro. Emergono inoltre, anche dei rami settali (o perforanti) che si approfondano nei due terzi anteriori del setto interventricolare, anastomizzandosi con i corrispettivi vasi dell'arteria discendente posteriore. Il primo ramo perforante ha il calibro maggiore e si distribuisce alla regione del nodo atrioventricolare;
- arteria circonflessa: alla sua origine forma un angolo di quasi 90° con la coronaria sinistra e decorre nel solco coronario, interrompendosi in prossimità della *crux cordis*. Nei casi di dominanza sinistra, arrivata in questo punto, anziché esaurirsi, dà origine all'arteria discendente posteriore. L'arteria circonflessa emette numerosi rami collaterali, sia atriali che ventricolari; in particolare tra questi ultimi il più voluminoso è l'arteria del margine ottuso, che decorre lungo il margine sinistro del cuore sino all'apice (2).

Nel 30% dei casi circa è presente un terzo ramo (arteria intermedia) che nasce dalla biforcazione dell'arteria coronaria sinistra e va ad irrorare la faccia sternocostale del ventricolo sinistro (2).

1.2 ANOMALIE DELLE ARTERIE CORONARIE (CAA)

1.2.1 Definizione e classificazione

Le anomalie delle arterie coronarie sono la conseguenza di una crescita anomala dal plesso vascolare subepiardiaceo, inizialmente preformato nella radice aortica durante il periodo embrionale (4).

In questa patologia è compreso un vasto gruppo di patologie congenite, differenziate da un punto di vista anatomico, conseguenze fisiologiche e presentazione clinica (5).

Non esiste un consensus universale per la classificazione di queste anomalie, ma sono, a grandi linee, divise per origine, decorso, territori irrorati e calibro (ad esempio, stenosi o aneurisma) (4).

Sono considerate anomalie delle coronarie tutte le variazioni che differiscono dalle normali caratteristiche anatomiche (6). A seguire, quindi, una tabella che descrive, in termini quantitativi e qualitativi, quali sono i criteri da rispettare per considerare un'arteria conoraria, normale (*Tabella 1*).

TABLE 1. Normal Features of the Coronary Anatomy in Humans

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

LAD indicates left anterior descending artery; Cx, circumflex artery; RCA, right coronary artery; RV, right ventricular; OM, obtuse marginal artery; and LV, left ventricular.

Tabella 1: Angelini. Circulation. 2007; 115(10):1296-1305.

Partendo dalla normale anatomia delle arterie coronarie, negli anni, si è cercato di classificare nella maniera più completa possibile tutte le anomalie congenite che potessero presentarsi. A tal proposito, una recente pubblicazione ha proposto una classificazione, modificando quella meno recente di Angelini, che comprenda 3 grandi macrocategorie:

- Anomalie di origine delle coronarie
- Anomalie dell'anatomia intrinseca delle coronarie
- Anomalie dell'interazione miocardio/coronarie

La classificazione è riportata nella seguente tabella:

Anomalies of CA connection
to the pulmonary artery (PA)/pulmonary circulation:
LCA to posterior facing sinus (ALCAPA)
LCX to posterior facing sinus
LAD to posterior facing sinus
RCA to anterior right facing sinus
Ectopic connection (outside facing sinuses) of any CA to PA left sinus, trunk, or branch
RV
to the aorta/systemic circulation:
Absent left main trunk (split LCA)
Anomalous CA ostium location within or near proper aortic sinus of Valsalva:
High tubular aorta
Low aorta
Commissural (with acute angle)
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
Single CA
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)
Anomalies of intrinsic CA anatomy
CA ostial stenosis or atresia
CA ostial dimple
CA ectasia or aneurysm
Absent CA
CA hypoplasia
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)
Anomalous myocardial/CA interaction
Intramural course ('myocardial bridge')
Subendocardial course
Fistulae from RCA, LCA, or infundibular artery to: RV, RA, coronary sinus, superior vena cava, PA, PV, LA, LV, multiple
Inadequate arteriolar/capillary ramifications

Tabella 2: classificazione CAA (7)

1.2.2 Epidemiologia

Per stabilire la prevalenza delle anomalie delle coronarie nella popolazione, nella maniera più precisa possibile, nello studio proposto da Cheitlin e MacGregor del 2009, sono stati utilizzati 3 diversi *databases*: cateterizzazione, ecocardiografia, autopsia.

La motivazione è che, ognuno di questi, presenta dei *bias*.

- *Database* delle cateterizzazioni: comprende cateterizzazioni effettuate in pazienti adulti, tutti con sospetto di una patologia cardiaca, per cui non sono considerati, come popolazione generale, bambini, adolescenti e gli asintomatici, compresi quelli che sono morti improvvisamente, per cui non è stata conosciuta la causa effettiva di SCD. In aggiunta, nei bambini rappresentati, che hanno effettuato la cateterizzazione per una valutazione di patologie cardiache congenite, non è stata ricercata, ad esempio, una eventuale anomalia di origine. La banca dati di cateterizzazioni più grande è quella di Yamanaka & Hobbs (8), in cui sono state descritte 1.686 anomalie coronarie su 126.595 test effettuati negli adulti, con una prevalenza di 1.3%. Anomalie dell'origine e decorso comprende 87% dei casi e le fistole arteriose il 13% (9).
- *Database* delle ecocardiografie: conferisce particolare attenzione all'identificazione dell'ostio coronarico e del decorso prossimale, specialmente in pazienti pediatrici. Uno degli studi è stato quello di Lytrivi et al (10). In un arco di tempo di 13 anni, nel quale hanno identificato origine e decorso di entrambe le coronarie, su 14.546 ecocardiografie 166 pazienti presentavano 168 anomalie coronariche clinicamente silenti. Di questi, 111 erano anomalie di origine aortica, di questi 53 pazienti con "high take off" della RCA al di sopra della giunzione sinotubulare, 24 con AORCA, 6 con AOLCA e 9 con una arteria coronaria singola, il resto con altre anomalie coronariche. Il decorso prossimale era interarterioso in 4 dei 6 AOLCA e in 23 dei 24 AORCA. Considerando la popolazione generale,

0.16% aveva una AORCA, 0.04% una AOLCA e 0.05% una arteria coronaria singola (9).

- *Database* delle autopsie: Alexander & Griffith hanno riscontrato 54 anomalie coronariche su 18.590 autopsie effettuate (0.3%) (11). Il problema risiede nel fatto che non tutte le persone che muoiono sono sottoposte ad autopsia ed, in aggiunta, nelle autopsie di *routine* è probabile che una diagnosi di ACAOS non venga riconosciuta. Nello studio sopracitato, si assume che nella popolazione generale ci sia una prevalenza di AOLCA e AORCA, insieme, dello 0.12% (8), per cui con, approssimativamente, 4 milioni di nati vivi in USA annualmente (12), ci saranno 4.800 bambini nati con questa patologia ogni anno.

Oggetto di studio di questo elaborato è, nello specifico, l'anomalia di origine e decorso delle coronarie con origine aortica (AAOCA) che hanno una prevalenza stimata nella popolazione generale compresa tra 0.01% e 2% (13).

Più in particolare sono state trattate le anomalie di origine delle coronarie dal seno opposto di Valsalva, che invece hanno una prevalenza compresa tra 0.1%-0.3%, con AORCA da sei a dieci volte più frequente rispetto ad AOLCA (14).

1.3 ANOMALIE DI ORIGINE DELLE CORONARIE DAL SENO OPPOSTO DI VALSALVA (ACAOS)

1.3.1 Definizione, classificazione ed eziologia

Per un'arteria coronaria che origina dal seno di Valsalva opposto, il decorso (e quindi la sua distribuzione distale, che conferisce anche il nome all'arteria) e la funzione rimangono invariati e solo origine e decorso prossimale risultano anomali (3).

La figura sottostante descrive precisamente la posizione degli osti coronarici rispetto al Seno di Valsalva, alla commissure e alla giunzione sinotubulare.

Basandoci su questo sistema di nomenclatura, ad esempio, la RCA dovrebbe originare dalla posizione “1b-I” e la LCA dalla “2b-I”.

Normalmente una arteria coronaria origina al di sotto della giunzione sinotubulare (Livello I o II, Figura 2) e, se l’origine del vaso è \geq Livello III, è considerata “*high origin*”. Nel caso in cui, invece, l’origine sia al di sopra della giunzione sinotubulare, al Livello IV, è descritta come originante dalla aorta ascendente (15). La maggioranza delle varianti di AAOCA si presenta come “*High origin*” e dalla parte opposta della commissura intercoronaria (i.e. 2a-III-IV per ARCA e 1c-III-IV per ALCA)(16).

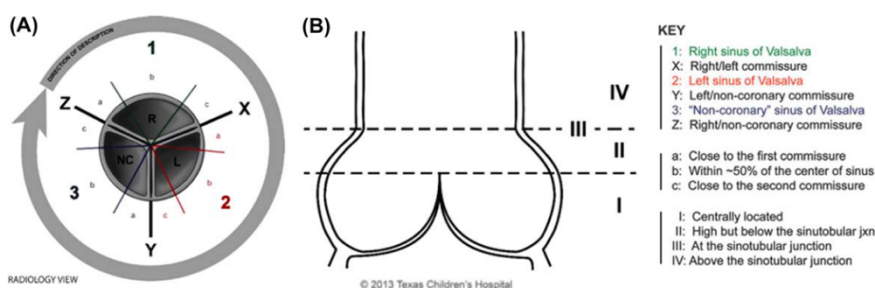


FIGURE 1 Standardized nomenclature map used to describe the origin of the coronary arteries by CT, echocardiography or surgical findings (Reprinted with permission from the 2013 ©Texas Children's Hospital).¹

Figura 2: Descrizione dell'origine delle coronarie tramite CT, ecocardiografia o reperti chirurgici

Più in generale le varianti anatomiche della AAOCA sono classificate in base all’origine ed al decorso, specificando anche la morfologia e la relazione spaziale degli osti.

ORIGINE

- Anomalie della LCA:
 - Seno di Valsalva destro
 - Seno di Valsalva “non coronarico”
 - “*High origin*” dalla parete aortica laterale sinistra
 - “*High origin*” al di sopra della commissura
 - “*High origin*” dalla parete aortica laterale destra
- Anomalie della RCA:
 - Seno di Valsalva sinistro
 - “*High origin*” dalla parete aortica laterale sinistra

- “*High origin*” al di sopra della commissura
- “*High origin*” dalla parete aortica laterale destra
- CA singola:
 - Seno di valsalva destro
 - Seno di valsalva sinistro
 - “*High origin*” al di sopra della commissura
- Anomalie della CX:
 - Seno di Valsalva destro
 - Origine dalla RCA

MORFOLOGIA E RELAZIONE SPAZIALE DEGLI OSTI

La forma ed il calibro degli osti coronarici possono essere classificati come:

- Normale o rotondo: il diametro antero-posteriore e quello trasverso sono uguale.
- Ovale: il diametro trasverso è 50%-90% di quello antero-posteriore
- *Slit-like*: il diametro trasverso è < 50% di quello antero-posteriore.

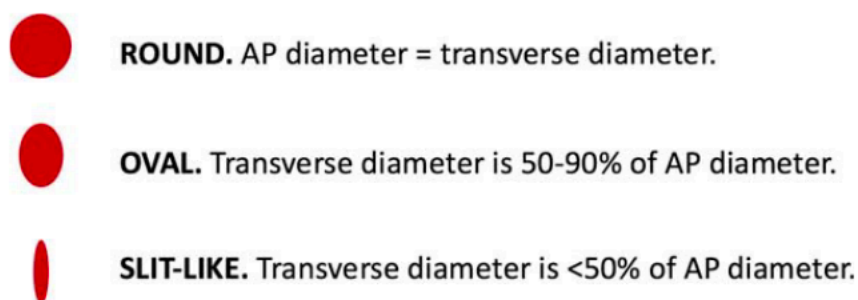


FIGURE 6 Schematic showing the classification of the shape of coronary ostium. (Reprinted with permission from the 2015 ©Texas Children’s Hospital)

L’ostio si definisce stenotico quando è di dimensioni ridotte rispetto al tratto distale della coronaria (15)(16).

La relazione spaziale tra due osti coronarici, in caso di AAOCA, è importante in quanto può determinare se entrambi i vasi coronarici rappresentano rami di una

singola coronaria o di due vasi completamente separati. La relazione ostiale può essere classificata dal grado 1 (arterie coronarie separate) al grado 4 (arteria coronarica singola con rami separati) (Figura 3) (16).

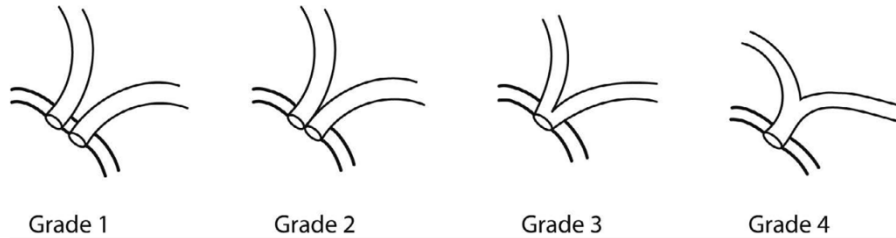


Figura 3: Relazione spaziale degli osti coronarici (15).

- Grado 1: due osti separati
- Grado 2: due osti separati ma adiacenti tra di loro
- Grado 3: ostio in comune, con la biforcazione che avviene all'interno della parete aortica
- Grado 4: ostio in comune, con la biforcazione al di fuori della parete aortica

DECORSO

Generalmente origine e decorso sono raggruppati, perché il decorso prossimale della coronaria può essere anomalo solo se la sua origine è anomala.

L'arteria coronaria, dopo l'origine dal seno di Valsalva controlaterale, avrà cinque decorsi differenti (Figura 5):

- Interarterioso (o preaortico): questa terminologia allude al fatto che il tratto prossimale di una anomala RCA o il tronco comune della coronaria sinistra (LMCA) o LAD attraversino, nel subepicardio, il tratto tra l'aorta e l'arteria polmonare. Tra le anomalie di decorso delle ACAOS, questa è tra le più frequenti. Inoltre, un tratto di variabile lunghezza, all'origine, potrebbe attraversare o meno la parete aortica, conferendo un rischio aggiuntivo;
- Subpolmonare (intrasettale o intraconale): tipicamente è caratterizzata da una singola arteria coronaria che origina dal seno destro (o da una anomala LCA che origina dal seno destro), con la LCA che si approfonda nel setto interventricolare al di sotto del livello della valvola polmonare (dietro alla porzione di efflusso del ventricolo destro), attraversando il cono (o infundibolo) polmonare. Il vaso anomalo riaffiora lateralmente alla arteria polmonare prima di biforcarsi nella discendente anteriore e nel ramo

circonflesso (16). Recentemente è stato riportato, quindi, come il sottotipo più comune di questo anomalo decorso sia caratterizzato da ALCA (17).

Il decorso intrasettale, recentemente oggetto di vari studi, è più spesso intramurale (intramiocardico) e si riconosce angiograficamente per via del suo restringimento in fase sistolica, come nel caso di un ponte muscolare. Questo decorso anomalo è, talvolta, chiamato erroneamente “sopracrestale”, poiché il vaso decorre dietro la cresta sopraventricolare del ventricolo destro, non la attraversa direttamente (3);

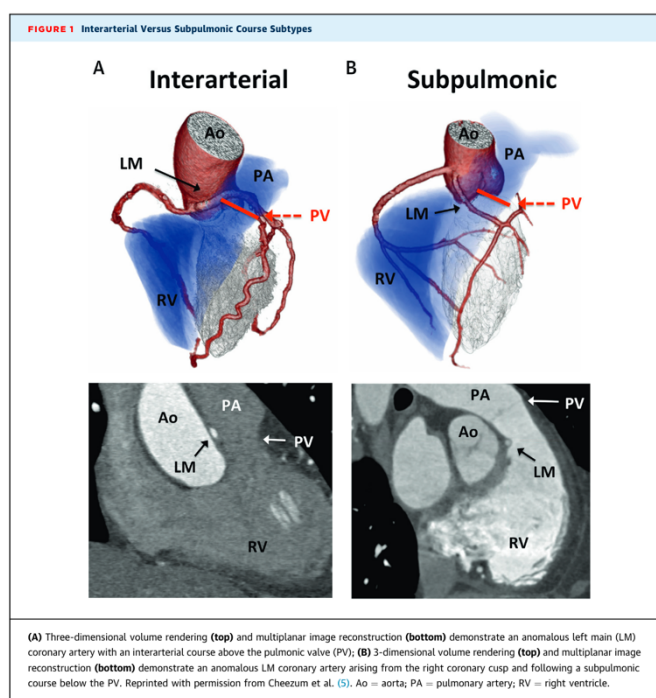


Figura 4: decorso interarterioso vs subpolmonare (13).

- **Retrocardiaco:** in questo caso la coronaria anomala passerà dietro le valvole A-V mitrale e tricuspide, a livello del solco interventricolare posteriore. Rappresenta una anomalia che spesso non viene riconosciuta;
- **Retroaortico:** la coronaria decorre posteriormente all'aorta. Costituisce il decorso più frequentemente associato a questo tipo di anomalia. Nello specifico, più spesso, coinvolge l'origine della CX dal seno destro di Valsalva. Presenta una incidenza nella popolazione generale di 0.1-0.9%, inclusi i casi nei quali la CX ha un'origine separata, adiacente all'ostio della RCA e quelli in cui presentano origine comune. Variante definita benigna, perché nella maggior parte dei casi non ha conseguenze cliniche. Questo

tipo di decorso, comunque, può caratterizzare anche la RCA e la LCA; considerando tutte le variabili in generale questa anomalia è presente in circa il 0.26% della popolazione (5)(3);

- Prepolmonare (o precardiaco): il tratto prossimale della arteria coronaria passa davanti alla valvola polmonare. Particolarmente frequente in pazienti con tetralogia di Fallot, nei quali LAD origina ectopicamente dal seno coronarico destro, decorrendo davanti all'ipoplastico, stenotico infundibolo polmonare.

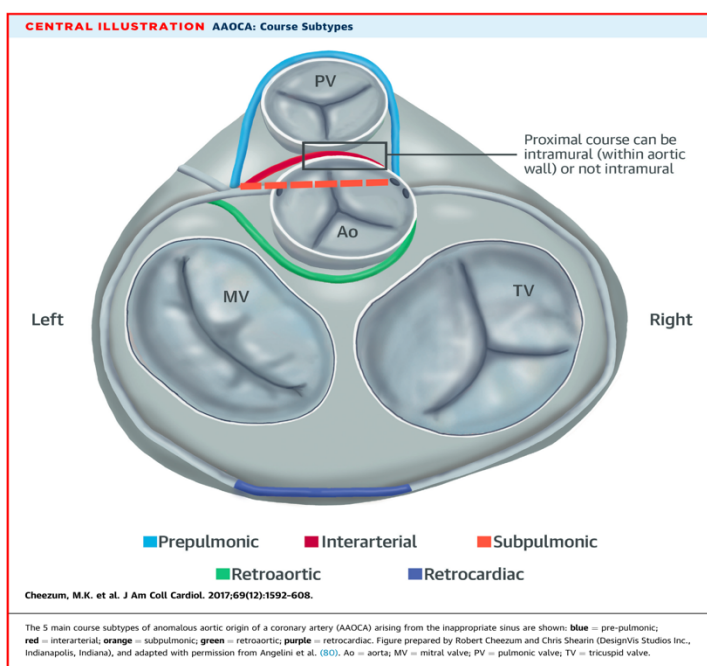


Figura 5: decorso prossimale anomalo (13)

Importante considerare come prepolmonare, retroaortico, retrocardiaco e subpolmonare siano considerati decorsi benigni, poiché non vi è alcuna base fisiopatologica per l'ischemia miocardica, tranne in presenza di aterosclerosi concomitante (18)(5).

I pazienti che hanno scoperto di avere un AAOCA senza un decorso interarterioso devono essere rassicurati sulla natura benigna di questa condizione e non è richiesto alcun trattamento o *follow-up* specifico.

Allo stesso modo, l'origine anomala della circonflessa dal seno di Valsalva destro, invece, che è il secondo più comune tipo di anomalia coronarica, è generalmente anch'essa considerata benigna in quanto presenta, per l'appunto, nella maggioranza

dei casi, un decorso retroaortico. Nonostante questo, sotto sforzo si potrebbe originare una stenosi del lume coronarico provocata dalla compressione della radice aortica dilatata. Sono stati infatti descritti eventi cardiovascolari di tipo ischemico e meno comunemente di morte improvvisa associata ad aritmie fatali (19)(20)(21).

Il decorso della coronaria anomala, che costituisce segnale d'allarme e che deve essere ulteriormente soggetto d'indagine, è quello interarterioso.

AAOCA con un decorso interarterioso, in particolare l'arteria coronaria sinistra derivante dal seno destro (AOLCA), è l'anomalia coronarica più frequentemente riscontrata nei giovani atleti e reclute militari che hanno subito SCD (22)(18)(23). D'altra parte, AORCA è una condizione più frequentemente riscontrata nella pratica clinica. Infatti, nonostante le evidenze suggeriscano che AORCA sia, approssimativamente, 6 volte più frequente della AOLCA (la prima è presente nella popolazione generale tra lo 0.06%-0.9%, la seconda 0.025%-0.15%), quest'ultima si rende responsabile dell' 85% dei casi di SCD legati ad AAOCA(24). Più in generale, la mortalità per AOLCA si conferma sullo 0.35% e risulta invece dello 0.02% per AORCA (25). Questa proporzione non riflette comunque il rischio assoluto di SDC nei viventi con ACAOS, che rimane comunque molto basso.

Nello studio di Barth e Roberts si riporta, ad esempio, che di 38 pazienti, sottoposti ad autopsia e portatori di origine anomala della coronaria sinistra dal seno aortico destro con decorso interarterioso, 29 sono deceduti nelle prime due decadi di vita e 28 durante l'esercizio fisico (26). L'ACAOS della coronaria di sinistra è, infatti, considerata una variante a prognosi peggiore rispetto a quella di destra, probabilmente a causa del più ampio territorio di vascolarizzazione che risulta essere a rischio di ischemia. Entrambe le origini anomale hanno, comunque, un aumentato rischio di SDC (27). L'SDC potrebbe essere la prima manifestazione di questa condizione patologica, come dimostrano i numerosissimi studi autoptici che identificano tale anomalia solo posteriormente al decesso, in pazienti che mai in vita avevano manifestato una sintomatologia ad essa correlabile. Ed è proprio questa mancata osservazione clinica a condizionarne la diagnosi tempestiva e a creare quindi un enorme problema di patologia sotto diagnosticata, che in taluni e non infrequenti casi ha un'evoluzione sfavorevole per la mancata gestione clinica dell'anomalia.

AAOCA features	Lower risk	Higher risk
Ectopic vessel	RCA, LCx	LMCA, LAD
Course	Prepulmonic Retroaortic Retrocardiac Subpulmonic	Interarterial
Intramural component	Absent	Present
Intramural length	Short	Long
Take-off angle from the	Not acute ($\geq 45^\circ$)	Acute ($< 45^\circ$)
Ostium	Normal or oval	Slit-like
Degree of cross-sectional area stenosis (IVUS)	$\leq 45-55\%$ *Optimal threshold not clear	$>45-55\%$ *Optimal threshold not clear
FFR	≥ 0.80 *Optimal threshold not clear	<0.80 *Optimal threshold not clear

Tabella 3: Caratteristiche di *imaging* non invasive e invasive di AAOCA associate a un rischio sempre più elevato di eventi clinici. Abbreviazioni: AAOCA: origine aortica anomala di un'arteria coronaria; FFR: riserva di flusso frazionata; IVUS: ecografia intravascolare; LMCA, arteria coronaria principale sinistra; LAD, arteria discendente anteriore sinistra; LCX, arteria circonflessa sinistra; RCA, arteria coronaria destra (5)

1.3.2 Fisiopatologia

L'esatto meccanismo fisiopatologico delle ACAOS non è ancora stato completamente compreso. Nel tempo sono state descritte varie teorie sui possibili meccanismi alla base del fenomeno ischemico e delle varie conseguenze cliniche manifeste e non, correlabili alla presenza di ACAOS.

Risulta fondamentale la corretta descrizione delle differenti varianti anatomiche coronariche per definire la specifica prognosi e la strategia di trattamento.

Alla luce della individuazione della correlazione riscontrata tra le anomalie delle coronarie che originano dal seno opposto e la morte improvvisa.

È ormai accettato che, la deformazione anatomica patologica dell'ostio coronarico e della porzione prossimale dell'arteria coronaria, incluso *“take-off acute angle”* (28), l'orifizio coronarico *“slit-like”* (27) e il decorso aortico intramurale (29)(30), portino al restringimento della sezione trasversale della porzione prossimale del vaso e rappresentino una caratteristica ad alto rischio per una eventuale SCD (31)(32). Queste alterazioni anatomiche sono più diffuse nel fenotipo AAOCA interarteriale.

L'attenzione, quindi, si è focalizzata proprio sulle coronarie anomale che presentano il tipico decorso sfavorevole, ovvero quello interarterioso e, molto spesso, intramurale, che si definisce come un'intussuscezione intramurale nella parete della radice aortica del tratto prossimale dell'arteria ectopica.

Per capire il meccanismo fisiopatologico alla base della correlazione tra l'anomalia di origine e decorso della coronaria e le conseguenze talora fatali che si potrebbero verificare, è necessario partire dalla funzione principale delle coronarie, che è quella di garantire un adeguato flusso sanguigno al tessuto miocardico che perfonde.

I principali regolatori del flusso sanguigno coronarico sono:

1. la pressione intramurale;
2. la pressione aortica (coronarica), che ha una dipendenza elettiva dalla pressione media diastolica e dal tempo (poiché circa 85% del flusso sanguigno coronarico si verifica durante la diastole in condizioni basali);
3. il tasso metabolico miocardico;
4. i nervi parasimpatico e simpatico;
5. la funzione endoteliale (autocrina);
6. viscosità del sangue.

Nella circolazione coronarica, la resistenza vascolare è la somma della resistenza prossimale (subepiarteriale) e distale (arteriolare).

La resistenza prossimale è trascurabile per stenosi prossimali fino a 80-90%, ma diventa grave per stenosi superiori a 90%.

I vasodilatatori endogeni (in particolare il protossido di azoto) e i vasodilatatori farmacologici influenzeranno selettivamente la resistenza arteriolare distale in assenza di stenosi prossimale significativa (>90%).

Con stenosi maggiori di 90%, la riserva vasodilatatrice periferica viene persa.

In condizioni basali, il sistema coronarico è soggetto a uno stato di "basso flusso /alta resistenza".

Al contrario, esercizio fisico o vasodilatatori coronarici (adenosina o dipiridamolo) stress / test si traduce in uno stato "ad alto flusso / bassa resistenza", in cui una stenosi coronarica prossimale diventa più evidente (3).

Nello specifico caso del decorso interarterioso, si pensava che ad essere coinvolto nell'evoluzione ischemica fosse un meccanismo "a forbice" che comprometteva proprio l'arteria coronarica avente tale tragitto. Infatti, si configurava come la compressione di aorta e arteria polmonare, specialmente durante lo sforzo fisico, nei confronti della coronaria anomala, causandone un restringimento. Seguiva la conseguente ischemia nel territorio miocardico da essa irrorato.

Questo meccanismo risulta, però, improbabile in quanto in corrispondenza del punto più vicino al sito aorto-polmonare, l'arteria anomala in gran parte dei casi si trova all'interno della parete aortica (30).

In aggiunta, studi di AAOCA, usando gli ultrasuoni intravascolari (IVUS), hanno dimostrato che il restringimento del segmento prossimale della coronaria anomala avviene anche quando l'arteria polmonare viene spiazzata dalla sua posizione durante il ciclo cardiaco. Inoltre, è improbabile che l'arteria polmonare comprima la coronaria, data la maggior pressione presente all'interno di quest'ultima (24).

Grazie a questi studi sono stati identificati possibili meccanismi alla base della stenosi coronarica, in presenza del decorso interarterioso:

1. Ipoplasia coronarica: si è visto come il tratto prossimale intramurale della coronaria anomala abbia una circonferenza minore del tratto extramurale più distale dello stesso vaso (30) (33).
2. Compressione laterale: la sezione trasversale del segmento intramurale non è circolare ma ovale; questo comporta un'area più piccola rispetto a quella che si avrebbe da una forma circolare con la stessa circonferenza. Il diametro già ristretto viene ulteriormente compresso durante ogni sistole. Questo parametro peggiora se associato a variazioni nella gittata sistolica o ad aumenti della frequenza cardiaca (30). A tal proposito, sono state identificate in soggetti sintomatici anche stenosi critiche che possono causare morte improvvisa (34).

3. Lunghezza del segmento stenotico: in ogni stenosi coronarica la lunghezza dello stesso segmento è un indice di severità. Nelle ACAOS la lunghezza della stenosi varia da 5 a 15 mm.
4. Angolo con cui origina la coronaria rispetto alla parete aortica. Rientra anche questo nel meccanismo ischemico. Se l'arteria, infatti, dovesse avere un angolo acuto rispetto all'aorta, sarebbe maggiore il rischio di compressione nei confronti del lume vasale.

Si può, quindi, affermare che non sia il decorso interarterioso, di per sé, ad essere il problema principale.

Esso, infatti, espone il paziente a maggior rischio cardiovascolare, soprattutto quando associato altre caratteristiche anatomiche ad alto rischio, come l'ostio "*slit-like*", l'origine ad angolo acuto, il restringimento prossimale (noto anche come ipoplasia) con forma ellittica del vaso e decorso intramurale (cioè, decorre all'interno della tunica media della parete aortica) ed un aumento della vulnerabilità della coronaria agli spasmi.

Quest'ultimo, in realtà, è raramente osservato nella pratica clinica, e, soprattutto in ACAOS con decorso intramurale, lo spasmo coronarico appare non plausibile, a causa dell'incorporazione dell'ACAOS all'interno della tunica media dell'aorta, uno strato di tessuto elastico senza cellule muscolari lisce funzionali (35).

Inoltre, il test provocatorio per lo spasmo coronarico con ergonovina non provoca spasticità del segmento ectopico, suggerendo che lo spasmo non contribuisca allo sviluppo di ischemia.

La mancata dimostrazione di quest meccanismo in vivo può essere dovuta alla natura dinamica del fenomeno, che può essere persa dall'*imaging* (4).

L'ostio *slit-like* è la caratteristica che meglio corrisponde al concetto di stenosi coronarica rilevante noto da CAD (4) poiché l'ostio coronarico deformato con una ridotta area intersezionale agisce come una stenosi ostiale.

Un'origine ad angolo acuto (inferiore a 45°), definito come un decorso assiale del segmento prossimale tangenziale alla circonferenza del grande vaso, era precedentemente associato a sintomi.

Inoltre, l'attorcigliamento ("*kinking*") dell'arteria coronaria anomala durante l'esercizio fisico, cioè la diminuzione dell'angolo di *take-off* acuto e di conseguenza

l'aumento del restringimento dell'ostio, è stato proposto come ulteriore meccanismo che induce l'ischemia.

Infine, il decorso intramurale è probabilmente la caratteristica più minacciosa in termini di rilevanza emodinamica.

Come dimostrato da diversi studi, la lunghezza del segmento intramurale è associata ad un aumentato rischio di ischemia. Inoltre, una forma ellittica del vaso prossimale (definita come rapporto altezza/larghezza $>1,3$) (36) è frequente all'interno del segmento intramurale e la deformazione (detta anche compressione laterale, dipendente dalla fase cardiaca, cioè più pronunciata durante la sistole rispetto alla diastole) (54), si è dimostrata aumentata durante l'attività fisica, con maggiore stress della parete dei vasi.

Tenendo conto della legge di LaPlace [stress della parete = (pressione trasmurale * raggio)/(2 * spessore della parete)], lo stress della parete aumentato colpisce in particolare il segmento intramurale, dove vi è una sostanziale diminuzione dello spessore della parete aortica.

Quest'ultimo fenomeno è ulteriormente esacerbato dall'aumento del diametro dell'arteria durante l'esercizio fisico, producendo così una compressione laterale sufficiente a causare una eventuale ischemia miocardica, in ultima istanza, anche durante la diastole. Questa caratteristica anatomica è rilevante non solo a causa della ridotta area della sezione trasversale rispetto a una forma rotonda del vaso, ma anche a causa della maggiore resistenza, come mostrato dalla meccanica sottostante, cioè la legge di Hagen-Poiseuille (*Figura 7*).

La figura sottostante è un modello teorico dell'effetto della deformazione dei vasi, con la limitazione che la deformazione raramente si tradurrà in una forma ellittica perfetta. Tuttavia, dimostra la crescente resistenza lungo il segmento anomalo durante la deformazione progressiva (che sarebbe ancora più elevata con deformazione irregolare e flusso turbolento consecutivo) e la necessità di vasodilatazione coronarica compensatoria per la conservazione di un'adeguata perfusione a scapito della diminuzione della riserva di flusso coronarico (4).

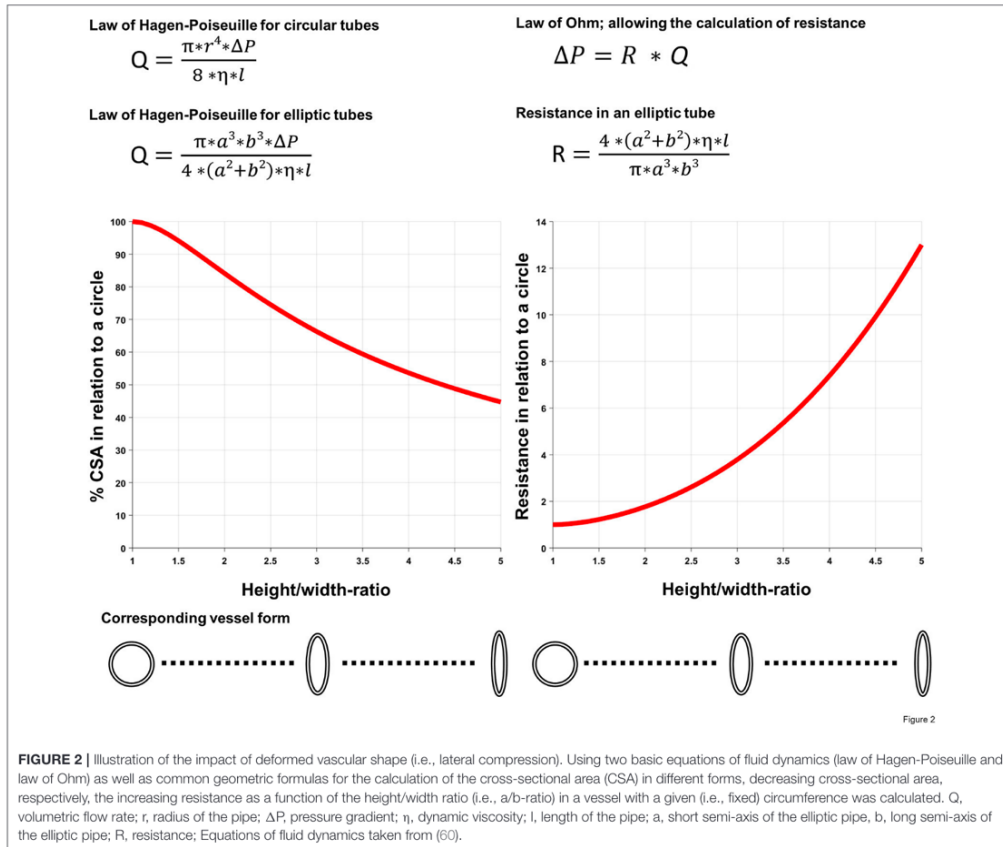


Figura 7: dimostra l'area decrescente della sezione trasversale e la resistenza crescente, rispettivamente, in funzione del rapporto altezza/larghezza in un vaso con una determinata circonferenza.

TWO-TIER CONCEPT

Combinando le caratteristiche sopra descritte, è stato formulato il “two tier concept” per i meccanismi patologici dell'ischemia in ACAOS. In questa teoria, l'insorgenza di ischemia si basa sulla presenza di una componente sia statica (caratteristiche anatomiche ad alto rischio, quali ostio *slit-like* e ipoplasia coronarica) che dinamica (origine ad angolo acuto, decorso intramurale con la forma ellittica del vaso). Infatti, in studi precedenti, nessuna delle caratteristiche anatomiche prese separatamente era correlata all'ischemia, indicando una complessa interazione tra le diverse componenti. Inoltre, è bene specificare che la rilevanza emodinamica dipende direttamente dal territorio di irrorazione a valle della stenosi. Pertanto, fornisce una spiegazione per la prognosi divergente di AOLCA e AORCA (23).

- Componente fissa: la riduzione dell'area della sezione trasversale, creata dall'ostio di tipo *slit-like* e dall'ipoplasia coronarica, causa diminuzioni di flusso, che possono essere valutate mediante angiografia coronarica o imaging intravascolare (IVUS) e/o tramite il gradiente di pressione in prossimità del segmento stenotico. La riserva di flusso coronarico con iperemia indotta da vasodilatazione farmacologica (ad esempio adenosina) viene utilizzata per valutare la rilevanza emodinamica dell'ACAOS.

È interessante notare come in diversi studi sia stata documentata una scarsa correlazione con i sintomi, in presenza delle sole caratteristiche sopracitate. Infatti, questi studi hanno valutato la sola componente fissa e, quindi, non hanno trovato una FFR emodinamicamente rilevante (secondo la soglia utilizzata per le lesioni aterosclerotiche di 0,80). Questi risultati possono essere spiegati dal fatto che la componente dinamica non può essere sufficientemente riprodotta utilizzando lo stress farmacologico con vasodilatatori.

- Componente dinamica: le caratteristiche anatomiche come l'origine ad angolo acuto o la compressione laterale nel segmento intramurale acquisiscono rilevanza emodinamica durante l'esercizio. Con l'aumento della frequenza cardiaca, della pressione arteriosa sistolica e della contrattilità miocardica, si può osservare un'espansione sistolica e un maggiore stress di parete dell'aorta prossimale a causa dell'aumento della dP/dt e della gittata (4). Pertanto, la compressione laterale del segmento intramurale e la successiva resistenza al flusso aumentano in funzione della gittata cardiaca e della pressione sanguigna sistolica, influenzano la riserva di flusso coronarico durante le condizioni che richiedono un aumento della domanda di ossigeno da parte del miocardio. Questo fenomeno può causare un'ischemia miocardica che non può essere innescata da farmaci vasodilatatori. Pertanto, la valutazione della rilevanza emodinamica di ACAOS deve essere eseguita preferibilmente utilizzando l'esercizio fisico o la dobutamina, una beta2-simpatomimetico, che aumenti sia la frequenza cardiaca che la gittata.

In uno studio di Angelini et al. (37), l'ecografia intravascolare (IVUS) durante l'infusione di dobutamina ha dimostrato direttamente un aumento della compressione laterale.

Lee et al. (38) hanno condotto uno studio su 37 pazienti, in cui la FFR_{Dobutamina} è stata eseguita in caso di FFR_{Adenosina} negativa e mostrava discrepanze in tre pazienti, come prova della presenza contemporanea di una componente dinamica atta a provocare l'ischemia. Da notare, tuttavia, che in più studi, FFR_{Dobutamina} era di solito inferiore o uguale a FFR_{Adenosina}, rivelando la presenza incostante della componente dinamica come fenomeno di rischio.

Recentemente è stata dimostrata una rilevanza emodinamica della variante ACAOS con decorso intrasettale, che generalmente è considerata variante "benigna". Fino al 50% di queste anomalie ha mostrato ipoperfusione miocardica inducibile durante stress test non invasivi, per motivi non ancora conosciuti, che è stata successivamente confermata da FFR invasiva positiva (17). Pertanto, sarà necessaria una ripetuta valutazione emodinamica approfondita con test non invasivi e invasivi aggiornati per comprendere la reale sotto classificazione, in termini di rischio ischemico, di ACAOS.

1.3.3 Clinica

La presentazione clinica delle AAOCA è molto variabile.

Circa la metà dei pazienti è del tutto asintomatica, mentre l'altra metà potrà avere sintomi da manifestazione di ischemia miocardica, come dolore toracico, che si risolve a riposo, fino alla morte cardiaca improvvisa. Motivo per il quale, risulta evidente, come l'assenza di sintomi non possa essere un fattore discriminatorio della possibilità o meno di esiti infausti.

Infatti, in uno studio di Basso et al. (18), è stato riportato che solo il 37% (10 casi su 27) di atleti con SCD causata da AAOCA lamentavano dolore toracico, vertigini o palpitazioni (18).

Tra i sintomi più comuni, quindi, ci sono:

- Dispnea;
- Cardiopalmo;
- Dolore toracico simil angina pectoris, sotto sforzo o a riposo;

- Vertigini;
- Sincope;
- Intolleranza allo sforzo fisico

Le manifestazioni cliniche sopradescritte sono altamente aspecifiche, soprattutto nella popolazione giovanile.

Quindi, moderate limitazioni fisiche possono rientrare nella normalità e questo può spiegare perché la SCD sia, non di rado, la prima manifestazione clinica della patologia.

In un *dataset* prospettico, di Molossi et al. (39), con 163 pazienti con AAOCA (15% ALCA e 71% ARCA), solo nel 21% dei casi erano presenti sintomi da sforzo, mentre in un altro 20% c'erano sintomi non da sforzo.

Da sottolineare, come la presenza di sincope da sforzo sia un alto predittore del rischio di patologia (OR 15.8, 95% CI 1.3-185.4) (39).

In un altro registro di 198 pazienti del *Congenital Heart Surgeons Society*, la più comune presentazione clinica era il dolore toracico (24% dei pazienti), seguito dal dolore toracico a riposo (15%) (40).

Con il beneficio dei dati ottenuti in modo prospettico, si afferma che l'AAOCA manca di una sintomatologia coerente ed è più spesso identificato casualmente, in assenza di strategie di *screening* efficaci (16)(41)(42).

Nonostante il rischio di SCD sia stato riscontrato principalmente per pazienti giovani con età < 30 anni e decorso interarterioso, sono stati identificati, nell'ultimo decennio, molti casi di soggetti adulti portatori di ACAOS con sintomi (13), ai quali è stata fatta diagnosi incidentale per indagini proposte per l'esclusione di CAD.

Secondo Grani et al. (43), assumendo che rimane sconosciuto il rischio per i nuovi diagnosticati adulti di incorrere in eventi cardiaci avversi, non è stata riscontrata differenza in termini di incidenza di CAD ostruttive e non, tra i pazienti con ACAOS e quelli in assenza di ACAOS. Infatti, al progredire dell'età il rischio di CAD aumenta nella popolazione generale, indipendentemente dalla presenza o meno di anomalie coronariche.

In conclusione, l'*outcome* nei pazienti di media età risulta favorevole e non statisticamente differente rispetto ai pazienti che non hanno anomalie coronariche, nonostante siano state identificate le caratteristiche ritenute ad alto rischio.

Ne consegue, naturalmente, l'evidenza che ci sia qualche determinante, non ancora evidentemente identificato, che manca in questi soggetti e che è invece presente in tutti gli altri pazienti che manifestano evidenze ischemiche severe (44).

1.3.4 Morte cardiaca improvvisa (SCD)

Ogni anno in Europa e negli USA muoiono circa 350.000 persone improvvisamente ed inaspettatamente.

La causa principale di queste morti è la morte per alterazioni cardiache (*sudden cardiac death*).

Circa il 75% delle SCD sono legate ad eziologia cardiovascolare e generalmente avvengono durante o dopo un esercizio, tipicamente, dinamico, poiché, essendo coinvolta una importante massa muscolare, vi è un aumentato ritorno venoso e, conseguente, maggior volume telediastolico e, insieme alla stimolazione adrenergica del sistema simpatico, si ha un incremento della frequenza cardiaca, della pressione sanguigna, della gittata cardiaca e della contrattilità miocardica. Tutto ciò richiede un aumento della richiesta di ossigeno da parte del miocardio, garantita da un flusso aumentato da parte delle arterie coronarie.

In presenza di malattia coronarica, ad esempio ostruttiva, la SCD è correlata a un'ischemia miocardica improvvisa e marcata o a una cicatrice miocardica, con conseguente aritmia ventricolare maligna (9).

La popolazione più a rischio, in conclusione, è quella dei giovani atleti, che hanno un rischio stimato tra lo 0.5 - 1: 100.000 atleti/anno.

La *Resuscitation Outcomes Consortium* ha riportato, invece, una incidenza di 8 arresti cardiaci su 100.000 persone/anno con età inferiore ai 21 anni.

Maron et al. (45) hanno riportato 3 SCD in atleti della *high-school* del Minnesota, in un periodo di oltre 12 anni, durante competizioni sportive, con un rischio calcolato di 0.46/100.000 all'anno.

Corrado et al. (46) hanno riportato che l'incidenza di SCD negli atleti, in Veneto, fosse 2.8 volte superiore ai non atleti della stessa età.

L'anomalia congenita delle coronarie, soprattutto quella da origine dal seno di Valsalva opposto (24), è, indiscutibilmente, tra le cause più frequenti di morte per

SCD (19%), soprattutto nei giovani atleti; è seconda solo alla cardiomiopatia ipertrofica(36%) (16)(47).

Interessante notare come nel Nord Italia, grazie allo *screening* ecocardiografico in 2D, la causa più frequente di SCD sia la cardiomiopatia aritmogena del ventricolo destro (ARVD) (48).

Un numero sempre più elevato di anomalie è riscontrato accidentalmente in studi di *imaging* durante esami di *routine*, ad esempio per l' idoneità sportiva, o a causa di ragioni aspecifiche, come può essere l'auscultazione di un soffio cardiaco. A supporto di ciò, questo genere di malformazioni si presenta, nella maggior parte dei casi, in maniera del tutto asintomatica e capita, non di rado, che la SCD sia la prima manifestazione della patologia.

Risulta importante specificare che tra i sessi, quello più colpito sia il maschile, soprattutto di etnia nera, per cause ancora sconosciute.

Diversi meccanismi fisiopatologici sono stati postulati per spiegare come AAOCA possa portare a SCA o SCD.

La presenza di anomalie coronariche ostiali, la compressione di un segmento interarterioso tra i grandi vasi, la compressione di un segmento intramurale durante l'esercizio e l'ostruzione a lembo (*flap-like*) dell'ostio di un'arteria coronaria acutamente angolata, il tutto potrebbe portare ad ischemia miocardica e sviluppo di aritmia ventricolare (49). Tuttavia, non è del tutto chiaro cosa conduca ad un evento cardiaco improvviso, dato che questi pazienti spesso eseguivano livelli di esercizio simili, per molti anni precedenti, senza sintomi (16)(50).

A seguire una tabella pubblicata sull' *International Journal of Legal Medicine* (2021), che classifica tutte le possibili cause di SCD in tutte le età:

Coronary causes	Non coronary causes
<ul style="list-style-type: none"> • Arteriosclerosis • Coronary heart disease (CHD) • Myocardial infarction 	<ul style="list-style-type: none"> • Heart valve diseases • Cardiomyopathy • Hypertrophic • Dilatative

<ul style="list-style-type: none"> • Dissection of arteries • Embolism • Malformation of the coronary arteries • Muscular bridge • Coronary aneurysm • Arteritis (Fibromuscular dysplasia (FMD)) 	<ul style="list-style-type: none"> • Arrhythmogenic right ventricular • Non compaction • Alcoholic • Carditis • Viral • Bacterial • Others • Hypertonic heart disease • Vitium cordis • Anomalies of the cardiac conduction system • Genetically caused cardiac arrhythmias • Tumors • Other rare causes, e.g. myocardial involvement in amyloidosis
--	---

Tabella 4: Cause di SCD in tutte le età (50)

1.3.5 Diagnosi

Le anomalie di origine delle coronarie, come precedentemente illustrato, hanno un complesso meccanismo fisiopatologico, non del tutto compreso, che conduce ad ischemia ed eventuale SCD.

La modalità diagnostica migliore, non solo per rilevare una ACAOS, ma anche per descrivere tutte le caratteristiche ad alto rischio di questa rara patologia, ancora non è stata standardizzata (4). Quindi, mancano linee guida, universalmente condivise e basate su una chiara evidenza, che attestino un percorso diagnostico ottimale da seguire.

Negli anni sono stati fatti enormi passi avanti circa la diagnostica, in quanto precedentemente una anomalia di origine della coronaria veniva riscontrata solo all'esame autoptico, mentre oggi, abbiamo numerose scelte tra metodiche invasive e non invasive.

Nella maggioranza dei casi il riscontro delle citate anomalie avviene in maniera casuale, durante indagini di *screening* di *routine*, in pazienti apparentemente sani, senza nessun sintomo. Da un lato questo è dovuto, ad esempio, a giovani sportivi che ogni anno effettuano una valutazione cardiologica accurata per l'idoneità agonistica e, dall'altro, al largo utilizzo di metodiche non invasive e della coronarografia, atta a valutare fenomeni aterosclerotici in pazienti adulti. Situazione differente è quella di pazienti sintomatici che, in quanto tali, sono sottoposti ad ulteriori indagini di valutazione.

Attualmente, angio-TC e CMR sono le sole ad avere un'indicazione di classe I per definire le AAOCA. La scelta tra le due metodiche viene fatta sulla base di differenti aspetti che includono: l'esperienza, la disponibilità, l'adeguatezza e le limitazioni a cui entrambi i tipi di *imaging* sono soggetti.

In molti centri è preferita l'angio-TC, essa infatti presenta numerosi vantaggi: tempi rapidi di effettuazione, alta risoluzione spaziale, basso costo. Inoltre, si tratta di un esame con un'elevata accuratezza diagnostica nei confronti delle stenosi coronariche e una buona abilità nell'identificare le caratteristiche classificate ad alto rischio di queste anomalie, sebbene comunque esponga a radiazioni ionizzanti, anche se i nuovi scanner permettono una esposizione alle radiazioni molto bassa (2mSv). Al contrario la CMR non utilizza radiazioni o mezzi di contrasto iodati ma presenta una più bassa risoluzione spaziale, aumentati tempi di svolgimento e costi più elevati. Risulta comunque in grado di rilevare il *take-off* e caratterizzare il tipo di decorso coronarico in quasi tutti i pazienti; la maggioranza dei bambini (<7 anni) è sottoposta a sedazione durante tale indagine diagnostica (13).

I diversi esami strumentali dimostrano di avere una grande variabilità, sia in termini di accuratezza che di risoluzione e limitazione per l'impiego delle diverse metodiche.

1.3.5.1 Elettrocardiogramma

L'elettrocardiogramma standard a 12 derivazioni (ECG) è un importante strumento diagnostico e una parte fondamentale nel *workup* clinico routinario. Tuttavia, il suo potere diagnostico, nel caso delle ACAOS, è estremamente limitato (51).

Come mostrato in diversi studi, l'ECG a riposo, anche nei pazienti sintomatici, è completamente normale o non mostra alcun pattern tipico, ad esempio, ipertrofia ventricolare sinistra o destra, inversione dell'onda T o sottoslivellamento di ST in V5-V6, deviazione sinistra dell'asse cardiaco (52)(53).

Allo stesso modo l'ECG da sforzo non è in grado di rilevare l'ischemia indotta da ACAOS.

In uno studio è stata eseguito un ECG da sforzo solo in 23 dei 59 pazienti con AAOCA ed è risultato positivo in 5 casi (53). Non è ancora chiaro se l'ECG da sforzo sia effettivamente in grado di riprodurre sintomi o aritmie (4).

1.3.5.2 Ecocardiogramma

L'ecocardiografia può essere eseguita in maniera transtoracica (TTE) o transesofagea (TEE); la prima, è una comune metodica non invasiva, rapida, priva di radiazioni ed economica per valutare pazienti con sospetta o conosciuta patologia cardiaca. Nel campo delle AAOCA potrebbe risultare limitata nella diagnosi se l'operatore non avesse esperienza nell'identificare gli osti coronarici (13).

Tenendo conto della finestra acustica generale di buona qualità nei bambini, la TTE è una modalità diagnostica ottimale per una valutazione iniziale in una popolazione pediatrica, in cui l'esposizione alle radiazioni è un problema. Tuttavia, importanti limitazioni della TTE sono la diminuzione della affidabilità diagnostica negli adulti o nei pazienti con finestra acustica limitata e l'esperienza richiesta, con conseguente sostanziale variabilità operatore-dipendente (4).

Per l'identificazione delle caratteristiche anatomiche ad alto rischio, risulta, probabilmente, più sensibile un'ecocardiografia transesofagea (TEE) ad alta risoluzione. Nonostante ciò, la TEE non è utilizzata come indagine diagnostica di routine per AAOCA, essendo invasiva e considerando le potenzialità della TTE non invasiva nell'accuratezza diagnostica (13)(4).

VERSO UN APPROCCIO STANDARDIZZATO

Bianco e colleghi (56), in un lavoro pubblicato nel 2020, hanno proposto un approccio preciso per l'ecocardiografia, ovvero visualizzare le arterie coronarie da 4 specifiche finestre acustiche:

- Asse corto parasternale di sinistra (PSAX), rappresenta l'approccio tradizionale;
- Asse lungo parasternale di sinistra (PLAX);
- Apicale 4 camere;
- Apicale 5 camere.

Sono state utilizzate sia la modalità 2-D che il color-Doppler.

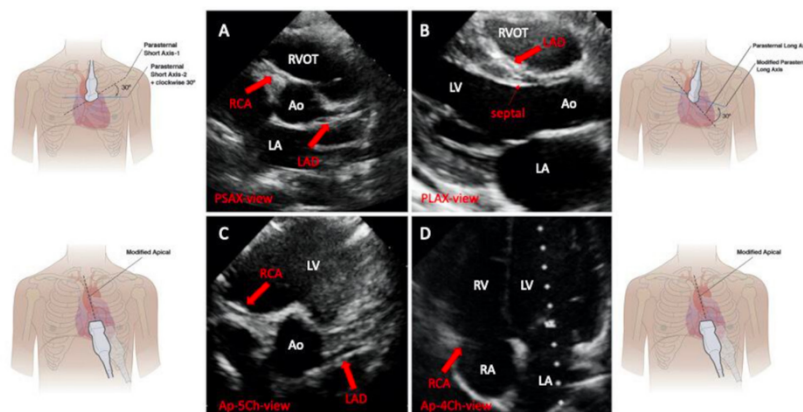


Figure 2 Two-dimensional echocardiographic 4-view approach for AAOCA detection: normal examination. Panel A: PSAX view. Panel B: PLAX view. Panel C: Ap-5Ch-view. Panel D: Ap-4Ch-view. AAOCA, anomalous aortic origin of coronary arteries; AO, aorta; Ap-4Ch-view apical four chambers view; Ap-5Ch-view, apical five chambers view; LA, left atrium; LAD, left anterior descending; LV, left ventricle; PLAX, parasternal long-axis view; PSAX, parasternal short-axis view; RA, right atrium; RCA, right coronary artery; RV, right ventricle; RVOT, right ventricular outflow tract. Modified from Lorber, R. *et al.* *JACC Cardiovascular Imaging* 2015;8:1239-49.

Figura 8: finestre acustiche per la valutazione delle AAOCA

Un segno distintivo di AAOCA è stato considerato l'assenza di una corretta visualizzazione dell'origine delle arterie coronarie dalla radice aortica (Figura 9, pannelli A e B) in PSAX. Inoltre, la loro origine e il decorso prossimale possono essere valutati in proiezione apicale a 5 camere, focalizzata sulla radice aortica (Figura 9, pannello E). Segno caratteristico e, considerato atipico, è il cosiddetto *ring-sign*; se presente, può essere visualizzato in proiezione PLAX (Figura 9, pannello D). Quando si sospetta un AAOCA sinistra o destra è importante considerarlo.

Un'arteria coronaria originata dal seno aortico controlaterale, lungo il suo decorso intramurale, attraversa la linea medio-anteriore dell'aorta per raggiungere il seno di Valsalva verso la sua origine prevista. Di conseguenza, la sua sezione trasversale dovrebbe essere visibile attraversando l'asse medio-lungo dell'aorta, in proiezione parasternale dell'asse lungo (54)(55).

Un ALCA con la LAD proveniente dal seno destro di Valsalva dovrebbe essere sospettato dalla presenza di LAD e RCA visualizzate contemporaneamente (*Figura 9*, pannello C).

Dalla proiezione apicale a 4 camere, se viene visualizzata un'arteria coronaria che attraversa il solco atrioventricolare sinistro (*Figura 9*, pannello F), invece di quello atrioventricolare destro (*Figura 8*, pannello D), in entrambi i casi si potrebbe sospettare un decorso aortico retro coronarico: arteria coronaria circonflessa o LAD dal seno coronarico destro (56).

Si comprende, quindi, l'importanza di una efficiente valutazione ecocardiografica, soprattutto in ambito pediatrico, come prima indagine cardiologica.

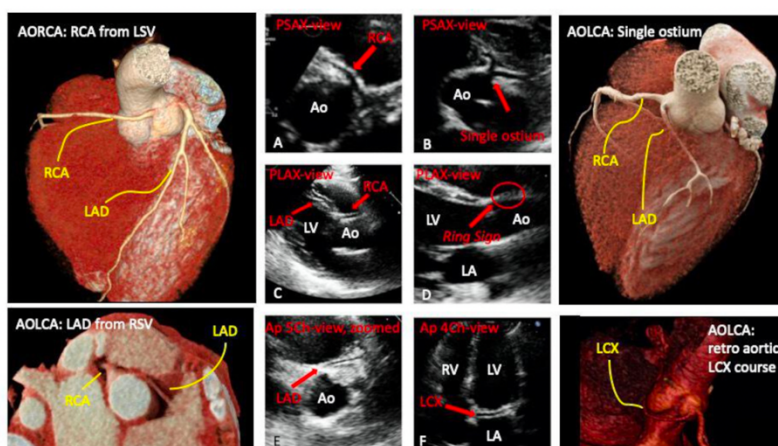


Figure 3 Two-dimensional echocardiographic 4-view approach for AAOCA detection: abnormal examinations and their anatomic correlates. AO, aorta; AOLCA, anomalous origin of the left coronary artery; AORCA, anomalous origin of the right coronary artery; Ap-4Ch-view, apical four chambers view; Ap-5Ch-view, apical five chambers view; LA, left atrium; LAD, left anterior descending; LCX, left circumflex artery; LV, left ventricle; PLAX, parasternal long-axis view; PSAX, parasternal short-axis view; RCA, right coronary artery; RV, right ventricle; RVOT, right ventricular outflow tract.

Figura 9: visualizzazione delle anomalie (54)

1.3.5.3 Angio-TC coronarica

Grazie al progresso tecnologico degli ultimi decenni, la Angio-TC coronarica ha acquisito sempre più interesse per la valutazione delle AAOCA, tanto da diventare l'esame di scelta per la visualizzazione anatomica. Nello specifico, si configura

come eccellente strumento per descrivere le anomalie di origine e decorso delle coronarie, con ottima definizione della morfologia degli osti (16)(43).

A supporto di quanto affermato, questa tecnica diagnostica presenta la migliore risoluzione spaziale tra le metodiche non-invasive ed è dotata di sistemi di visualizzazione 3D che consentono l'identificazione delle caratteristiche anatomiche a più alto rischio. Inoltre, negli adulti permette la valutazione di concomitante CAD aterosclerotica (4).

Questa metodica però ha delle limitazioni, in quanto prevede l'utilizzo del mezzo di contrasto che risulta essere nefrotossico; in aggiunta vi è l'esposizione ad un carico di radiazioni ionizzanti, di cui deve essere ben valutato il rapporto rischio/beneficio, in particolare nei confronti dei pazienti giovani che si devono sottoporre ad un programma di screening di prevenzione secondaria.

Un'ulteriore limitazione è la ridotta risoluzione spaziale (che nella pratica si attesta intorno a 0.5mm) rispetto all'IVUS, che però si configura come indagine invasiva.

Infine, a differenza della RMN, tale metodica non fornisce informazioni sulla funzionalità miocardica, la perfusione ed il flusso coronarico.

PROSPETTIVE FUTURE

Una nuova tecnica di indagine diagnostica potrebbe essere l'analisi fluidodinamica computerizzata, cioè l'implementazione della riserva di flusso frazionario alla CT (CT_{FFR}) in pazienti con ACAOS. Mentre i primi risultati sono promettenti, CT_{FFR} è stato utilizzato principalmente nella valutazione della CAD e il suo valore diagnostico in altre impostazioni rimane poco chiaro.

In che misura la "TC *perfusion*" (utilizzando dobutamina) può svolgere un ruolo nella valutazione dell'ACAOS deve essere determinato (4)(57).

Negli Usa, nel 2021, Parthasarathy et al. (58) hanno avviato uno studio su 8 pazienti con AAOCA, effettuando 10 indagini TC, perché 2 di questi 8 pazienti sono stati operati, con tecnica *unroofing*, ed hanno aggiunto anche le immagini post-operatorie. Lo scopo di questo lavoro è quello di utilizzare la stampa 3D, creando dei modelli paziente-specifici su cui effettuare dei test in vitro, cercando di ricreare fedelmente le anomalie anatomiche, specialmente quelle ad alto rischio, ed anche le proprietà materiali della parete aortica e coronaria.

Si tratta di esperimenti *flow-loop* (“flusso di circolo”) e, per eseguirli, sono necessari diversi passaggi, tra cui *imaging* avanzato, elaborazione delle immagini, segmentazione, composizione del materiale, stampa 3D, convalida inversa (RV) e integrazione in un circuito ad anello di flusso (*flow loop*).

Questo studio, quindi, affronta una sfida tecnologica critica di creazione e convalida di modelli di AAOCA stampati in 3D paziente-specifici che incorporino l'anatomia patologica e le proprietà della parete del vaso, e le includano in un modello biomeccanico scientificamente robusto, destinato ad essere utilizzato per studi di simulazione di flusso sanguigno per la stratificazione del rischio mediante calcolo della FFR e della pressione durante il riposo e l'esercizio.

In conclusione, questa tecnica facilita la valutazione del flusso emodinamico a valle e il perfezionamento dei criteri per la stratificazione del rischio, l'educazione del paziente e il processo decisionale terapeutico.

1.3.5.4 Risonanza Magnetica Cardiaca

La risonanza magnetica cardiaca fornisce immagini sia statiche che dinamiche su tutti i piani dello spazio e grazie all'impiego della sincronizzazione elettrocardiografica, è stato possibile bypassare le limitazioni provocate dai movimenti di contrazione cardiaca.

L'*imaging* a risonanza magnetica cardiaca (CMR) offre l'*imaging* 3D tomografico ad alta risoluzione spaziale (leggermente inferiore al CCTA) senza radiazioni, a scapito di tempi di scansione prolungati e costi più elevati (13). Permette la visualizzazione e la valutazione dell'origine e del decorso dell'ACAOS in relazione ai grandi vasi in dettaglio e senza l'uso di mezzi di contrasto, rendendo questa modalità particolarmente indicata nella popolazione pediatrica (59).

La CMR è in grado di acquisire ulteriori informazioni rilevanti relative alle strutture e alla funzione cardiaca (60), compresa la fibrosi miocardica come substrato per le tachiaritmie ventricolari (18).

Tuttavia, la CMR è limitata dalla sua difficoltà di valutare i segmenti distali delle arterie coronarie, nonché dalla CAD concomitante.

Per quanto riguarda i test di ischemia funzionale, la CMR consente di indagare la rilevanza emodinamica mediante stress farmacologico inotropo (cioè dobutamina) con una precisione superiore rispetto all'ecocardiografia da sforzo (61)(39).

Allo stesso modo è ritenuta essere una metodica superiore rispetto all'*imaging* nucleare sotto stress, per la valutazione della perfusione del miocardio.

Infine, c'è una buona correlazione tra un FFR anormale e le anomalie di perfusione riscontrate alla risonanza magnetica (l'FFR anormale riscontrato nei pazienti con ACAOS, migliora in seguito ad intervento chirurgico) (16).

Il mezzo di contrasto, nel caso di una CMR, può essere utilizzato per l'identificazione di eventuale fibrosi, necrosi ed edema nel caso di danno al cardiomiocita, questo ne costituisce una sua peculiarità rispetto alle altre indagini diagnostiche.

I complessi di gadolinio sono fondamentali per l'identificazione in fase tardiva di aree patologiche attraverso il fenomeno del Late Gadolinium Enhancement (LGE). Si configurano come agenti di contrasto extracellulare, che in quanto tali, non riescono a penetrare nei cardiomiociti di un miocardio normale, per cui non si ha il fenomeno dell'*enhancement*.

Nel momento in cui la membrana dei cardiomiociti è intaccata, come avviene nel caso di un infarto acuto, il gadolinio riesce a diffondere nello spazio intracellulare e questo porta ad intensificare il segnale.

Nell'infartuato cronico o in altre situazioni patologiche che comportano la presenza di cicatrice fibrotica, si ha ancor di più un aumento dell'intensità di segnale, essendo aumentato l'*enhancement* (62).

Indipendentemente dalla causa che ne ha determinato la formazione, si riesce quindi a identificare la presenza di necrosi e fibrosi, ma anche di edema e infiltrazione, per mezzo della distribuzione del mezzo di contrasto.

Si avranno quindi differenti pattern di LGE. Nel caso della fibrosi, il gadolinio si accumula in cagione dell'aumentato volume di distribuzione extracellulare e della riduzione del wash-out, per via della rarefazione capillare che si identifica nel tessuto fibroso (63). Esiste però un limite di risoluzione spaziale che consente la rilevazione solo di aree fibrotiche al di sopra di una certa estensione (64).

Si identificano differenti tipi di fibrosi:

- Fibrosi sostitutiva, diretta conseguenza del processo di riparazione secondario alla necrosi miocardica. Può essere identificata a livello locale o diffuso;

- Fibrosi reattiva interstiziale che precede la fibrosi sostitutiva; è una condizione reversibile farmacologicamente. Non è conseguenza della morte dei cardiomiociti ma di insulti di tipo meccanico, infettivo, tossico ed autoimmune.

La tecnica del LGE con la CMR permette di distinguere l'eziologia ischemica e non ischemica della fibrosi.

Il pattern di tipo ischemico interessa sempre l'endocardio con una possibile progressione di tipo transmurale, ovviamente corrispondente ai territori vascolarizzati dalle coronarie. *Patch* o strie fibrotiche a livello intramurale o epicardico sono invece riscontri tipici del *pattern* non ischemico, attribuibili a miocarditi oppure a una lunga storia di disfunzione ventricolare.

1.3.5.5 *Imaging* Cardiaco Nucleare

Comprende SPECT e PET, che sono le tecniche diagnostiche principali per la stratificazione del rischio e la valutazione della perfusione miocardica nell'ambito delle CAD. Entrambe hanno dimostrato avere anche un'ottima *performance* diagnostica nella valutazione dell'emodinamica delle ACAOS. In combinazione con la TC permettono la localizzazione del corrispondente territorio vasale, spesso alterato in questa condizione patologica (65).

Si è visto, però, che la limitata risoluzione spaziale può non evidenziare un'ischemia, soprattutto in presenza di ischemia subendocardica primaria (66).

1.3.5.6 Angiografia Coronarica Invasiva (ICA)

ICA è una metodica generalmente a basso rischio ed offre una ampia risoluzione sia spaziale che temporale. Si tratta di una tecnica che permette l'acquisizione di immagini dinamiche ed, attualmente, per la diagnosi delle AAOCA, rappresenta una classe IIa grazie all'avvento e al progresso delle TC e CMR (13)(67).

Benché sia utilizzata per lo più nella popolazione adulta, recentemente è stata messa in luce la sua fattibilità e sicurezza anche nella popolazione pediatrica con AAOCA. I limiti sono rappresentati dalla sua invasività, e quindi il suo impiego nello *screening* di una popolazione a basso rischio, risulta eccessivo, e dalla difficoltà nel

caratterizzare il tratto prossimale della coronaria anomala, compreso l'ostio e le anomalie ad alto rischio più in generale.

Tuttavia, in combinazione con procedure diagnostiche intravascolari, come ad esempio l'ecografia intravascolare (IVUS), l'ICA continua ad avere un significato clinico.

L'IVUS è il *gold standard* per la valutazione del segmento intramurale poiché consente la migliore valutazione spaziale e la dimostrazione della compressione laterale dinamica durante l'esercizio simulato (37)(68). Angelini et al. (37) hanno proposto un approccio per stratificare il rischio della più comune arteria coronaria destra anomala derivante dal seno opposto di Valsalva, in cui il grado di stenosi nel segmento intramurale è determinato dall'uso di IVUS durante tutto il ciclo cardiaco. Molossi et al. (16) hanno utilizzato il cateterismo cardiaco con IVUS e la misurazione FFR con adenosina e/o dobutamina per la stratificazione del rischio, ed ha permesso di identificare una significativa diminuzione del lume e del flusso delle arterie coronarie con un segmento intramurale.

È stato poi utilizzato il cateterismo cardiaco con IVUS/FFR in pazienti con un lungo decorso intramiocardico o intrasettale delle coronarie e presentanti sintomi o segni di ischemia e in pazienti con AAOCA e anatomia poco chiara. A causa dell'assenza di linee guida relative ai valori normali nei pazienti pediatrici, sono stati considerati parametri simili a quelli utilizzati nei pazienti adulti con malattia coronarica aterosclerotica (FFR < 0,8 dopo somministrazione di adenosina e/o dobutamina). La validità di questa soglia rimane da accertare nei pazienti AAOCA.

Come nei pazienti con ponte miocardico profondo, la pressione prolungata sulle arterie coronarie durante la sistole e la diastole precoce può decrementarne la perfusione. In questi casi, l'IVUS offre una risoluzione superiore all'immagine delle arterie coronarie durante tutto il ciclo cardiaco ed è di conseguenza designato come avente un'indicazione di Classe IIa per identificare i meccanismi di restrizione del flusso coronarico (69).

Sebbene l'IVUS sia a basso rischio, caratterizzare bene i vasi con AAOCA non è sempre facile, come, ad esempio, nel caso in cui ci sia un restringimento ostiale o un'origine ad angolo acuto.

1.3.5.7 Stress Test

Uno stress test ideale per ACAOS dovrebbe essere in grado di valutare sia componenti dinamici che fissi e deve essere abbastanza faticoso da provocare una compressione laterale.

È cruciale raggiungere lo stress massimale o sovramassimale in un esercizio (100% della frequenza cardiaca massima prevista o superiore, stimata con la formula di $220 - \text{anni del paziente}$).

Sfortunatamente, la maggior parte dei test da sforzo eseguiti raggiunge mediamente l'85% della frequenza cardiaca massima, fornendo una possibile spiegazione per la bassa affidabilità e la mancata correlazione con i sintomi clinici e la prognosi.

La *Tabella 5* fornisce una panoramica dei protocolli di stress test comunemente usati e della loro applicazione in modalità diagnostiche non invasive e invasive.

In generale, dovrebbe essere preferito il massimo esercizio fisico. Tuttavia, questo spesso non è fattibile, specialmente in ambito invasivo.

Inoltre, i vasodilatatori puri (cioè adenosina o regadenosone) non sono in grado di provocare le componenti dinamiche (cioè, ad esempio, la compressione laterale dinamica del decorso intramurale) e, quindi, sono inclini a risultati falsi negativi. In una piccola serie di casi, la compressione laterale illustrata da IVUS durante l'ICA è stata provocata con noradrenalina (70). Tuttavia, questo metodo non simula adeguatamente un vigoroso esercizio fisico, a causa del lieve aumento della frequenza cardiaca e dell'inadeguato adattamento della resistenza vascolare coronarica.

Per quanto riguarda la procedura diagnostica invasiva, bisogna tener conto anche di rischi potenziali, seppur rari, che includono dissezioni aortiche o coronariche e ictus.

Nelle tabelle sottostanti (*Tabella 6 e 7*) sono riassunti tutti gli esami strumentali che oggi abbiamo a disposizione, in base alla loro sensibilità nell'individuazione delle caratteristiche associate alle anomalie coronariche e, nello specifico, vantaggi e svantaggi di ognuna.

	Physical exercise	Adenosine	Regadenoson	Norepinephrine	Dobutamine	Dobutamine + volume challenge	
Protocol/dose	85% of max. HR	100% of max. HR	140 µg/kg/min	Bolus: 400 µg	0.01 µg/kg/min	40 µg/kg/min	40 µg/kg/min + saline: 1.5–3 l+ atropine: 1 mg
Applied in	Non-invasive testing	Non-invasive testing	Non-invasive / invasive testing	Non-invasive testing	Invasive testing	Non-invasive / invasive testing	Invasive testing
Increase in coronary blood flow to detect relevant fixed stenosis	+++	+++++	+++	+++	++	++++	++++
Increased heart minute volume to provoke dynamic lateral compression	++	+++++	-	-	+++	++	++++
Reproducibility of symptoms	+++	+++++	-	-	++	++	+++
Tolerability	++++	++++	++	+++	++	++	++

HR, heart rate.

Tabella 5: Overview dei possibili protocolli di stress test eseguiti in pazienti con ACAOS (4)


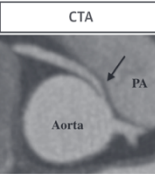
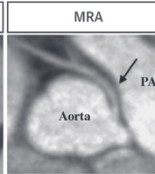
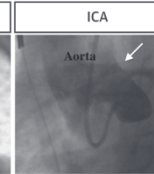
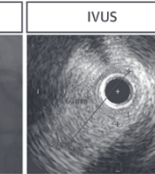
	Echocardiography	CCTA	CMR	ICA with IVUS/FFR	SPECT	PET
Physical characteristics						
Spatial resolution	++	+++	++	++++	+	+
Temporal resolution	++/+++ [†]	++	++	+++	+	+
Anatomy of coronary arteries						
Proximal	+++	++++	++++	+++	-	-
Distal	++	++++	++	+++	-	-
Assessment of vascular territories	-	+++	++	+	-	-
Anatomic high-risk features in ACAOS						
Interarterial course	++	++++	++++	++	-	-
<i>Fixed components</i>						
Slit-like ostium	+	++++	++	+++	-	-
Proximal narrowing	++	+++	++	++++	-	-
<i>Dynamic components</i>						
Take-off angle	++	++++	++++	+	-	-
Elliptic shape	++	+++	++	++++	-	-
Intramural course	++	++++	+++	++++	-	-
Physiologic high-risk consequences in ACAOS						
Ischemia	++ ^o	+ ^{**}	++++	+++++	+++ ^o	++++ ^o
Scar	+	++	++++	-	+++	+++
Features in patients <30 years						
Feasibility in children	++++	++	+++	+	++	++
Other concomitant congenital malformations	+++	-	++++	-	-	-
Features in patients >30 years						
Evaluation of CAD	-	+++	-	++++	-	-
Cardiac function	+++	(+)	++++	++	+	++
Procedural circumstances						
Ionizing radiation exposure	-	+	-	++	+++	+++
Required expertise	++++	++	+++	+++++	+++	+++
Duration	++	+	+++	++++	++	++

[†]with transthoracic echocardiography; ^{**}with CT FFR or possibly CT stress perfusion; ^ophysical exercise possible.

CAD, coronary artery disease; CCTA, coronary computed tomography angiography; CMR, cardiac magnetic resonance; ICA, invasive coronary angiography; IVUS, intravascular ultrasound; FFR, fractional flow reserve; SPECT, single-photon emission computed tomography; PET, positron emission tomography.

Tabella 6: Grani et al. JACC 2017,10:471–81.

FIGURE 4 Anatomic Tests Used to Characterize AAOCA Vessels

	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

Comparison of available anatomic tests used to characterize AAOCA vessels. Adapted with permission from Angelini and Flamm (44). Echocardiography image courtesy of Daniel Shindler and Sudha Patel (Rutgers-Robert Wood Johnson Medical School, New Brunswick, New Jersey). *See Figure 5 for CTA-identified AAOCA features. CAD = coronary artery disease; FFR = fractional flow reserve; IVUS = intravascular ultrasound; MI = myocardial infarction; OCT = optical coherence tomography; other abbreviations as in Figures 1, 2, and 3.

Tabella 7: Vantaggi e svantaggi delle indagini strumentali a disposizione. Cheezum et al. *Anomalous Aortic Origin of a Coronary Artery From the Inappropriate Sinus of Valsalva. J Am Coll Cardiol.* marzo 2017;69(12):1592–608.

1.3.6 Gestione clinica, Trattamento e Follow-up

Per quanto concerne il management diagnostico ed il trattamento, non esiste un comune programma d'azione in termini di tipologia e frequenza per lo svolgimento di test strumentali a cui i soggetti con sospetta, o già diagnosticata ACAOS, devono essere sottoposti; né per il *consueing* di tipo sportivo, né tantomeno per il trattamento farmacologico da prescrivere. Questo riguarda non solo i giovani atleti ma anche la gestione di pazienti di media età e più anziani con nuova diagnosi di ACAOS, che sono in costante aumento e la cui gestione è molto meno consolidata rispetto ai giovani, spaziando da una stretta restrizione dell'attività sportiva e/o rivascolarizzazione fino alla sola sorveglianza attiva.

La sorveglianza attiva, in particolare, è supportata da un crescente numero di prove, secondo le quali la rilevanza che queste anomalie hanno sull'emodinamica, decresce al progredire dell'età, mentre prevale la sintomatologia associata alle

CAD. Tuttavia, è ancora dibattuto se il rischio ischemico sia effettivamente inferiore nei più anziani rispetto che nei giovani.

Per fare ulteriore chiarezza, Bigler et al. (4) nel 2021, basandosi anche sulle linee guida ACC/AHA del 2008, hanno proposto un algoritmo da seguire per i pazienti con sospetto o diagnosi incidentale di ACAOS (*Tabella 8*).

La popolazione è stata suddivisa in due categorie in dipendenza dal fatto che si abbia un'età superiore o inferiore a 30 anni:

- nei pazienti che hanno meno di 30 anni (e in particolare la popolazione pediatrica) la diagnosi iniziale dovrebbe essere fatta per mezzo della TTE, da un ecografista esperto. Nel caso in cui non si riuscisse a raggiungere una diagnosi di certezza, oppure ci fosse diagnosi confermata di ACAOS, è necessario un'ulteriore *imaging*. In particolare, sono raccomandati la CCTA o la CMR, in base all'esperienza e alla disponibilità dell'ospedale. Per mezzo di queste metodiche strumentali si identificano o meno le caratteristiche anatomiche ad alto rischio, la cui individuazione porta direttamente ad escludere la variante "benigna" delle ACAOS. Si tratta di una condizione di maggiore tranquillità ma che comunque richiede ulteriori indagini nei pazienti sintomatici. Test funzionali non invasivi invece sono raccomandati in presenza di eventi cardiovascolari associati ad ACAOS durante lo sforzo fisico. Il grande problema che persiste, come afferma Cheezum et al.(13), è che l'assenza di ischemia durante lo stress-test non è comunque una condizione rassicurante, soprattutto in presenza di caratteristiche anatomiche ad alto rischio. Proprio per questo è consigliato, una volta individuate queste caratteristiche, effettuare una valutazione invasiva dell'emodinamica, sfruttando l'impiego dell'IVUS, del FFR e delle alterazioni volumetriche, con stress indotto farmacologicamente.

Se non c'è evidenza di ischemia e il paziente rimane asintomatico, è giustificabile un approccio conservativo. Nelle altre situazioni si raccomandano la rivascolarizzazione (71)(69) e la CMR (se non è stata fatta) per la valutazione dell'eventuale presenza di necrosi miocardica.

- Per i pazienti che hanno più di 30 anni, l'iter diagnostico è abbastanza simile. In questi casi è importante escludere una CAD concomitante. La

prima linea è rappresentata dalla CCTA, seguita dalle stesse procedure sopracitate. Se la TTE non fosse raccomandata in questa popolazione, dovrebbe essere comunque considerata, in generale, come parte integrante dell'iter diagnostico insieme all'ECG.

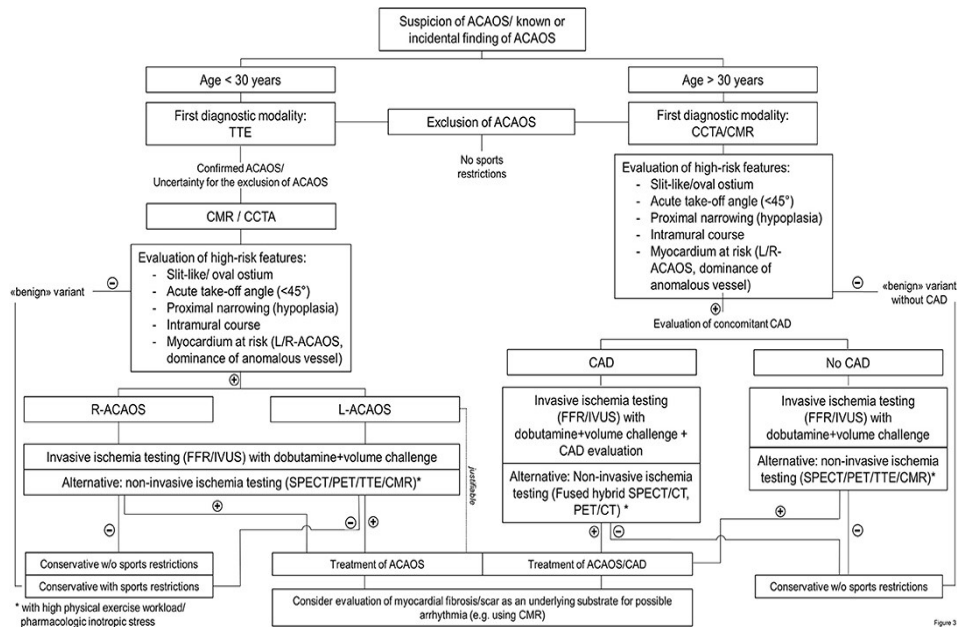


Tabella 8: Bigler et al. Ann Thoracic Surg, 2020, 110.6: e569.

È importante, allo stesso modo, la quantificazione dell'ipoplasi e il grado di compressione laterale del vaso prossimale. In realtà sia *il treadmill test* che *l'imaging* della perfusione miocardica da sforzo possono avere sia falsi positivi che falsi negativi.

Le raccomandazioni per il management dei pazienti con anomalie coronarie sono state stipulate dalle linee guida ESC nel 2020, rappresentate nella figura sottostante.

Recommendations for the management of patients with anomalous coronary arteries

Recommendations	Class ^a	Level ^b
Non-pharmacological functional imaging (e.g. nuclear study, echocardiography, or CMR with physical stress) is recommended in patients with coronary anomalies to confirm/exclude myocardial ischaemia.	I	C
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

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).

In linea generale, quindi, i pazienti ai quali viene suggerito di sottoporsi ad un intervento chirurgico sono:

- I portatori di AOLCA con anomalie ad alto rischio (con o senza il decorso intramurale);
- I portatori di altre AAOCA che presentino sintomi ascrivibili ad eventi ischemici, evidenze di ischemie miocardiche tramite stress test nei territori corrispondenti, o anomalie ad alto rischio, quali un lungo decorso intramurale e anomalie ostiali, (se la sintomatologia non fosse presente, si passa da una Classe I ad una Classe IIa di raccomandazione);
- I portatori di AAOCA sintomatici o AOLCA asintomatici con età < 35 anni, ma entrambi senza evidenza di ischemia miocardica o anatomia ad alto rischio, con Classe IIb di raccomandazione.

La chirurgia non è raccomandata, invece, in pazienti portatori di AOLCA asintomatici e senza evidenza di ischemia miocardica e senza anatomia ad alto rischio; non è raccomandata neanche in pazienti con età < 10 anni, a meno che non ci sia evidenza di ischemia (16).

In conclusione, è fondamentale che il *management*, così come il trattamento sia individualizzato, discusso e valutato per ogni singolo paziente. Dipende da età, clinica, anatomia e fisiologia dello specifico caso.

Risulta sempre necessaria, quindi, un'adeguata valutazione del rapporto rischio/beneficio, precedente all'indicazione chirurgica, che, come visto, è quasi sempre raccomandata, in quanto è stato dimostrato avere un basso rischio e un'eccellente sopravvivenza, oltre che essere sicuro ed efficace, senza grosse distinzioni tra le varie metodiche impiegate.

Si ha un ritorno alla piena normalità del paziente dopo la correzione operatoria (72). D'altro canto, non è ancora stato dimostrato l'azzeramento di rischio aritmico o di SCD dopo l'esecuzione della chirurgia.

PARENTESI SULLA PCI (*PERCOTANEOUS CORONARY INTERVENTION*)

Le linee guida del ACC/AHA del 2008 raccomandavano la rivascolarizzazione in presenza di ALCA con decorso interarterioso, indipendentemente dalla presenza di sintomatologia. In casi selettivi, potrebbe anche avere dei benefici maggiori rispetto all'intervento chirurgico, ma in uno studio di Angelini et al. (37) su 42 pazienti adulti, sottoposti a rivascolarizzazione tramite PCI, la percentuale di restenosi è stata del 13%, quella della ricorrenza dei sintomi durante *il follow-up* del 29%. Motivi per il quale, oggi, si considera la chirurgia come l'unica terapia disponibile per la correzione di queste anomalie.

Un algoritmo completo, che racchiuda anche un eventuale *follow-up* postoperatorio ed eventuali indicazioni a restrizioni all'esercizio fisico, è quello proposto nel 2018 da Molossi et al (16), rappresentato nella figura sottostante.



Figure 5.

Algorithm for diagnosis and management of anomalous aortic origin of a coronary artery at Texas Children's Hospital. © 2018 Texas Children's Hospital (reprinted with permission). ALCA-R: anomalous left coronary from the right sinus; ALCx: anomalous left circumflex artery; ARCA-L: anomalous right coronary from the left sinus; CAP: Coronary Anomalies Program; CTA: computerized tomographic angiography; MRI: magnetic resonance imaging; IVUS: intravascular ultrasound; FFR: fractional flow reserve

^a Consent obtained for participation in prospective Congenital Heart Surgeons' Society and Texas Children's Hospital databases.

^b Additional studies may be performed depending on the clinical assessment.

^c External echocardiograms do not need to be repeated if the study is deemed appropriate.

^d CPET or stress cMRI are not necessary on patients who present with aborted sudden cardiac death. These studies may be deferred in young patients.

^e An external CTA may be used if images can be uploaded and the study provides all necessary information to make a decision. These studies may be deferred in patients < 8 years unless there are clinical concerns.

^f An intraseptal coronary is an abnormal vessel (usually a left coronary arising from the right sinus) that travels posteriorly into the septum below the level of the pulmonary valve.

^g Unroofing if significant intramural segment, neo-ostium creation, or coronary translocation if intramural segment is behind a commissure, coronary translocation if short or no intramural segment. Surgical intervention will be offered for these patients between ages 10-35; other patients will be considered on a case-by-case basis. Aspirin will be administered for 3 months after surgery.

^h Restriction from participation in all competitive sports and in exercise with moderate or high dynamic component (eg, soccer, swimming, tennis, basketball, football).

ⁱ Patient may be seen by outside primary cardiologist.

^j Postoperative patients will be cleared for exercise and competitive sports based on findings at the third month postoperative visit, including results of CPET, stress cMRI, and CTA.

Figura 10: Algoritmo completo per diagnosi e management delle AAOCA (16)

Il trattamento chirurgico è la sola terapia effettiva, cioè l'unica che permette nella pratica una correzione anatomica dell'anomalia congenita.

Le varie tecniche chirurgiche messe a punto vanno scelte con cura in base al tipo di anomalia di origine coronarica, alle specifiche caratteristiche anatomiche dell'anomalia, all'esperienza del chirurgo per una determinata tecnica chirurgica ed all'età del paziente.

Prima di passare alla descrizione delle varie tecniche chirurgiche, è importante considerare che, per quanto riguarda le incisioni toraciche, nonostante siano fattibili tecniche mininvasive, quali *reverse T upper mini sternotomia* o toracotomia posterolaterale, è più sicuro optare per una sternotomia mediana, in quanto c'è la possibilità, seppur remota, che ci sia bisogno di una rivascolarizzazione coronarica e, così facendo, l'accesso all'arteria toracica interna è facilitato.

CORONARY UNROOFING TECHNIQUE

Si tratta di una delle tecniche chirurgiche maggiormente utilizzate per la correzione delle AAOCA e viene eseguita nel momento in cui è presente un lungo segmento del decorso coronarico prossimale è intramurale, con una parete comune tra l'aorta e l'arteria coronaria; in particolare, più è lungo il segmento intramurale più efficace è la procedura (16)(73).

L'escissione della parete comune tra i due vasi ha lo scopo di evitare la compressione della arteria coronaria che si può verificare sotto sforzo.

Una volta fermato il cuore con una soluzione cardioplegica, si procede con una aortotomia trasversa effettuata al di sopra delle commissure, circa 1 cm distale dalla giunzione sinotubulare, per poi estenderla fino all'*annulus* della valvola aortica, diretta alla commissura intercoronarica, in modo da avere una visualizzazione ottimale delle caratteristiche anatomiche anomale.

Esplorato l'orifizio coronarico ed il suo rapporto con il seno corretto, si procede all'incisione della parete comune tra aorta ed arteria coronaria, fino a quando

l'origine dell'arteria coronaria anomala dall'aorta viene esposta ed fuoriesce dall'aorta dal suo seno.

La porzione intramurale dell'arteria coronaria e, quest'ultima, viene messa a piatto lungo il suo corso fino al *take-off* coronarico dalla parete aortica e la tonaca intima è attaccata attorno al nuovo ostio coronarico, ampliandolo e prevenendone una dissezione intimale.

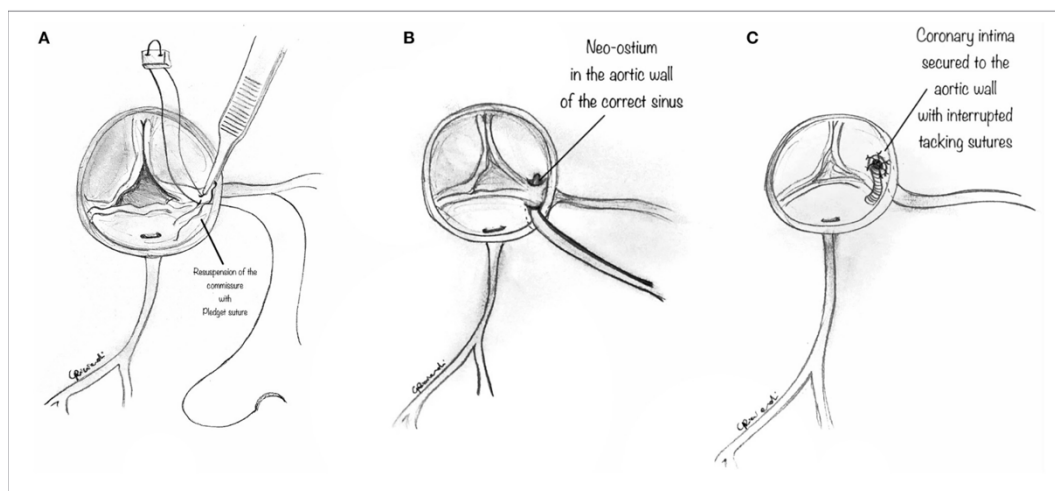


Figura 11: unroofing procedure alternativa, nel caso in cui il decorso della arteria coronaria anomala sia al di sotto del piano commissurale.

In alcuni casi, la porzione intramurale della coronaria può passare da un seno aortico a quello successivo attraversando il piano commissurale, non trovandosi interamente al di sopra di quest'ultimo. In questa situazione, la tipica procedura di *unroofing* (con l'incisione dell'intera lunghezza della porzione intramurale) è controindicata poiché danneggerebbe la commissura stessa e interromperebbe i lembi della valvola aortica, per cui ci sono due possibilità:

- la commissura viene delicatamente staccata con una lama o una forbice fine per esporre la porzione intramurale della arteria coronaria. Infine, la commissura distaccata è sospesa sopra il segmento intramurale non coperto con suture.
- si crea un "neo-ostio" nella parete aortica del seno corretto, opposto al punto in cui l'arteria coronaria emerge dalla parete aortica. Questo nuovo ostio viene ulteriormente ingrandito e, in questo modo, la commissura coronarica viene lasciata intatta.

Tuttavia, bisogna specificare che, la parte più distale del segmento intramurale, nel punto in cui l'arteria coronaria lascia la parete aortica, viene lasciata intatta e l'angolo di *take-off* a volte può essere solo minimamente normalizzato. Quest'area

può occasionalmente rimanere gravemente stenotica. Pertanto, un angolo di *take-off* acuto, l'eccentricità dell'ostio e l'ipoplasia del segmento coronarico iniziale potrebbero non essere adeguatamente corretti con la sola “*Unroofing technique*”. Infine, è di un certo interesse, il recente riconoscimento del pilastro intercoronarico, ovvero il segmento della parete aortica al di sopra della commissura intercoronarica, che è di solito più spesso della parete rimanente e si crede possa contribuire alla sia fisiopatologia dell'AAOCA che al supporto della valvola aortica. Di solito, l'arteria coronaria anomala viaggia dal seno errato e dietro e vicino questo ispessimento. Nel caso in cui il segmento intramurale sia troppo corto (< 5mm), la procedura potrebbe fallire, in quanto, a seconda dei casi, l'ostio potrebbe emergere ancora dal seno opposto e/o rimanere troppo vicino al pilastro intercoronarico e, non eliminando quindi il rischio di compressione dallo stesso (*Figura 12*).

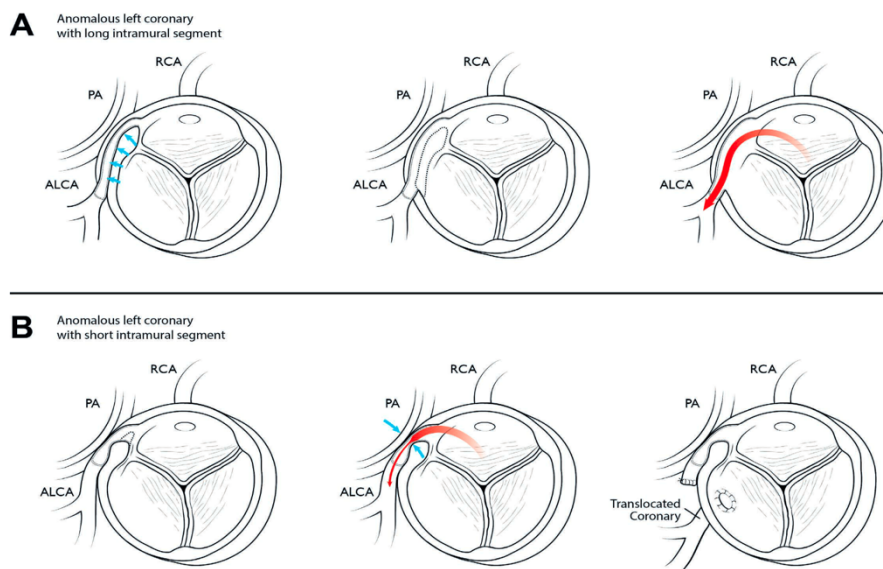


Figure 7.

Diagram illustrating the result of unroofing an anomalous coronary artery with a long and a short intramural segment. (A) If there is a long intramural segment, unroofing eliminates the intramural segment, enlarges the ostium, and effectively moves the ostium to the correct sinus. (B) On the contrary, if the intramural segment is short, unroofing eliminates the intramural segment but the ostium remains arising from the incorrect sinus and the coronary may still be compressed between the thick intercoronary pillar and the pulmonary artery. In this case, coronary translocation may be a better alternative than unroofing. © 2016 Texas Children's Hospital (reprinted with permission). RCA: right coronary artery; PA: pulmonary artery; ALCA: anomalous left coronary artery

Figura 12: differenze tra un lungo ed un corto segmento intramurale

In tale situazione, sarebbe più indicato optare per un'altra tecnica chirurgica, ad esempio la “*coronary traslocation*”.

OSTIOPLASTY TECHNIQUES

Rappresenta una valida alternativa chirurgica quando un paziente presenta stenosi ostiale, con o senza decorso intramurale, ad eccezione di quelle con angolo di *take-off* acuto o posizione ostiale commissurale. Il principio di questo tipo di intervento è la ricostruzione dell'ostio coronarico tramite due incisioni, una sul seno di Valsalva verticalmente e l'altra, longitudinalmente, sul decorso iniziale epicardico della coronaria anomala. In seguito, le due incisioni, aortica e coronarica, sono unite nel punto in cui l'arteria coronaria lascia il suo decorso intramurale per diventare epicardica. Il tratto intramurale, invece, viene lasciato intatto, semplicemente bypassato. Per creare un largo "neo-ostio", viene utilizzato un *patch*, generalmente, di pericardio, inserito nell'incisione aorto-coronarica. Il motivo dell'uso del pericardio deriva dal fatto che ha dimostrato avere una riduzione del rischio trombotico o aneurismatico, rispetto all'utilizzo della vena safena come patch. Infine, esiste il potenziale per la calcificazione tardiva di un patch pericardico, che allarga l'ostio coronarico.

CORONARY REIMPLANTATION

Tipicamente viene riservata nei casi in cui il segmento intramurale attraversa la valvola aortica al di sotto del livello delle commissure (24), o quando non vi è un decorso intramurale e le arterie coronarie hanno una origine separata.

Ponendo estrema attenzione all'ostio anatomicamente normale, un bottone di tessuto intorno all'ostio anomalo dell'arteria coronaria viene asportato, come nell'operazione di "switch arterioso". Una porzione corrispondente del seno corretto viene quindi incisa per far spazio al reimpianto. Viene prestata estrema attenzione per evitare qualsiasi tensione o attorcigliamento innaturale dell'arteria coronaria anomala. La posizione coronarica reimpiantata è di solito distale alla giunzione sinotubulare, per spostare l'arteria coronaria lontano dal suo decorso interarterioso ed eliminare il potenziale di compressione. L'area risultante dalla rimozione del "bottone" rimosso è solitamente chiusa con un piccolo *patch* protesico per ricostruire la parete aortica.

TRASLOCAZIONE DELL'ARTERIA POLMONARE

L'intento di questa procedura è quello di creare più spazio tra i grandi vasi, riducendo il rischio di compressione dell'arteria coronaria.

Il vantaggio principale di questa procedura è che può essere eseguita a cuore battente. Il tronco principale dell'arteria polmonare distale viene inciso alla biforcazione e l'arteria polmonare sinistra viene incisa in direzione dell'ilo sinistro. Un *patch* di materiale protesico viene utilizzato per prevenire la stenosi della arteria polmonare destra (*Figura 13*). Poiché questa tecnica non corregge le potenziali cause dell'ipoperfusione coronarica (cioè l'ostio a fessura o il segmento intramurale stenotico), dovrebbe essere utilizzata in quei pazienti in cui vanno evitate tecniche alternative, come la singola arteria coronaria e il decorso coronarico tra le grandi arterie senza un decorso intramurale.

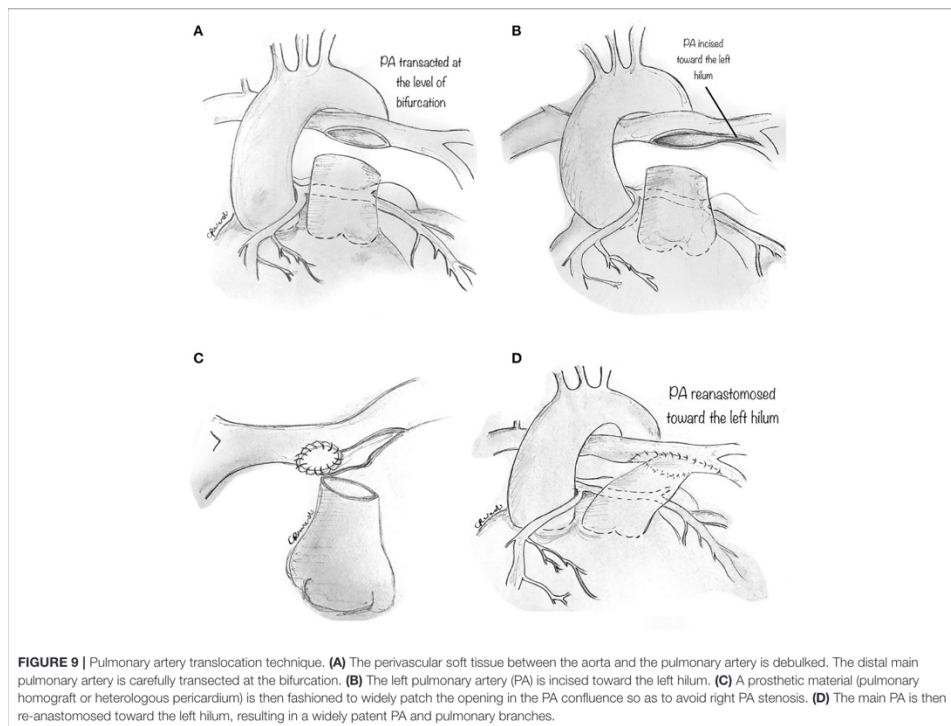


Figura 13: traslocazione dell'arteria polmonare

CORONARY ARTERY BYPASS GRAFT (CABG)

La chirurgia di *bypass* coronarico è stata utilizzata per trattare i pazienti con AAOCA, in particolare gli adulti, soprattutto quando altre procedure sono controindicate, come un grave restringimento prossimale o nei pazienti più anziani con aterosclerosi diffusa, dove sono stati mostrati buoni risultati precoci ed intermedi. Un passaggio fondamentale dell'intervento è quello di legare l'arteria coronarica prossimalmente all'inserzione del *bypass*, poiché, a differenza dei *bypass* che si fanno per CAD, in questo caso non c'è una vera e propria stenosi "fissa". Si viene a creare, quindi, il fenomeno del flusso competitivo tra il *bypass* e la coronaria che è verosimilmente pervia a riposo. Meccanismo che ostacolerebbe il passaggio del sangue a valle.

1.3.7 Raccomandazioni di attività sportive negli atleti

Sono state ufficializzate a livello nazionale e internazionale le linee guida per quel che concerne la sospensione/idoneità degli atleti agonisti con anomalia coronariche (74).

Secondo le linee guida *dell'European Society of Cardiology (ESC)* del 2020 per i pazienti con origine della coronaria dal seno di Valsalva controlaterale sono raccomandate: indagini strumentali per identificare varianti ad alto rischio e uno *stress-test* per l'eventuale ischemia (classe IIa, livello di evidenza C).

- Nei pazienti asintomatici con ACAOS senza decorso interarterioso o orifizio *slit-like* con lume ridotto e/o decorso intramurale, l'agonismo può essere considerato solo dopo un'adeguata valutazione dei rischi, purchè non vi sia ischemia inducibile (classe IIb, livello di evidenza C);
- Dopo l'intervento chirurgico l'attività sportiva è presa in considerazione ad almeno 3 mesi dalla chirurgia, sempre se asintomatici e senza evidenza di ischemia inducibile o aritmie complesse durante test da sforzo massimale (classe IIb, livello di evidenza C);

- La partecipazione di pz con ACAOS in sport competitivi che richiedono uno sforzo cardiovascolare moderato e alto e che abbiano un *take-off* angolato o un decorso interarterioso non è raccomandata (classe III, livello di evidenza C).

Tra queste raccomandazioni rientrano anche quelle scritte nel 2017 dal COCIS italiano.

Lo sport rappresenta un *trigger* di SCD in tutti gli atleti affetti da condizioni cardiovascolari che predispongono ad aritmie ventricolari durante lo sforzo fisico; siccome però l'ECG (a 12 derivazioni con associato stress test) ha una scarsa sensibilità, la presenza di segni e sintomi, in particolare, sotto sforzo, dovrebbero comportare lo svolgimento di *imaging* invasivo e non, per la precoce diagnosi delle anomalie coronariche e l'eventuale decisione riguardo l'idoneità per lo sport (21).

2 SCOPO DELLO STUDIO

L'origine anomala delle coronarie, in particolare quelle dal seno opposto di Valsalva, rappresenta una patologia congenita rara, ma sempre più di maggiore interesse negli ultimi decenni a causa della sua rilevanza in ambito delle morti cardiache improvvise, specialmente nei giovani atleti, popolazione maggiormente a rischio. Non infrequentemente, la SCD è la prima manifestazione clinica delle AAOCA, anche in presenza di asintomaticità e screening medico sportivo negativo. È proprio l'assenza di specifiche manifestazioni cliniche in più del 50% dei portatori, a renderne difficile l'identificazione, la diagnosi e la conseguente gestione al fine di prevenire eventi cardiaci improvvisi infausti.

Il presente studio si propone di valutare prospetticamente l'aspetto clinico e di indagine diagnostica in pazienti che abbiano ricevuto o meno una correzione chirurgica sulla base della specifica anomalia anatomica, dell'età e del tipo di attività sportiva svolta dal paziente, al fine di stabilire un corretto rapporto rischio/beneficio dell'intervento stesso. Si cerca quindi, sulla base dei risultati, di delineare in futuro delle ipotetiche linee guida per la gestione di pazienti affetti da AAOCA, offrendo loro la migliore alternativa. La chirurgia, in ultima istanza, si è dimostrata estremamente sicura nei recenti report (75) (72) (76), quello di cui si è ancora incerti è l'efficacia circa la riduzione della probabilità di eventi cardiaci, SCD o il miglioramento della qualità della vita del paziente, correlato anche, ma non solo, ad un eventuale ritorno in sicurezza all'attività sportiva.

3 MATERIALI E METODI

3.1 Popolazione di studio

Oggetto di questo elaborato è l'analisi dei risultati a medio termine di uno studio longitudinale prospettico multicentrico di pazienti con diagnosi di AAOCA. La piattaforma di database utilizzata è stata RedCap (Research Electronic Data Capture), nella quale convergevano i dati inseriti dai 12 centri europei di terzo livello che hanno partecipato e sono stati, in ultima istanza, estrapolati ed analizzati. La maggior parte dei pazienti inclusi nello studio, sono stati seguiti, a partire dal 2018. Tuttavia è stato inserito un numero esiguo di pazienti che ha ricevuto diagnosi antecedentemente, ma che comunque è stato seguito prospetticamente dagli stessi centri di riferimento, ciò atto ad aumentare la numerosità e, quindi, la validità dello studio in questione. La revisione delle cartelle cliniche è stata approvata da ciascun comitato locale ospedaliero per le indagini cliniche, dopo autorizzazione del centro promotore (Padova, autorizzazione CESC 4901/AO/20).

Sono stati creati 2 macro-gruppi, confrontati separatamente:

- Pazienti sottoposti a correzione chirurgica (“Surgical group”), dei quali sono stati raccolti i dati preoperatori, intraoperatori e postoperatori;
- pazienti seguiti con follow-up (“Medical group”), dei quali sono stati raccolti i dati clinici alla diagnosi;

I dati relativi al follow-up sono stati inseriti per entrambi i gruppi.

Si è deciso, inoltre, di analizzare le caratteristiche morfologiche, cliniche e diagnostiche dei pazienti affetti da AORCA confrontate con quelli affetti da AOLCA, e tra pazienti con età $> 0 <$ di 30 anni.

I criteri di esclusione:

- High take-off isolato;
- Anomalie dell'origine coronaria dalla arteria polmonare (ALCAPA, ARCAPA);

- Associazione di anomalie cardiache maggiori (ad esempio, Tetralogia di Fallot o Trasposizione delle Grandi Arterie).

I dati anamnestici, clinici, diagnostici e chirurgici (qualora ce ne fosse stata necessità) sono stati inseriti da tutti i centri di terzo livello nel database RedCap.

Ogni paziente è stato valutato alla prima visita, in base alle informazioni raccolte si è deciso un management ed in seguito monitorato negli anni tramite follow up clinico (*Tabella supplementare 1*).

Nello specifico, i dati di interesse raccolti durante la prima visita sono raccolti nelle seguenti categorie:

- Dati anatomici e demografici: data di nascita, anni alla diagnosi, presenza di anomalie anatomiche considerate ad alto rischio, stabilire se la diagnosi fosse incidentale o meno;
- Sintomi ed indicazioni: vengono valutati i sintomi, se presenti, e l'eventuale indicazione terapeutica;
- Visita-ECG-Ecocardiografia;
- Coronarografia/FFR/IVUS/ Angio-TC;
- Stress test cardiaco/ Myocardial SPECT/ Ecostress: in particolare, in questi test da sforzo vengono segnalati se, nel loro svolgimento, vi è presenza di sintomatologia, aritmie, anomalie ischemiche del segmento ST;
- Holter (se svolto);
- RMN cardiaca;
- Intervento chirurgico (se svolto): questa sezione è dedicata all'inserimento di dati periprocedurali, caratteristiche dell'intervento chirurgico, eventuale terapia farmacologica postchirurgica e decorso postoperatorio.

Il follow-up ha registrato l'evoluzione della clinica del paziente (classe NYHA, persistenza dei sintomi). Presenza o meno di eventuali eventi avversi (EA) cardiaci o necessità di ricovero legata alla condizione in esame. In particolare, abbiamo definito come EA coronarici correlati quelli che coinvolgono la perfusione coronarica o l'anatomia.

Nello specifico, i dati che vengono acquisiti sono:

- Visita-ECG-Ecocardiografia;
- Stress test cardiaco;
- Holter (se svolto).

Una precisazione importante circa l'inserimento nel Database della variabile "decorso intramurale" è la seguente.

Nel momento in cui in un referto TAC o RMN cardiaca ci fosse riportato che il tratto prossimale dell'arteria coronaria risultasse stenotico, nel suo tratto prossimale, abbiamo deciso di riportarlo, per verosimiglianza, in questa casistica.

3.2 Analisi statistica

La statistica descrittiva è stata presentata come percentuali (numeri assoluti) per le variabili categoriche e mediana (con range interquartile) per le variabili continue. Il confronto della distribuzione delle variabili categoriche tra i gruppi di interesse è stato effettuato col test del chi quadrato, mentre per le variabili continue è stato effettuato il test di Wilcoxon.

Per verificare l'effetto del difetto anomalia di origine della coronaria destra vs. sinistra, dell'intervento chirurgico e dell'età dei pazienti alla diagnosi, abbiamo applicato la procedura analitica del "propensity score matching" per consentire il confronto, quindi, tra popolazioni differenti, minimizzando gli effetti confondenti delle covariate o degli esiti sul quesito clinico. In particolare, abbiamo utilizzato la "ponderazione inversa della probabilità di trattamento" (IPTW) che utilizza la probabilità di avere un difetto anatomico sinistro come peso da attribuire a ogni singolo paziente (1-probabilità sinistra è la probabilità del difetto destro). Le variabili utilizzate per il propensity score e la successiva IPTW sono state: età tra 15 e 35 anni, sesso, frazione di eiezione, NYHA 1 o 2, eventi cardiaci, anomalie all'ECG, pratica di sport competitivo e diagnosi. Dopo la normalizzazione dell'IPTW, i gruppi sono stati confrontati con due modelli lineari generalizzati

(GLM) aventi come esito la chirurgia (effettuata o no) o la presenza di di MACE (Major Adverse Cardiac Events: cardiac arrest/hospital admission, sincope, anomalie all'ECG, classe NYHA ≥ 2 ed FE $< 50\%$ (*Tabelle supplementari 2, 3*).

4 RISULTATI

Nel presente studio sono stati inclusi 227 pazienti con AAOCA: 62 (27.3%) rientrano nel gruppo *Surgical*, 165 (72.6%) in quello *Medical*. Gli AORCA rappresentano il 66% dei pazienti operati ed il 50.3% dei non operati; gli AOLCA rappresentano il 19.3% dei pazienti operati ed il 15.1% dei non operati.

In generale, gli AORCA sono il 54.6% di tutti i pazienti considerati, mentre gli AOLCA il 16.4% e gli Other 29%.

4.1 Confronto tra pazienti operati e non operati

4.1.1 First visit

4.1.1.1 Surgical group

L'intervento di correzione chirurgica è stato eseguito prevalentemente in pazienti con AORCA (66%), che presentavano anche sintomatologia o evidenza di ischemia ai test o età giovane, mentre quelli con AOLCA (19.3%) sono stati sottoposti ad intervento seppur asintomatici, soprattutto in età < di 30 anni ed in attività sportiva (*Tabella 11*).

La presenza delle caratteristiche ad alto rischio sono state:

- Slit-like in 43 pazienti (73%);
- Acute angle take off in 37 pazienti (64%);
- Decorso intramurale in 50 pazienti (81%);
- Decorso interarterioso in 58 pazienti (94%).

L'età alla diagnosi di AAOCA dei pazienti operati ha una mediana (IQR) di 38 anni (15-52 anni), mentre i pazienti con età inferiore ai 18 anni sono stati 18 (29%) a fronte di 44 (71%) con età superiore ai 18 anni.

La diagnosi è stata effettuata per 46 pazienti (74%) sulla base della sintomatologia presentata, dominata dal dolore toracico (29%), seguita dalla sincope (14.5%) e dalle palpitazioni (6.4%), tutti gli altri hanno ricevuto diagnosi incidentale. Da notare però come, precedentemente all'intervento, il 69% non avesse avuto eventi cardiaci avversi, quali arresto cardiaco e necessità di ricovero ospedaliero, che si sono verificati rispettivamente in 1/62 pazienti (1.6%) e 16/62 pazienti (26%). L'elettrocardiogramma si presentava patologico nel 28%, le anomalie più frequenti sono state: emblocco anteriore sinistro (4.8%), segni di ipertrofia ventricolare sinistra (6.5%), QT lungo (4.8%).

L'ecocardiografia e la angio-TC sono risultate diagnostiche, nei pazienti che le hanno effettuate per AAOCA nel 25% e 100% rispettivamente.

La RMN cardiaca è stata effettuata in una minoranza dei pazienti chirurgici (24 pazienti, 39%) e 8 di questi presentavano fibrosi (LGE positivo); un ECG da sforzo preoperatorio è stato acquisito nel 72% dei pazienti e nel 32% di questi si sono evidenziate anomalie di tipo ischemico;

La angiografia coronarica è stata eseguita nel 77% dei pazienti ed ha anch'essa un alto tasso diagnostico, ovvero il 91%, non accompagnata però molto spesso da FFR o IFR e da IVUS, 25% e 44% rispettivamente.

Esami quali SPECT, ecostress ed holter sono stati eseguiti sporadicamente.

La tecnica maggiormente utilizzata per la correzione chirurgica, è stata il "*coronary unroofing*" (73,3%), seguito dal reimpianto della coronaria (10,0%) e dal bypass aorto-coronarico (6,7%), nel restante 10% sono stati applicati altri tipi di intervento. Tutti i 62 pazienti sono sopravvissuti all'intervento chirurgico.

Sono state riscontrate complicanze intraoperatorie solo in 2 pazienti (3.3%): in entrambi i casi i pazienti sono stati sottoposti a *coronary unroofing*, risolto con CABG c'è stata una lesione coronarica, la prima è una donna di 56 anni affetta da AORCA con decorso interarterioso ed intramurale, slit-like orifice, acute angle take-off; la seconda è sempre una donna, di 48 anni, affetta da AOLCA con decorso interarterioso ed intramurale e slit-like orifice.

Complicanze postoperatorie minori si sono verificate in totale in 8 pazienti (13.8%):

- versamenti pleuropericardici che hanno richiesto un drenaggio toracico in 3
- pleuropericarditi trattate farmacologicamente in 3
- aritmie postoperatorie in 2;

- altre in 4 (un deficit neurologico postoperatorio persistente alla dimissione; un sovraslivellamento di ST in II, III, aVF ma senza dolore toracico, un insufficienza severa della valvola tricuspide ed una prostatite);

Non sono stati eseguiti reinterventi precoci.

4.1.1.2 Medical group

Per questa tipologia di pazienti si è optato per un follow up clinico, per diversi motivi, quali: assenza di varianti anatomiche ad alto rischio, stress test negativi, età < 15 anni o > 60 anni; mancato consenso del paziente al trattamento chirurgico.

I dati maggiormente rilevanti, in questo caso (*Tabella 9*), sono la prevalenza anche in questo gruppo di AORCA, minore incidenza di fattori anatomici di rischio quali: decorso interarterioso ed intramurale, acute angle take-off, slit-like orifice. Sono risultate nettamente prevalenti nel gruppo di pazienti “medical”, rispetto al “surgical”, alcune caratteristiche anatomiche anomale, quali: presenza di un singolo ostio nel seno di destra, arteria discendente anteriore e arteria circonflessa che originano dal seno di destra. La sintomatologia è stata presentata in 71 pazienti; predominante, risulta essere sempre il dolore toracico. Nessuno di questi ha riscontrato SCD o aborted SCD.

Variable	All	Surgical	Medical	p
Male	148/226 (65.4%)	39/62 (63%)	109/164 (66%)	0.6
Age (median IQR)	27(11-52)	38(15-52)	18(10-53)	0.1
Type of AAOCA				0.1
AORCA	124/227 (54.6%)	41/62 (66%)	83/165 (50.3%)	
AOLCA	37/227 (16.4%)	12/62 (19.3%)	25/165 (15.1%)	
Other	66/227 (29%)	9/62 (14.5%)	57/165 (34.6%)	
Anomalous course				<0.001
Interarterial	168/224 (75%)	58/62 (94%)	110/162 (68%)	
Intramural	117/223 (52%)	50/62 (81%)	67/161 (42%)	
Angulo acuto	100/178 (56%)	37/58 (64%)	63/120 (52%)	
Prepulmonic	7/224 (3.1%)	0%	7/162 (4.3%)	
Subpulmonic	12/224 (5.4%)	0%	12/162 (7.4%)	
Retroaortic	24/224 (11%)	2/62 (3.2%)	22/162 (14%)	
Retrocadiac	0%	0%	0%	
Ostio coronarico slit-like	84/179 (47%)	43/59 (73%)	41/120 (34%)	<0.001
Presence of baseline symptoms	114/220 (52%)	43/61 (70%)	71/159 (44.6%)	0.2
Symptoms on effort				
Chest pain	60/227 (26%)	18/62 (29%)	42/165 (25%)	
Cardiac arrest	1/227 (0.4%)	1/62 (1.6%)	0%	
Syncope	17/227 (7.4%)	9/62 (14.5%)	8/165 (4.8%)	
Dispnea	10/227 (4.4%)	2/62 (3.2%)	8/165 (11%)	
Palpitations	8/227 (3.5%)	4/62 (6.4%)	4/165 (2.4%)	
Fatigue	2/227 (0.9%)	1/62 (1.6%)	1/165 (0.6%)	
Unspecified	2/227 (0.9%)	8/62 (13%)	2/165 (1.2%)	
Cardiac event				0.017
Cardiac arrest/sustained VT	4/216 (1.9%)	3/61 (4.9%)	1/155 (0.6%)	
Hospital admission (for symptoms)	40/216 (19%)	16/61 (26%)	24/155 (15%)	
Associated cardiac anomalies				
Aortic valve disease	7/227 (3%)	3/62 (4.8%)	4/165 (2.4%)	
Mitral valve disease	9/227 (3.9%)	3/62 (4.8%)	6/165 (3.6%)	
Atrial septal defect	5/227 (2.2%)	0%	5/165 (3%)	
Other	16/227 (7%)	3/62 (4.8%)	12/165 (7.2%)	
Patological Electrocardiogram	50/202 (25%)	16/58 (28%)	34/144 (24%)	0.6

Cardiac MRI performed	78/225 (34%)	24/62 (39%)	54/163 (33%)	
Echocardiography				
LV EDV	67ml/m ² (51-78)	66ml/m ² (61-75)	68ml/m ² (50-79)	>0.9
LV EF	63% (59-68)	62% (57-66)	64% (59-68)	0.4
TAPSE	22 mm (20-26)	21.6 mm (20-26)	22 mm (20-25)	NS
Fraz. Accorciamento	38%(34-42)	38% (30-42)	38% (35-42)	0.5
Anomalie cinetica VS	26/173 (15%)	9/50 (18%)	17/130 (13%)	0.5
Anomalie cinetica VD	4/173 (2.3%)	0%	4/130 (3.1%)	NS
ECG stress test	88/148 (38%)	33/46 (72%)	55/102 (54%)	0.041
% predicted max HR	90% (85-95)	90% (85-95)	89%(84-96)	0.8
Symptoms	10.1%	19.4%	4.8%	0.4
Chest pain	4%	9.7%	1.8%	
Weakness	3.5%	6.5%	2.4%	
Dyspnea	2.2%	3.2%	1.8%	
Syncope	0.4%	0%	0.6%	
Tachycardia	0%	0%	0%	
Arrhythmia				NS
BESV isolated	3/82 (3.6%)	1/31 (3.2%)	2/51 (3.9%)	
BESV Organized (couple, triplet)	0.0%	0%	0%	
BEV isolated Monomorphic	5/82 (6%)	3/31 (9.6%)	2/51 (3.9%)	
BEV isolated Polimorphic	1/82 (1.2%)	0%	1/51 (1.9%)	
BEV organized (couple, triplet)	4/82 (4.8%)	3/31 (9.6%)	1/51 (1.9%)	
AV Block	0%	0%	0%	
Ischemic ST changes	21/83 (25%)	10/31 (32%)	11/52 (21%)	0.3

Tabella 9: caratteristiche alla presentazione dei "surgical" e "medical"

4.1.2 Follow-up

Il valore di mediana riferita ai follow-up risulta essere 2 anni (IQR: 1-3 anni).

Non si è registrata mortalità in nessuna delle 2 categorie di pazienti analizzati.

Nelle *Tabelle 10, 11, 12* sottostanti, sono stati inseriti i valori delle variabili relative al follow up, mettendo a confronto i gruppi *surgical vs. medical* e dividendo per anno; i dati descritti nei successivi due paragrafi, fanno riferimento alla *tabella supplementare 4*.

L'analisi al propensity score, in ultima istanza, non evidenzia differenze statisticamente significative nell'insorgenza di MACE tra pazienti operati e non operati ($p=0.1$) (*tabella supplementare 3*).

4.1.2.1 Surgical group

Dei 62 pazienti sottoposti ad intervento chirurgico, nessuno è andato incontro a morte, solo alcuni sono stati ricoverati in seguito a sintomi imputabili ad un problema cardiaco (7.4%).

Qualora ci fosse stata sintomatologia, il 7.4% ha avuto dolore toracico e un altro 12% si distribuiva in: dispnea, edema degli arti inferiori, tosse, dolore addominale, astenia ed una pericardite.

La maggior parte dei pazienti sopravvissuti è in classe NYHA 1 (94%) e anomalie del segmento ST, in senso ischemico, si attesta al 6%.

Per quanto riguarda aritmie riscontrate all'ECG stress test, dei 45 test effettuati nessuno di questi ne ha evidenziate, l'holter test delle 24h è stato utilizzato in un 9.3% dei pazienti, ed anche in questo caso, nessuna aritmia, l'ECG di base invece è risultato patologico per il 19% dei pazienti.

4.1.2.1.1 Medical group

Per i pazienti facenti parte di questo gruppo, il tasso di sopravvivenza è del 100%, la maggior parte con classe NYHA 1 (93%). La necessità di un ricovero ospedaliero è stata del 4.9%.

Per quanto riguarda la sintomatologia, 6.2% dei pazienti ha avuto dolore toracico, 0.7% sincope, 2.1% palpitazioni, negli “other” (4.9%) rientrano: dispnea, astenia, dolore addominale. I dati sulla funzionalità cardiaca, ecocardiograficamente, non mostrano particolari differenze con quelli del gruppo “Surgical”.

L’ECG stress test ha evidenziato come anomalie BESV isolati e BESV organizzati (rispettivamente nel 3.2% e 0.5%), BEV isolati monomorfici e BEV organizzati (rispettivamente nel 3.8% e 1.6%), il 6% dei pazienti ha avuto un ECG stress test positivo per ischemia.

Variabile	Medical	Surgical	P value
Cardiac event			0.6
Cardiac arrest/sustained VT	0/59 (0%)	0/39 (0%)	
Hospital admission (for symptoms)	1/59 (1.7%)	2/39 (5.1%)	
Symptoms			0.5
Chest pain	2/59 (3.4%)	4/40 (10%)	
Syncope	1/59 (1.7%)	0/40 (0%)	
Palpitations	2/59 (3.4%)	0/40 (0%)	
Other	2/59 (3.4%)	2/40 (5.1%)	
Pathological electrocardiogram	9/50 (18%)	9/37 (24%)	0.4
ECG stress test	16/38 (48%)	13/25 (52%)	0.4
Ischemic ST changes	1/16 (6.2%)	0/25 (0%)	>0.9
NYHA ≥ 2	2/44 (4.5%)	2/38 (5.2%)	0.8
Echocardiography			
Ejection Fraction	68% (61,71 %)	60% (60,65 %)	0.004

Tabella 10: Follow up primo anno

Variabile	Medical	Surgical	P value
Cardiac event			0.6
Cardiac arrest/sustained VT	0/40 (0%)	0/21 (0%)	
Hospital admission (for symptoms)	4/40 (10%)	1/21 (4.8%)	
Sintomi			0.4
Chest pain	4/40 (10%)	0/21 (0%)	
Syncope	0/40 (0%)	0/21 (0%)	
Palpitations	1/40 (2.5%)	0/21 (0%)	
Other	4/40 (10%)	4/21 (18%)	
Pathological electrocardiogram	8/38 (21%)	3/18 (16%)	0.7
ECG stress test	13/30 (43%)	4/7 (57%)	NS
Ischemic ST changes	0%	0%	NS
NYHA ≥ 2	2/36 (5.6%)	0/22 (0%)	0.5
Echocardiography			
Ejection Fraction	66 % (60,70%)	60 % (60,68%)	0.4

Tabella 11: Follow up secondo anno

Variabile	Medical	Surgical	P value
Cardiac event			>0.9
Cardiac arrest/sustained VT	0/17 (0%)	0/12 (0%)	
Hospital admission (for symptoms)	2/17 (12%)	1/12 (8.3%)	
Sintomi			0.7
Chest pain	2/17 (12%)	0/12 (0%)	
Syncope	0/17 (0%)	0/12 (0%)	

Palpitations	0/17 (0%)	0/12 (0%)	
Other	1/17 (5.9%)	1/12 (8.3%)	
Pathological electrocardiogram	3/16 (19%)	3/12 (25%)	>0.9
ECG stress test	7/16 (44%)	4/5 (80%)	NS
Ischemic ST changes	0%	1/4 (25%)	NS
NYHA ≥ 2	1/15 (6.7%)	1/12 (8.3%)	0.7
Echocardiography			
Ejection Fraction	62 % (60,64.5 %)	64.5 % (61.8,67.2%)	0.4

Tabella 12: Follow up terzo anno

4.2 Confronto tra pazienti con AORCA e AOLCA

Dall'analisi statistica (*Figura 14*) è emerso che ci sono delle differenze tra i pazienti portatori di una o dell'altra anomalia coronarica, sia alla presentazione che al follow-up.

I pazienti che presentano AORCA e AOLCA ricevono la diagnosi con età mediane di 40 anni (IQR: 14-54 anni) per la prima anomalia, 21 anni (IQR: 11-51 anni) per la seconda.

In particolare, il reperto diagnostico è spesso incidentale (44% nei pazienti con AORCA, 35% nei pazienti con AOLCA).

La percentuale di presentazione dei sintomi risulta essere, in entrambe le condizioni, appena sotto il 60%.

Nonostante ciò, lo spettro sintomatologico è risultato differente nelle due anomalie, presentandosi più frequentemente con dolore toracico e sincope nel caso di AOLCA, in assenza di casi di dispnea, emersi solo in presenza di AORCA.

Nello specifico della anomalia anatomica è interessante notare come le AORCA, del nostro pool di pazienti, siano più frequentemente associate a quelle ad alto rischio, infatti:

- Decorso interarterioso: 96% per AORCA e 59% per AOLCA ($p < 0.001$)
- Decorso intramurale: 72% per AORCA e 32% per AOLCA ($p < 0.001$)
- Slit-like orifice: 65% per AORCA e 18% per AOLCA ($p = 0.2$)
- Acute angle take-off: 70% per AORCA e 34% per AOLCA ($p < 0.001$)

Per quanto riguarda eventi cardiaci avversi od anche una necessità di ricovero ospedaliero per tipici sintomi cardiaci, tra le due categorie non si notano particolari divergenze.

L'elettrocardiogramma di base è più frequentemente patologico in caso di anomalia coronaria destra (29% per AORCA e 13% per AOLCA, $p = 0.069$), presentando come alterazioni più rappresentate: emiblocco anteriore sinistro (4%), ipertrofia ventricolare sinistra (4.8%), ST sovraslivellato (3.2%), onda T negativa in aVL (3.2%) ed in V1-V2-V3 (2.4%).

Di nota, all'ECG stress test una anomalia di tipo ischemico del segmento ST, si è verificata nel 23% dei pazienti con AORCA e 42% in quelli con AOLCA ($p = 0.3$), allo stesso modo per anomalie all'ECG di base, risultanti più frequenti in casi di anomalia della coronaria destra (29% vs 13%, $p = 0.069$).

La tecnica chirurgica "coronary unroofing" è stata eseguita nell'85% dei pazienti con AORCA e nel 50% di quelli con AOLCA ($p = 0.014$).

Circa il follow-up invece, nessuno dei due gruppi ha avuto arresti cardiaci, mentre necessità di ricovero ospedaliero risulta per il 18% per AOLCA e 3.9% per AORCA ($p = 0.008$), mentre per quanto riguarda le indagini ecocardiografiche si è visto una prevalenza nelle AORCA di anomalie cinetiche del ventricolo sinistro (12%) contro un 7.1% delle AOLCA, ma frazione d'ieiezione e riempimento ventricolare sono normali ed equiparabili tra i due gruppi.

Per concludere, tramite l'analisi al propensity score, risulta che non ci sia una differenza statisticamente significativa tra AORCA e AOLCA in termini di insorgenza dei MACE ($p = 0.9$) (*Tabella supplementare 2*).

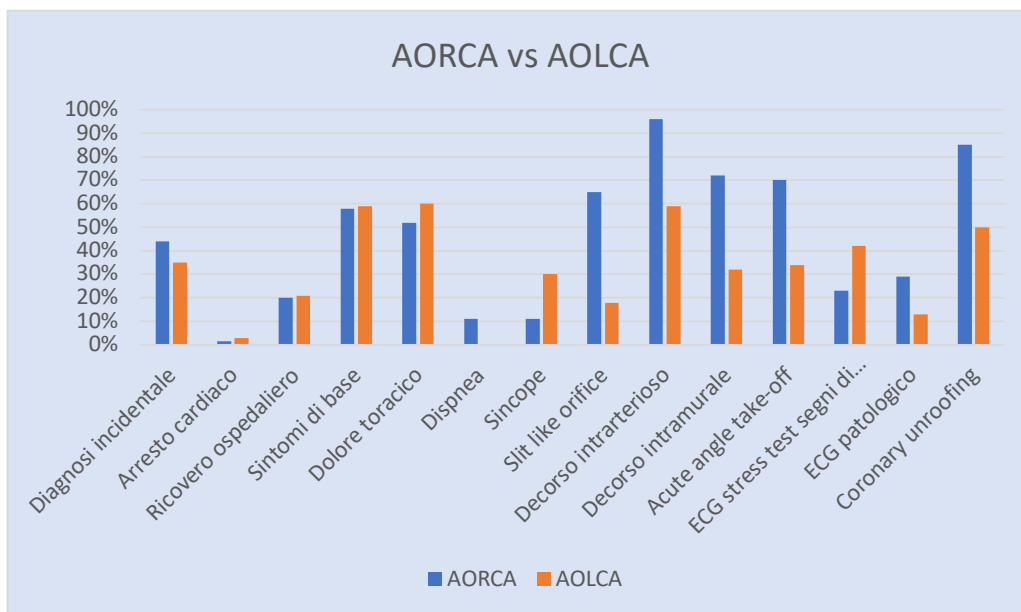


Figura 14: caratteristiche a confronto AORCA vs AOLCA

Di particolare interesse sono i risultati delle risonanze magnetiche cardiache, in cui è stata valutata la presenza di fibrosi con positività LGE, effettuate in 46 pazienti con anomalia della coronaria destra ed in 12 con anomalia della coronaria sinistra. La positività del LGE è stata rilevata in 16/20 di casi portatori AORCA e in 4/20 portatori di AOLCA.

I pazienti che presentano fibrosi hanno un'età mediana di 44 anni (32-54 anni) rispetto agli LGE negativi, 22 anni (12-47 anni).

In caso di positività all'LGE, si indaga il pattern specifico dello stesso (*Figura 15*). Dai nostri risultati è emerso che, dei 20 pattern:

- 11 erano di tipo ischemico, in particolare 9/16 in AORCA, 2/4 in AOLCA; in caso di AORCA, inoltre, 6 pazienti presentavano fibrosi transmurale e 3 subendocardica; in caso di AOLCA la fibrosi era sempre subendocardica.
- 9 erano di tipo non ischemico (7/16 in AORCA, 2/4 in AOLCA).

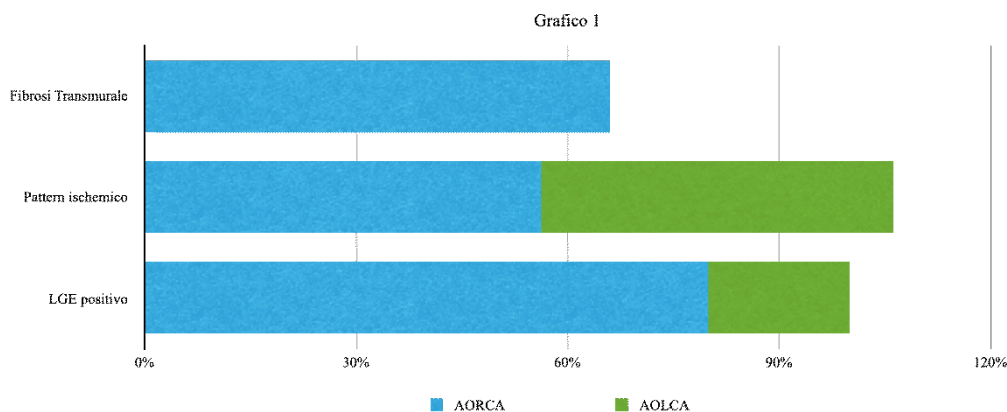


Figura 15: Confronto LGE AORCA vs. AOLCA

Per quanto concerne i decorsi maggiormente rappresentativi, quello interarterioso corrisponde all'85% dei casi essendo presente in 17 pazienti, 2 retroaortici (10%), 1 prepolmonare (5%) (*Tabella 13*).

I pazienti con segni di fibrosi alla RMN cardiaca, rispetto ai pazienti LGE negativi, erano a loro volta più associati a:

- Anomalie ad alto rischio: presenza di slit-like orifice (60% vs. 39%, $p=0.11$), decorso interarterioso (85% vs. 72%, $p=0.7$), decorso intramurale (50% vs. 57%, $p=0.6$);
- Presenza leggermente maggiore di sintomatologia (50 vs 48%, $p=0.9$);
- Anomalie all'ECG: 47% vs. 24%, nello specifico, fibrillazione atriale (5% vs. 0%), ipertrofia ventricolare destra (5% vs. 0%), negatività delle onde T sia nelle derivazioni precordiali che periferiche, segmento ST sottoslivellato (5% vs. 1.9%);
- Anomalie cinetiche all'ecocardiogramma: del ventricolo sinistro (39% vs. 4.3%), del ventricolo destro (6.2% vs. 2%). I valori di frazione di eiezione del ventricolo sinistro hanno mediana simile ovvero, 60 in LGE positivo e 63 in LGE negativo, mentre i range interquartili sono rispettivamente 44-66 e 60-68 ($p=0.027$).

Gli eventi cardiaci legati alla presenza di LGE hanno una frequenza maggiore e differenza statisticamente significativa ($p=0.010$), in particolare ci riferiamo all'arresto cardiaco o alla necessità di ricovero ospedaliero.

La classe clinica NYHA ≥ 2 era presente nel 20% di pazienti con LGE positivo, contro lo 0% degli LGE negativo ($p=0.005$).

Variabile	LGE positivo	LGE negativo	Totale	p-value
Età alla diagnosi	44 (32-54)	22 (13-47)	31 (15-50)	0.006
AORCA	16/20 (80%)	30/54 (56%)	46/74 (62.1%)	0.6
AOLCA	4/20 (20%)	8/54 (14.8%)	12/74 (16.2%)	0.6
Decorso interarterioso	17/20 (85%)	39/54 (72%)	56/74 (76%)	0.7
Intramural course	10/20 (50%)	31/54 (57%)	41/74 (55%)	0.6
Slit-like orifice	12/20 (60%)	20/54 (39%)	32/74 (45%)	0.11
Acute angle take-off	10/19 (51%)	24/48 (50%)	34/67 (51%)	0.8
Cardiac Event				0.010
No	10/20 (50%)	45/54 (83%)	55/74 (74%)	
Arresto cardiaco	1/20 (5%)	1/54 (1.9%)	2/74 (2.7%)	
Ricovero ospedaliero	9/20 (45%)	8/54 (15%)	17/74 (23%)	
Frazione d'eiezione VS (Eco)	60% (44-66%)	63% (60-68%)	62% (60-66%)	0.027
Baseline symptoms	10/20 (50%)	26/54 (48%)	36/74 (49%)	0.9
Sport a scopo ricreativo	8/20 (42%)	30/54 (56%)	38/74 (52%)	0.3
Agonismo	6/20 (32%)	22/54 (41%)	28/74 (38%)	0.5
Visita medico sportiva	4/20 (20%)	25/54 (46%)	29/74 (40%)	0.071
IVUS performed	5/16 (32%)	29/36 (81%)	34/52 (66%)	0.002
NHYA \geq 2	4/20 (20%)	0/54 (0%)	4/74 (5.4%)	0.005
Correzione chirurgica	8/20 (40%)	17/54 (31%)	25/74 (34%)	0.5

Tabella 13: LGE positivo vs. LGE negativo

4.2.1 Confronto tra pazienti in base all'età

I pazienti per questo paragrafo sono stati suddivisi in base all'età e si è preso come riferimento i 30 anni.

Questa suddivisione è stata effettuata per rendere il confronto statistico il più significativo possibile, considerando classi di pazienti più ampie e con numerosità equiparabile.

Il numero di pazienti considerati sotto i trenta anni è 111, rappresentando il 49% del totale; i pazienti, invece, sopra i 30 anni risultavano in numero assoluto 115, rappresentando il restante 51% del totale.

I dati più rilevanti (*Tabella 14*) di questo confronto sono quelli riguardanti soprattutto la sintomatologia che è risultata più frequentemente presente nei pazienti con età superiore a 30 anni ($p < 0.001$); da notare come il dolore toracico, per frequenza, sia leggermente superiore nei pazienti che superano la soglia dei trenta anni (55% contro il 49%), invece la sincope si è verificata maggiormente nei pazienti più giovani, 28% dei casi, mentre in pazienti con più di 30 anni si è presentata nel 7% dei casi. La differenza del tipo di sintomo ha differenza significativa, con $p = 0.035$.

Eventi cardiaci avversi (arresto cardiaco e ricovero ospedaliero), con differenza statisticamente significativa ($p < 0.001$), in pazienti con età superiore ai 30 anni li hanno presentati nel 33.9% dei casi, i pazienti con età inferiore ai 30 anni nel 8%.

Anomalie elettrocardiografiche, seppur aspecifiche, sono più spesso rappresentate nel gruppo di pazienti con età più avanzata (36% vs 15%, $p < 0.001$).

All'ECG stress test ci sono state alterazioni in senso ischemico nel 46% contro il 6.8% dei pazienti più adulti ($p < 0.001$).

La classe NYHA come si si aspetta, ha valore ≥ 2 nel 22.4% nelle persone con più di 30 anni e nel 3.6% di quelli con meno di 30 anni ($p < 0.001$).

Trend che si mantengono nel follow up.

L'intervento chirurgico è stato effettuato nel 32% dei casi in pazienti nei pazienti con età > 30 anni, mentre per l'altra categoria dei pazienti nel 23%.

Variabile	Overall (n=226)	Età < 30 anni (n=115)	Età > 30 anni (n=111)	P value
Decorso intramurale	117/225 (52%)	52/114 (46%)	65/111 (59%)	0.051
Baseline symptoms	114/226 (50.4%)	43/115 (38%)	71/111 (64%)	<0.001
Chest pain	60/114 (53%)	21/44 (49%)	39/70 (55%)	0.035
Dispnea	10/114 (8.8%)	1/44 (2.3%)	9/70 (13%)	0.035
Palpitations	8/114 (7%)	3/44 (7%)	5/70 (7%)	0.035
Syncope	17/114 (15%)	12/44 (28%)	5/70 (7%)	0.035
Myocardial infarction	6/114 (5.3%)	1/44 (2.3%)	5/70 (7%)	0.035
Other	4/114 (3.5%)	1/44 (2.3%)	3/70 (4.2%)	0.035
Cardiac events				<0.001
Cardiac arrest	4/210 (1.9%)	1/108 (0.9%)	3/102 (2.9%)	
Hospital admission	40/210 (19%)	8/108 (7.1%)	32/102 (31%)	
ECG Patologico	50/200 (25%)	16/106 (15%)	34/94 (36%)	<0.001
Alterazioni ST ischemiche	21/84 (25%)	3/44 (6.8%)	18/40 (46%)	<0.001
NYHA ≥ 2	24/176 (6.1%)	3/83 (3.6%)	21/93 (22.4%)	<0.001

Tabella 14: Confronto pazienti con età < o > di 30 anni

Una seconda suddivisione è stata fatta anche tra pazienti pediatrici ed adulti (*Figura 16*) ed i dati più interessanti sono quelli inerenti all'ecocardiografia, in quanto è risultata superiore nei pazienti pediatrici rispetto a quelli adulti in quanto a visualizzazione delle coronarie (93% vs. 26%), sospetto di AAOCA (80% vs. 27%), diagnosi di AAOCA (40% vs. 17%).

La diagnosi è stata anche più spesso accidentale nei pazienti pediatrici (61% vs. 39%) e per quanto riguarda la sintomatologia è, come ci si aspettava, più frequentemente presente nella popolazione adulta, con prevalenza del dolore toracico (56%). Sempre inerente alla sintomatologia, la percentuale di sincope è maggiore in età < 18 anni, in quanto risulta al 29% contro gli 8.9% degli adulti. L'intervento chirurgico, invece, è stato raccomandato nel 18% dei pazienti pediatrici e nel 34% di quelli adulti.

Anomalie in senso ischemico del tratto ST all' ECG stress test, sono di gran lunga superiori nei pazienti adulti; infatti, parliamo di un 42% contro un 2.9%.

Dato di nota, è stato quello della positività al LGE, in quanto è presente in un 7.7% della popolazione pediatrica, da specificare che il 50% di questi avessero pattern ischemico e l'altro 50% pattern non ischemico.

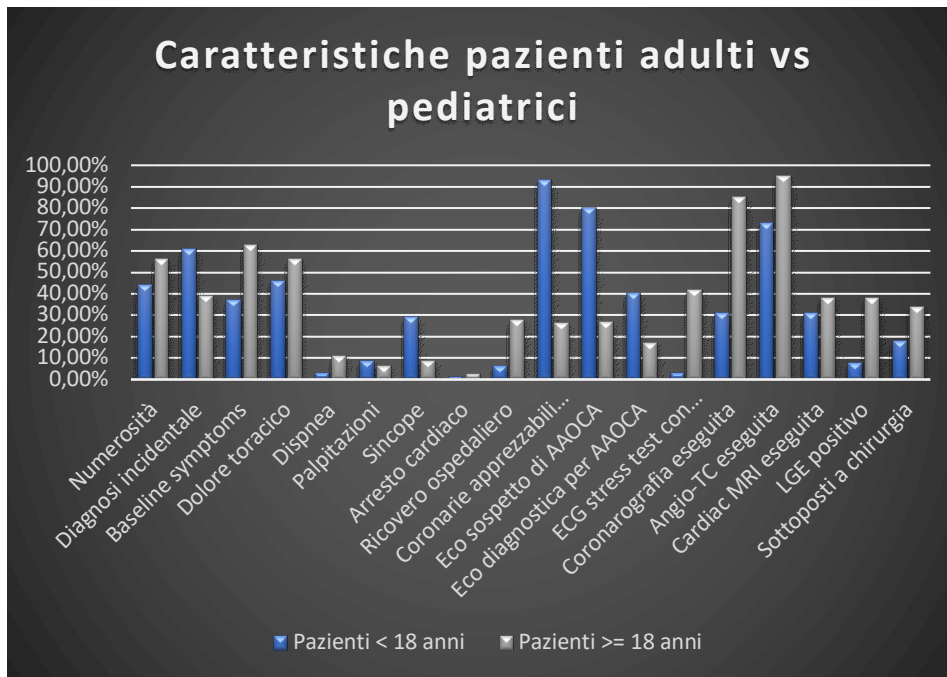


Figura 16: pazienti adulti vs pazienti pediatrici

5 DISCUSSIONE

Questo è il primo studio prospettico multicentrico europeo riguardante l'*outcome* a breve e medio termine di pazienti con AAOCA trattati con approcci differenti (correzione chirurgica o follow up clinico).

Abbiamo dimostrato che il trattamento chirurgico ha un basso rischio operatorio. Non c'è differenza significativa nella sopravvivenza o nell'insorgenza di MACE in un follow up a breve termine.

Diversi sono i quesiti posti in merito all'oggetto in studio, molti dei quali non trovano ancora una risposta certa, ma solo valide ipotesi. I seguenti sono i punti, oggetto di discussione, sui quali ci siamo interrogati.

MANAGEMENT DIAGNOSTICO (ECO E STRESS TEST)

L'ecocardiogramma e lo stress test cardiaco sono due fondamentali indagini diagnostiche e nello specifico ambito delle AAOCA, sulla base dei risultati, concordi con la letteratura, potrebbero avere un ruolo importante. In particolare, l'ecocardiogramma si è dimostrato potenzialmente diagnostico prevalentemente in bambini o adolescenti/giovani adulti, avendo questi, una migliore finestra acustica. Questi ultimi ricevevano diagnosi, generalmente, durante le visite per l'idoneità sportiva, nonostante la quasi totalità di questi pazienti fosse asintomatica e, quindi, senza nessun sospetto di patologia cardiaca. Nello specifico del nostro studio, in pazienti con età < 18 anni le coronarie risultavano apprezzabili nel 93% dei casi, si poneva sospetto di AAOCA nel 80% ed infine diagnostico nel 40%.

Trattandosi di un'indagine operatore dipendente, nel momento in cui si rilascia una idoneità sportiva, bisogna essere sicuri di aver escluso anche una eventuale AAOCA, dal momento che questa rappresenta la seconda causa di morte improvvisa in giovani adulti, soprattutto gli atleti. La motivazione per il quale questo esame spesso non risulta diagnostico, probabilmente risiede nel fatto che molto spesso l'origine delle coronarie non vada ricercata, perché magari siamo di fronte ad un adulto e non in ambito di medicina dello sport (59).

Gli stress test sono strumenti diagnostici fondamentali per la decisione di intervenire chirurgicamente o meno, la problematica risiede nel fatto che spesso sono responsabili di numerosi falsi negativi. Ad esempio, un ECG stress test, spesso non si riesce a raggiungere una percentuale di frequenza cardiaca prevista, tale per cui non si raggiunge uno sforzo estremamente vigoroso, dai nostri risultati infatti, emerge che tipicamente si raggiunge un massimo del 90%, quando sarebbe auspicabile arrivare alla soglia massima, calcolata tramite la formula: $220 - \text{età}$.

Per i test di stress sono stati proposti dei protocolli per renderli quanto più affidabili possibile, in quanto bisogna cercare di innescare anche la componente dinamica implicata nella fisiopatologia della patologia per evitare falsi negativi. Nei test invasivi, ad esempio, Angelini et al.(37) hanno introdotto un test denominato "SAD", che prevede uno stress test farmacologico con infusione rapida di 500 ml di soluzione salina, infusione graduale di dobutamina fino a $40 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ e in aggiunta 0,5 mg di atropina se la frequenza cardiaca è inferiore a 140 bpm al termine dell'infusione di dobutamina (37)(68). Questo protocollo di stress test è quello più vicino all'esercizio vigoroso, ma ha due principali limitazioni. In primo luogo, una frequenza cardiaca target fissa di 140 bpm manca dell'adattamento correlato all'età e, quindi, porta a un carico di esercizio insufficiente tra i pazienti più giovani. In secondo luogo, è necessaria l'infusione di soluzione salina, poiché la dobutamina diminuisce il precarico e quindi la pressione arteriosa sistolica, lo stress della parete aortica e il consumo di ossigeno del miocardico. Pertanto, si applica un approccio aggressivo con infusione costante di soluzione salina durante l'intera procedura invasiva (di solito più di 1.500 ml di soluzione salina per prevenire una diminuzione del precarico) e si tenta di raggiungere il 100% della frequenza cardiaca massima, con l'utilizzo dell'atropina in aggiunta all'infusione di dobutamina in corso per simulare un vigoroso esercizio fisico ai limiti massimi. Questa modalità però non è, ovviamente, praticabile per ogni paziente e dovrebbe essere mirata al fine di simulare il massimo esercizio fisico e ottenere risultati conclusivi anche in assenza di ischemia (cioè risultati veramente negativi). In futuro, quindi, riteniamo sia imprescindibile la ricerca di protocolli sempre più efficaci ed età correlati, in modo da rendere i test da sforzo una tecnica diagnostica ancora più significativa.

FIBROSI E RMC

Oggetto di notevole interesse è l'eventuale fibrosi che si potrebbe venire a creare in pazienti con AAOCA e di conseguenza l'importanza della RMC si incrementerebbe sia per quanto riguarda una prima valutazione che per il follow-up.

Finocchiaro e colleghi (77) hanno notato, tramite analisi istopatologiche *post-mortem* che ci fosse una prevalenza fibrotica di gran lunga maggiore in ARCA rispetto ad ALCA.

In particolare, lo studio di riferimento dimostrava che la morte improvvisa sopraggiungeva principalmente nei pazienti con ALCA durante lo sforzo fisico, a differenza dei pazienti con ARCA, nei quali il decesso avveniva soprattutto a riposo o durante il sonno.

Le motivazioni non sono ancora del tutto chiare, ma un'ipotesi potrebbe essere che nelle AOLCA, l'SCD sopraggiungesse per aritmia ventricolare causata da un'ischemia acuta massiva, con un così rapido decorso degli eventi da risultare insufficiente lo sviluppo di necrosi e/o fibrosi.

Al contrario, nei pazienti con ARCA, generalmente con età più avanzata, potevano essersi verificati ripetuti episodi ischemici, i quali comportavano lo sviluppo di fibrosi, substrato ideale per la genesi di aritmie fatali, quindi, anche a riposo.

Considerando l'età avanzata del paziente, non si può escludere che la causa del decesso possa essere dovuta ad una sindrome aritmica primaria misconosciuta e non da anomalia coronarica, per cui diventa difficile identificarne la causa.

I nostri risultati, nonostante non siano numericamente importanti, concordano con la letteratura, in quanto, la positività del LGE è stata rilevata in 16/20 pazienti con AORCA e in 4/20 di quelli con AOLCA. I pattern degli LGE positivi sono 11/20 (55%) di tipo ischemico (9 aventi AORCA e 2 AOLCA) e 9/20 (45%) di tipo non ischemico (7 con AORCA e 2 con AOLCA), da precisare che il pattern ischemico, in caso di AORCA, fosse in 6 pazienti di tipo transmurale ed in 3 subendocardico, mentre in caso di AOLCA sono tutti di tipo subendocardico. Il riscontro di fibrosi è prevalente in pazienti con età più avanzata, avendo mediana 44 (32-54, $p=0.006$), questo dato è associabile alla prevalenza delle AORCA in pazienti con LGE positivo, poiché questi pazienti hanno una età mediana alla diagnosi di 40 anni. Rilevante è la presenza, nel 20% dei pazienti con positività al LGE, un NYHA ≥ 2 ,

a fronte di uno 0% dei pazienti con LGE negativo ($p=0.005$), risultato prevedibile, in quanto la fibrosi miocardica può danneggiare la funzionalità cardiaca.

Per quanto riguarda l'attività sportiva, quindi, è assodato che sia un trigger per aritmie fatali, soprattutto per pazienti giovani con AOLCA e con decorso interarterioso, ma non si esclude che ciò possa capitare anche in pazienti con AORCA.

Alla luce anche dei nostri risultati, si evince che si ricorre poco alla risonanza magnetica cardiaca, soprattutto in pazienti adulti, per i quali si preferisce la angio-TC, per cui in molti potrebbero avere un processo fibrotico in corso misconosciuto, motivo anche per il quale, la presenza di LGE è stata rivelata sporadicamente. Sarebbe opportuno, quindi, utilizzare questa indagine diagnostica in prima visita, ma soprattutto in follow up per evidenziare o monitorare questa problematica.

Questo concetto risulta di fondamentale importanza, in quanto una diagnostica efficace e precoce di questa condizione, che si evidenzia chiaramente con RMC, potrebbe cambiare le sorti dei pazienti con AORCA.

Questa anomalia, quindi, a differenza di ciò che si pensava in passato, non può essere considerata come benigna; da ciò ne deriva l'importanza di un tempestivo ed efficiente monitoraggio.

L'aspetto fibrotico di questa patologia, in ultima analisi, necessiterà di ulteriore approfondimento nei prossimi anni, anche per capire il cut-off di materiale fibrotico oltre il quale andrà eventualmente considerato l'impianto di un ICD, cosa da valutare tenendo in considerazione anche una ipotetica ripresa di attività sportiva agonistica, che attualmente, almeno in Italia, non è consentita.

In conclusione, sulla base anche dei risultati ottenuti circa le anomalie anatomiche ad alto rischio, le AORCA non andrebbero più considerate come anomalie benigne in senso assoluto, ma bisogna sempre valutare anche la presenza di caratteristiche anatomiche ad alto rischio.

LIMITE DI ETÀ PER L'INTERVENTO CHIRURGICO

Tipicamente si tende a considerare maggiormente una correzione chirurgica in pazienti di giovane età (< 30 anni), soprattutto se si è affetti da AOLCA. Il motivo risiede nel fatto che, oltre a rientrare nella fascia d'età più propensa all'attività sportiva soprattutto agonistica e quindi con possibile trigger per una eventuale SCD,

si suppone che con l'aumentare dell'età, la componente dinamica che concorre ad un meccanismo fisiopatologico delle AAOCA molto importante, possa perdere d'importanza. Questo potrebbe trovare risposta in un ispessimento graduale negli anni che conferisce maggiore rigidità alla parete aortica con una diminuzione della distensibilità della stessa. Questi risultati sono in linea con gli studi autoptici di Taylor et al. (32), che hanno riportato una diminuzione del rischio di SCD, causato da ACAOS, oltre i 30 anni. Tuttavia, il rischio contemporaneamente crescente di CAD concomitante può incorrere in ischemia miocardica a causa dello sviluppo di lesioni aterosclerotiche, che raramente colpiscono direttamente il segmento anomalo.

In pazienti con età maggiore a 25 anni con AORCA, invece, la migliore strategia per adesso sembra essere un follow-up periodico (75).

La decisione però deve essere ponderata anche sulla base della presenza o assenza di anomalie considerate ad alto rischio, della sintomatologia e della positività all'imaging in quanto ad ischemia.

I dati ottenuti da questo studio, dimostrano che l'indicazione all'intervento chirurgico risulta maggiore, in termini percentuali, nella classe di pazienti sopra i trent'anni.

Ciò potrebbe essere giustificato dal fatto che, gli stessi pazienti, prima dell'intervento, presentassero più frequentemente:

1. sintomatologia associata;
2. positività all'ecg stress test, in particolare segni di ischemia;
3. anomalie elettrocardiografiche;
4. NHYA ≥ 2 ;
5. presenza di decorso intramurale.

In definitiva, sarebbe opportuno che il management clinico e terapeutico del paziente andasse effettuato sulla base di diversi elementi: anagrafici, clinici e diagnostici.

EFFETTI CHIRURGIA A LUNGO TERMINE

Le indicazioni chirurgiche per un paziente con AAOCA, con le evidenze scientifiche attuali, non sono ancora del tutto chiare. Questo è vero soprattutto in chi risulta totalmente asintomatico, per cui in questi casi, determinare il rischio di eventi cardiaci avversi nel corso della vita e rapportarlo al rischio operatorio è molto complicato.

L'intervento chirurgico risulta essere sicuro, con poche complicanze intra e postoperatorie, la mortalità dell'intervento, invece, è dello 0%. L'aspetto che necessiterà ulteriore approfondimento è senza dubbio la sua efficacia in termini di riduzione in futuro del rischio soprattutto di SCD, del mantenimento di una funzionalità cardiaca normale, del ritorno all'attività sportiva e della scomparsa della sintomatologia e quindi, in ultima analisi, una migliore qualità di vita in generale.

A tal proposito, Jegatheeswaran et al (76) dimostrano che dopo l'intervento chirurgico, circa l'80% dei pazienti è libero da ischemia, verificata con test da sforzo. Seguendo questo trend, se ciò dovesse essere confermato in futuro con ulteriori studi, si palesa la possibilità che la chirurgia possa garantire, oltre che sicurezza, anche la sua efficacia, o almeno in parte.

Inerente a quanto appena affermato, è interessante notare come ci possa essere una probabilità maggiore nei pazienti operati, rispetto a quelli seguiti solo con follow-up clinico, di ritornare ad un normale stile di vita, senza restrizioni sportive (75). A supporto di ciò, abbiamo le raccomandazioni della AHA/ACC (78), che suggeriscono un possibile ritorno all'attività sportiva, dopo una riuscita correzione chirurgica di un'anomalia coronarica con origine dal seno opposto, dopo 3 mesi dall'intervento e negativi per quanto riguarda la sintomatologia e gli stress test, senza evidenza di ischemia o aritmie cardiache. Nei nostri dati riguardanti il follow-up dei pazienti sottoposti a chirurgia, sembrerebbe che ci sia stata una riduzione all'ECG stress test in termini di sintomatologia, aritmie e positività circa alterazioni ischemiche del segmento ST.

Aspetto da considerare è che non ci sia differenza statisticamente significativa in termini di MACE, tra i pazienti sottoposti a chirurgia e quelli seguiti con follow up clinico. Ciò probabilmente è dovuto alla non soddisfacente numerosità di pazienti

sottoposti al follow up ed al poco tempo trascorso dall'inizio dello studio, verosimilmente quando lo stesso arriverà a termine avremo dati più chiari e significativi.

LIMITI DELLO STUDIO

I limiti di questo studio sono essenzialmente la brevità del follow-up considerato, in quanto questa analisi rappresenta una preliminare valutazione di uno studio prospettico in itinere. Inoltre, persiste ancora una eterogeneità intercentro nelle modalità di monitoraggio clinica e strumentale dei pazienti, che a questo stadio preliminare ha causato la mancanza di alcuni dati richiesti (in quanto non sempre raccolti dagli esaminatori).

6 CONCLUSIONI

Questo studio conferma che, come da letteratura, l'anomalia di origine aortica della coronaria destra è più frequente dell'anomalia di origine aortica della coronaria sinistra.

L'intervento chirurgico correttivo in caso di presenza di AAOCA è sicuro, con mortalità e complicanze maggiori postoperatorie assenti.

I benefici della chirurgia, rispetto ai pazienti seguiti in follow-up clinico, sembrano essere quelli di ridurre la sintomatologia e la presenza di anomalie ischemiche all'ECG stress test.

Tra i pazienti sottoposti o meno a intervento chirurgico, non è stata rilevata una differenza statisticamente significativa in termini di sviluppo di MACE, durante il follow up degli stessi.

Ciò potrebbe essere conseguenza di una breve caratterizzazione, in termini temporali, del follow up dei pazienti.

In definitiva, dunque, gli effetti dell'intervento chirurgico a lungo termine, rimangono ancora sconosciuti.

Il confronto tra AORCA e AOLCA mostra una netta prevalenza, nella prima, della associazione di tale condizione ad anomalie anatomiche ad alto rischio.

Inoltre, nei pazienti con AORCA si è più frequentemente evidenziata fibrosi come reperto alla RMN cardiaca effettuata in prima visita, costituendo un substrato ideale per aritmie potenzialmente fatali.

Per tali motivazioni, l'anomalia di origine della coronaria destra non può essere considerata una condizione benigna in senso assoluto, ma è necessaria una valutazione diagnostica globale.

In definitiva, soprattutto nei pazienti che presentano AORCA, l'indagine tramite RMN cardiaca deve essere celere, precisa e con metodica adeguata (tramite utilizzo di Gadolinio) atta a rilevare la fibrosi.

Il ritrovamento di una positività all'LGE, infatti, potrebbe cambiare, in modo sostanziale, il management e l'outcome dei pazienti.

TABELLE SUPPLEMENTARI

Tabella supplementare 1:

Confidential

Euro AAOCA
Page 1

Demographics and Anatomical data

Record ID

Institution ID

- Bern, Per Cardiology, Switzerland
- Bern, Cardiac Surgery, Switzerland
- Augusta GA USA
- Lisboa, Portugal
- Athens, Greece
- Gent, Belgium
- Padua Ped
- Padua CCH ped
- Padua Adult Cardiology
- Bratislava, Slovakia
- Milano San Donato, Italy
- Groningen, Netherlands
- Hannover, Germany
- London Evelina Hospital, UK
- Parma, Italy
- Madrid, Spain
- Barcelona, Spain
- Madrid Gregorio Maranon Hosp., Spain
- Lausanne, CH
- Med Sport Treviso, IT
- Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata
Cardiologia e Cardiocirurgia di Verona
- Antwerp, Belgium
- Bruxelles

Patient Initials

(Ex. Paul Smith01 = PS01)

Date of birth

(Year-Month-Day)

Age at diagnosis

Gender

- male
- female

Weight

(Kg)

Height

(cm)

Body Mass Index

Confidential

Page 2

Anomalous Coronary Origin

RCA from left anterior sinus with anomalous course
 LAD from right anterior sinus with anomalous course
 LMCA from right anterior sinus with anomalous course
 LAD from RCA
 RCA from LMCA
 Other

Specify

Anomalous Course (according to Cheezum et al (JACC 2017))

Interarterial (Between aorta and pulmonary artery)
 Subpulmonic (Intraseptal, or through the canal septum)
 Prepulmonic (Anterior to pulmonary outflow)
 Retroaortic
 Retrocardiac
 Other

Specify

Intramural Anomalous Coronary Course

Yes
 No

Circular Orifice

Yes
 No

Slit like orifice

Yes
 No

Coronary ostia location

Two on the right sinus
 Two on the left sinus
 One on the right sinus
 One on the left sinus

Acute angle of Take-off

Yes
 No

Diagnosis

incidental finding (asymptomatic)
 symptoms

Confidential

Euro AAOCA
Page 1**Symptoms and Indications**

Record ID _____

Baseline Symptoms

- Yes
 No

Type of Symptoms

- Chest Pain
 Aborted Sudden Cardiac Death requiring CPR
 Dyspnea
 Palpitations
 Presyncope
 Syncope
 Fatigue
 Arrhythmias
 Gastrointestinal Symptoms
 Myocardial Infarction
 Sudden Death
 Unspecified
 Other

Other Specify _____

Recreational Sport Activity

- Yes
 No

Competitive Sport Activity

- Yes
 No

Previous Sport Medicine Visit

- Yes
 No

Final indication for : surgical intervention

- Yes
 No

Final indication for :Cardiac Interventional Procedure

- Yes
 No

Final indication for: Clinical Follow Up

- Yes
 No

Cardiac Malformations

- Yes
 No

Cardiac Malformation Type

- bicuspid aortic valve
 atrial septal defect
 aortic valve regurgitation
 aortic valve stenosis
 mitral valve regurgitation
 mitral valve stenosis
 patent ductus arterioles
 ventricular septal defect
 other

Confidential

Page 2

Other cardiac malformation

Extra-cardiac malformations

- Yes
 No

Extra-cardiac malformations type

- 22q11 deletion
 Alagille syndrome (intra-hepatic biliary duct agenesis)
 Asplenia
 Di George syndrome
 Marfan's syndrome
 Down's syndrome
 Williams Beuren syndrome
 Turner's syndrome
 Polysplenia
 Other abnormality

Other Extracardiac

Confidential

Euro AAOCA
Page 1**Visit-ECG-Echocardiography**

Record ID _____

Baseline Visit Date _____

Age baseline visit _____

Symptoms

- no
 chest pain
 syncope
 palpitations
 other

Specify other symptoms _____

Cardiac events

- no
 cardiac arrest/ sustained VT
 hospital admission (for symptoms)
 (Arhythmic storm = ≥ 3 VF or VT in the previous 24h)

cardiac arrest/VT date _____

Current medical treatment

(drugs) _____

ICD

- Yes
 No

NYHA class

- 1 2 3 4

BASELINE ECG

Electrocardiogram

- Normal
 Pathological

Normal ECG

- Normal
 Sinus Bradycardia
 I degree AV Block
 II degree AV Block Mobitz 1
 Incomplete RBBB
 Isolated Left Ventricular Hypertrophy
 Early repolarization in V1-V3 leads
 Early repolarization in V4-V6 leads
 Early repolarization Inferior leads

Pathological ECG

- Atrial Fibrillation/Flutter
 - Atrial ectopic rhythm/Junctional
 - Pacemaker induced
 - Short PR interval
 - I degree/II degree type 1 AV block
 - Left Atrial Hypertrophy
 - Right Atrial Hypertrophy
 - Fragmented QRS
 - Incomplete RBBB
 - Complete RBBB
 - Left Anterior Hemiblock / Left Axis Deviation
 - Left Posterior Hemiblock / Right Axis Deviation
 - Complete LBBB
 - Left Ventricular Hypertrophy
 - Right Ventricular Hypertrophy
 - Delta Wave (WPW syndrome)
 - Pathological Q waves (1/4R o almeno 1mm)
 - Early Repolarization V1-3
 - Early Repolarization V4-V6
 - Inferior Early Repolarization
 - Brugada Type 1
 - Brugada Type 2
 - Brugada Type 3
 - Epsilon Wave (ARVC)
 - Negative T wave V1
 - Negative T wave V2
 - Negative T wave V3
 - Negative T wave V4
 - Negative T wave V5
 - Negative T wave V6
 - Negative T wave I
 - Negative T wave II
 - Negative T wave III
 - Negative T wave aVL
 - Negative T wave aVF
 - Long QTc Bazett's (M> 440 msec, F>460 msec)
 - Short QTc < 341 msec
 - Low voltages (< 5mm) in I-II-III and aVF-aVL-aVR leads
 - Low voltages (< 10mm) in V1-6 leads
 - Significant ST elevation
 - Significant ST depression
- (Pathological Q waves: Q voltage = 1/4 R wave voltage or 1 mm)

Upload the ECG

(Please Remember to Remove/Delete all Patients' Personal Data)

Echocardiography

Indexed LV EDV

_____ (ml/mq)

LV EF

_____ (% (0-100%))

LV wall motion abnormalities

- Yes
- No

Confidential

Page 3

Shortening Fraction

(% (0-100%))

TAPSE

(mm)

RV wall motion abnormalities

 Yes
 No

coronary arteries appreciable?

 Yes
 No

Suspicious for AAOCA?

 Yes
 No

Diagnostic for AAOCA?

 Yes
 No

RAC sign? Retroaortic course

 Yes
 No

Other Significant Findings

Diagnosis/Therapy/Conclusion

Any Change to the Therapy?

 Yes
 No
(Beginning or Stop of a Pharmacological Treatment
only)

which change

Please Report Any Further Significant findings

Confidential

Euro AAOCA
Page 1**Coronary angiography/FFR/IVUS/CT angiography**

Record ID _____

Coronary angiographyAny Coronary angiography Performed Yes No

Date _____

(Year/Month/Day)

Diagnostic for AAOCA? Yes
 Nocritical atherosclerotic coronary artery disease? Yes
 No

Coronaries Involved

-
- Left Main
-
-
- Left Anterior Descending
-
-
- Left Circumflex
-
-
- Right
-
-
- Intermediate

Intramyocardial Bridges Presence Yes
 NoFFR or IFR performed? Yes
 No

iFR Value _____

FFR Value _____

IVUS performed? Yes
 No

IVUS report summary _____

Cardiac CT angiographyCardiac CT angiography performed? Yes
 No

Cardiac CT angiography date _____

(Year/Month/Day)

Diagnostic for AAOCA? Yes
 No

30-06-2022 17:13

projectredcap.org



AAOCA incidental finding?

- Yes
- No

Please Report Any Further Significant Information

Confidential

Euro AAOCA
Page 1**Cardiac Stress Test/Myocardial SPECT/Ecostress**

Record ID _____

ECG stress test type

- cycle
 treadmill
 step

ECG STRESS TEST

Ergometry

- Yes
 No

Date

 (In case of more than one test, insert the closer to the visit)

Maximal HR

% predicted max HR

 (E.g. 95%)

Max Watt

Ischemic ST changes?

- Yes
 No

Any Symptoms Reported?

- None
 Chest Pain
 Weakness
 Dyspnea
 Syncope
 Tachycardia

Arrhythmias During the Test

- Yes No

Which Arrhythmias?

- Isolated Atrial Ectopic Beats
 Organized Atrial Ectopy (Couple, triplet, run)
 Monomorphic Isolated Ventricular Ectopy
 Polimorphic Isolated Ventricular Ectopy
 Organized Ventricular Ectopies (Couples, Triplet, Run)
 AV Block

Arrhythmias Behavior

- No changes during
 Appear During Stress
 Disappear During Stress
 Appear with Rest
 Disappear with Rest

30-06-2022 17:13

projectredcap.org



Stress Test result negative
 positive
 not significant

Myocardial SPECT

Myocardial SPECT Yes
 No

Pharmacological stressor Yes
 No

Which stressor? _____

Max HR _____

(bpm)

% predicted max HR _____

(%)

Max Watt _____

Hypoperfusion during stress

- basal anterior
- basal antero-septal
- basal infero-septal
- basal inferior
- basal infero-lateral
- basal antero-lateral
- mid anterior
- mid antero-septal
- mid infero-septal
- mid inferior
- mid infero-lateral
- mid antero-lateral
- apical anterior
- apical septal
- apical inferior
- apical lateral
- apex

Confidential

Page 3

Hypoperfusion at rest	<input type="checkbox"/> basal anterior <input type="checkbox"/> basal antero-septal <input type="checkbox"/> basal infero-septal <input type="checkbox"/> basal inferior <input type="checkbox"/> basal infero-lateral <input type="checkbox"/> basal antero-lateral <input type="checkbox"/> mid anterior <input type="checkbox"/> mid antero-septal <input type="checkbox"/> mid infero-septal <input type="checkbox"/> mid inferior <input type="checkbox"/> mid infero-lateral <input type="checkbox"/> mid antero-lateral <input type="checkbox"/> apical anterior <input type="checkbox"/> apical septal <input type="checkbox"/> apical inferior <input type="checkbox"/> apical lateral <input type="checkbox"/> apex
Number of ischemic segments	_____
Stress Test result	<input type="radio"/> negative <input type="radio"/> positive <input type="radio"/> not significant
Ischemic ST Changes?	<input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No
Arrhythmias?	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Isolated Atrial Ectopic Beats <input type="checkbox"/> Organized Atrial Ectopy (Couple, triplet, run) <input type="checkbox"/> Monomorphic Isolated Ventricular Ectopy <input type="checkbox"/> Polimorphic Isolated Ventricular Ectopy <input type="checkbox"/> Organized Ventricular Ectopies (Couples, Triplet, Run) <input type="checkbox"/> AV Block
Symptoms?	<input type="checkbox"/> None <input type="checkbox"/> Chest Pain <input type="checkbox"/> Weakness <input type="checkbox"/> Dyspnea <input type="checkbox"/> Syncope <input type="checkbox"/> Tachycardia
Final SPECT results	<input type="radio"/> negative <input type="radio"/> positive <input type="radio"/> not significant
Ecostress	
Ecostress	<input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No
Pharmacological stressor	<input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No
Which stressor?	_____

 max HR

 (bpm)

 % predicted max HR

 (%)

 Hypokinesia at rest

- basal anterior
- basal antero-septal
- basal infero-septal
- basal inferior
- basal infero-lateral
- basal antero-lateral
- mid anterior
- mid antero-septal
- mid infero-septal
- mid inferior
- mid infero-lateral
- mid antero-lateral
- apical anterior
- apical septal
- apical inferior
- apical lateral
- apex

 Hypokinesia during stress

- basal anterior
- basal antero-septal
- basal infero-septal
- basal inferior
- basal infero-lateral
- basal antero-lateral
- mid anterior
- mid antero-septal
- mid infero-septal
- mid inferior
- mid infero-lateral
- mid antero-lateral
- apical anterior
- apical septal
- apical inferior
- apical lateral
- apex

 Number of ischemic segments

 Stress Test result

- negative
- positive
- not significant

 Arrhythmias?

- No
- Isolated Atrial Ectopic Beats
- Organized Atrial Ectopy (Couple, triplet, run)
- Monomorphic Isolated Ventricular Ectopy
- Polimorphic Isolated Ventricular Ectopy
- Organized Ventricular Ectopies (Couples, Triplet, Run)
- AV Block

Confidential

Page 5

Symptoms?

- None
- Chest Pain
- Weakness
- Dyspnea
- Syncope
- Tachycardia

Final Ecostress Result

- negative
- positive
- not significant

Please Report Any Further Significant findings

Confidential

Euro AAOCA
Page 1**Holter (only if done)**

Record ID _____

ECG HOLTER 24h

Holter Date _____

(Year/Month/Day)

Baseline Rhythm

- Sinus Rhythm
 Ectopic Atrial Rhythm
 Pacemaker induced Rhythm
 Atrial fibrillation
 Sinus rhythm and AF episodes

Mean HR _____

(bpm)

Min HR _____

(bpm)

Max HR _____

(bpm)

Mean HR (if AF) _____

(bpm)

Bradycardia

- No
 Nocturnal Pauses >3 sec nocturno
 Nocturnal AV block
 Daytime Pauses >3 sec
 Daytime AV Block

Premature Supraventricular Beats Number _____

Premature Supraventricular Beats Type

- single
 couples
 triplets
 run SVT

SVT maximal frequency _____

Maximal SVT duration _____

(sec)

Premature Ventricular Beats Number _____

Confidential

Page 2

Ventricular Arrhythmias

- monomorphic
- polymorphic
- RBBB Morphology
- LBBB Morphology
- Superior Axis
- Inferior Axis
- Intermediate axis
- Single
- Couples
- Triplets
- Non-sustained VT run
- Sustained VT Run

Non-Sustained Vt

Yes No

Non Sustained VT Maximal HR

Maximal Non Sustained VT duration

(sec)

Any Significant ST Depression

Yes No

Please Report the Holter Result

Please Report Any Further Significant Information

Confidential

Euro AAOCA
Page 1**Cardiac MRI (only if done)**

Record ID

MRI Date

(Year/Month/Day)

Available Images

 Yes
 No

LV: EDV

(ml/m²)

LV: EF

(%)

RV: EDV

(ml/m²)

RV: EF

(%)

Late Gadolinium Enhancement (Fibrosis)

 Yes
 No

LGE pattern

 ischemic pattern
 non ischemic pattern

LGE ischemic

 subendocardial
 transmural pattern

LGE non ischemic

 intramural
 subepicardial
 spot

Diagnostic for AAOCA?

 Yes
 No

Please Report Any Further Significant Findings

Confidential

Euro AAOCA
Page 1**Surgery or Intervention (only if done)**

Record ID _____

PERIPROCEDURAL

Date of the Intervention _____

(Year/Month/Day)

Type of Procedure

- Interventional
 Surgical

Why Interventional? _____

Type of primary surgery

- Coronary unroofing
 Coronary reimplantation
 CABG
 Pulmonary artery translocation
 Vouhe' procedure
 Ostioplasty
 Other

Specify procedure _____

CPBP

- Yes
 No

Total CPBP time _____

(Minutes)

Aortic Cross Clamp

- Yes
 No

Total aortic cross clamp time _____

(Minutes)

Intraoperative complications

- Yes
 No

Complication Type

- coronary lesion
 aortic valve lesion
 bleeding
 change of surgical strategy due to onset of complication
 perioperative ischemia
 mechanical cardiac support
 other

Specify complication _____

30-06-2022 17:13

projectredcap.org



Confidential

Page 2

Associated surgical procedure Yes
 No

Associated Surgical procedure type Coronary unroofing
 Coronary reimplantation
 CABG
 Pulmonary artery translocation
 Vouhe' procedure
 Ostioplasty
 Other

Specify Associated Procedure _____

Interventional procedure _____

Surgical Details

Number and Types of orifices 2 separate
 2 separate, close to each other, within the same sinus
 single orifice , within the sinus which bifurcates immediately, within the aortic wall
 single orifice , within the sinus which bifurcates out of the aortic wall

Slit like orifice Yes
 No

Circular orifice Yes
 No

High ostial take off Yes
 No

Intramural course Yes
 No

Interarterial_course Yes
 No

Intraconal & intraseptum Yes
 No

Aortic commissure reimplantation after unroofing Yes
 No

Intimal tacking down Yes
 No

Reimplantation technique: trapdoor Yes
 No

Aortic valve repair Yes
 No

Confidential

Page 3

POST-OPERATIVE THERAPY

Anticoagulants Yes
 No

Which Anticoagulant? LMWH
 Warfarin
 Apixaban
 Edoxaban
 Rivaroxaban
 Dabigatran

Platelet inhibitor Yes
 No

Which Platelet Inhibitor? Ticlopidine
 Cardioaspirin
 Ticagrelor
 Prasugrelor
 Clopidogrel

POSTPROCEDURAL

Mechanical Support Yes
 No

Which Mechanical Support?

Days on support

_____ (days)

Post-Operative complications Yes
 No

Which Post-operative complication?

- Acute renal failure requiring permanent dialysis
- Acute renal failure requiring temporary dialysis
- Bleeding requiring reoperation
- Chylothorax
- Mediastinitis
- Pericardial effusion requiring drainage
- Phrenic nerve injury / paralyzed diaphragm
- Pleural effusion requiring drainage
- Pneumonia
- Pneumothorax
- Postoperative acidosis
- Postoperative arrhythmia
- Postoperative cardiac arrest
- Postoperative complete AV block requiring permanent pacemaker
- Postoperative complete AV block requiring temporary pacemaker
- Postoperative endocarditis
- Postoperative low cardiac output
- Postoperative mechanical circulatory support (IABP, VAD, ECMO, or CPS)
- Postoperative neurological deficit persisting at discharge
- Postoperative new onset of seizures
- Postoperative pulmonary hypertension crises (PA pressure > systemic pressure)
- Postoperative respiratory insufficiency requiring mechanical ventilatory support > 7 days
- Postoperative septicaemia
- Postoperative tracheostomy
- Pulmonary vein obstruction
- Recurrent laryngeal nerve injury / paralyzed vocal cord
- Reoperation during this admission (unplanned reoperation)
- Sternum left opened
- Systemic vein obstruction
- Wound dehiscence
- Wound infection
- Other

Which Other?

Immediate outcome

- alive
- dead

Cause of Death

- MOF
- LCO sdr
- Sepsis
- Stroke
- Arrhythmia
- Sudden cardiac death
- Other

Which Other Cause of Death

Date of Death

(Day/Month/Year)

Confidential

Page 5

Non Surgical Reintervention	<input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No
Surgical Reintervention	<input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No
Which Reintervention	_____
Date Reintervention	_____ (Day/Month/Year)
Mechanical Ventilation Time	_____ (Days)
ICU days	_____ (days)
Date of discharge	_____ (Day/Month/Year)
Hospital Stay	_____ (days)

30-06-2022 17:13

projectredcap.org



```

Coefficients:
              Estimate Std. Error t value Pr(>|t|)
(Intercept)    0.58819    0.05044  11.662 <2e-16 ***
location_coronary_anomaloussinistra 0.00234    0.12160    0.019  0.985
---
Signif. codes:  0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

```

Tabella supplementare 2:

AORCA vs. AOLCA

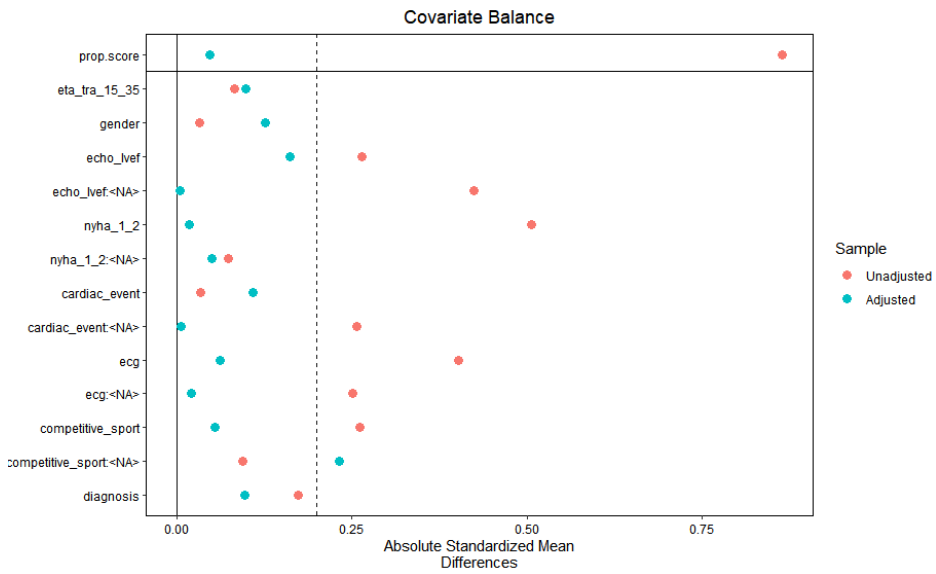
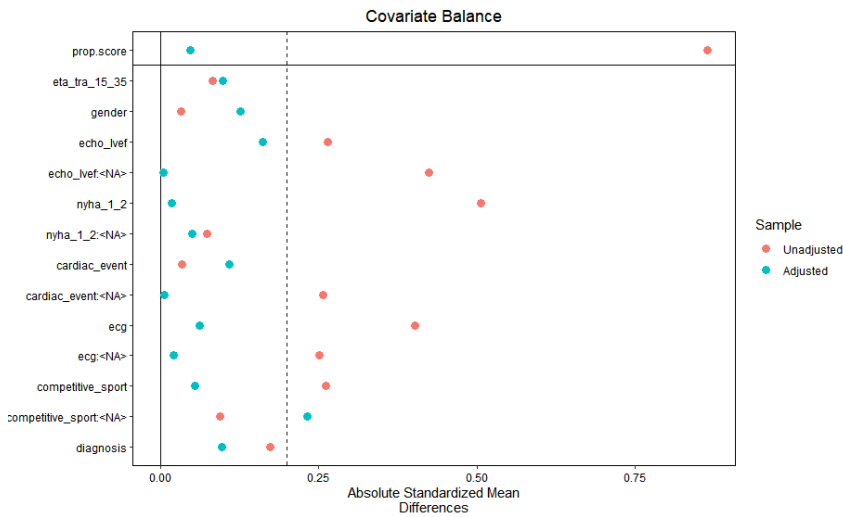


Tabella supplementare 3:

SURGERY vs. CLINICAL FOLLOW UP



Coefficients:

	Estimate	Std. Error	t value	Pr(> t)
(Intercept)	0.53906	0.06198	8.697	1.64e-14 ***
location_coronary_anomaloussinistra	0.01797	0.12380	0.145	0.885
surgery_yes_noYes	0.13111	0.09193	1.426	0.156

Signif. codes: 0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

Tabella supplementare 4: questi dati fanno riferimento ai follow up complessivi dei vari anni, motivo per cui qualche variabile essendosi ripetuta più volte nello stesso paziente nel corso indagini annuali, rende la numerosità campionaria maggiore del numero di pazienti in studio che sono 227.

Variabile	All	Surgical	Medical	p
Cardiac event				0.4
Cardiac arrest/sustained VT	0%	0%	0%	
Hospital admission (for symptoms)	14/237 (5.9%)	7/94 (7.4%)	7/143 (4.9%)	
Sintomi				0.2
Chest pain	16/239 (6.7%)	7/95 (7.4%)	9/144 (6.2%)	
Syncope	1/239 (0.4%)	0%	1/144 (0.7%)	
Palpitations	3/239 (1.3%)	0%	3/144 (2.1%)	
Other	18/239 (7.5%)	11/95 (12%)	7/144 (4.9%)	
Elettrocardiogramma Patologico	46/220 (21%)	21/89 (24%)	25/131 (19%)	0.4
ECG stress test				0.3
Symptoms	0.3%	0%	0.5%	
Chest pain	1.4%	1.9%	1.1%	0.3
Weakness	0%	0%	0%	>0.9
Dyspnea	0%	0%	0%	0.6
Syncope	0%	0%	0%	
Tachycardia				
Arrhythmia	15/75 (20%)	0%	5/51 (29%)	NS
BESV isolated	6/75 (8%)	0%	6/51 (11.7%)	
BESV Organized (couple, triplet)	1/75 (1.3%)	0%	1/51 (1.9%)	
BEV isolated Monomorphic	7/75 (9.3%)	0%	7/51 (13.7%)	
BEV isolated Polimorphic	0%	0%	0%	
BEV organized (couple, triplet)	3/75 (4%)	0%	3/51 (5.8%)	
AV Block	0%	0%	0%	

Ischemic ST changes	4/74 (5.4%)	3/50 (6%)	1/24 (4.2%)	>0.9
Holter performed	41/292 (14%)	10/107 (9.3%)	31/185 (17%)	0.079
Echocardiography				
LV EDV		74ml/m ² (62-120)	65ml/m ² (53-74)	0.15
LV EF	65 ml/m ² (53-77)	61ml/m ² (60-68)	65ml/m ² (60-70)	0.2
TAPSE	64 ml/m ² (60-69)	20 mm(16-21)	22mm (19.6-25.4)	<0.0
Fraz. Accorciamento	20.9mm (18.5-23.1)	38% (36—53)	39% (35-54)	01
Anomalie cinetica VS	39 % (35-41)	7/70 (10%)	11/119 (9.2%)	0.5
Anomalie cinetica	18/189 9.6%	1/70 1.4%	1/119 (0.8%)	0.8
VD	3/189 (1.4%)			NS
NHYA				0.6
1	197/210 (94%)	83/88 (94%)	114/122 (93%)	
2	10/210 (4.8%)	3/88 (3.4%)	7/122 (5.7%)	
3	2/210 (1%)	1/88 (1.1%)	1/122 (0.8%)	
4	1/210 (0.5%)	1/88 (1.1%)	0%	

BIBLIOGRAFIA

1. Thiene G, Frescura C, Padalino M, Basso C, Rizzo S. Coronary Arteries: Normal Anatomy With Historical Notes and Embryology of Main Stems. *Front Cardiovasc Med.* 31 maggio 2021;8:649855.
2. Anastasi G. *Trattato di anatomia umana.* Milano: Edi.Ermes; 2006.
3. Angelini P, Villason S, Chan AV. Normal and Anomalous Coronary Arteries in Humans. *Coron Artery Anom Compr Approach Phila Sn.* 1999;53.
4. Bigler MR, Ashraf A, Seiler C, Praz F, Ueki Y, Windecker S, et al. Hemodynamic Relevance of Anomalous Coronary Arteries Originating From the Opposite Sinus of Valsalva-In Search of the Evidence. *Front Cardiovasc Med.* 21 gennaio 2021;7:591326.
5. Adam EL, Generoso G, Bittencourt MS. Anomalous Coronary Arteries: When to Follow-up, Risk Stratify, and Plan Intervention. *Curr Cardiol Rep.* agosto 2021;23(8):102.
6. Angelini P. Coronary Artery Anomalies: An Entity in Search of an Identity. *Circulation.* 13 marzo 2007;115(10):1296–305.
7. Pérez-Pomares JM, de la Pompa JL, Franco D, Henderson D, Ho SY, Houyel L, 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.* 1 febbraio 2016;109(2):204–16.
8. Yamanaka O, Hobbs RE. Coronary artery anomalies in 126,595 patients undergoing coronary arteriography. *Cathet Cardiovasc Diagn.* settembre 1990;21(1):28–40.
9. Cheitlin MD, MacGregor J. Congenital anomalies of coronary arteries: Role in the pathogenesis of sudden cardiac death. *Herz.* giugno 2009;34(4):268–79.
10. Lytrivi ID, Wong AH, Ko HH, Chandra S, Nielsen JC, Srivastava S, et al. Echocardiographic diagnosis of clinically silent congenital coronary artery anomalies. *Int J Cardiol.* giugno 2008;126(3):386–93.
11. Alexander RW, Griffith GC. Anomalies of the Coronary Arteries and their Clinical Significance. *Circulation.* novembre 1956;14(5):800–5.
12. National Vital Statistics Reports, Vol. 56, No. 6 (12/5/07). :104.
13. Cheezum MK, Liberthson RR, Shah NR, Villines TC, O’Gara PT, Landzberg MJ, et al. Anomalous Aortic Origin of a Coronary Artery From the Inappropriate Sinus of Valsalva. *J Am Coll Cardiol.* marzo 2017;69(12):1592–608.
14. Peñalver JM, Mosca RS, Weitz D, Phoon CK. Anomalous aortic origin of coronary arteries from the opposite sinus: A critical appraisal of risk. *BMC*

Cardiovasc Disord. 1 ottobre 2012;12:83.

15. Agrawal H, Mery CM, Krishnamurthy R, Molossi S. Anatomic types of anomalous aortic origin of a coronary artery: A pictorial summary. *Congenit Heart Dis.* settembre 2017;12(5):603–6.
16. Molossi S, Martínez-Bravo LE, Mery CM. Anomalous Aortic Origin of a Coronary Artery. *Methodist DeBakey Cardiovasc J.* 2019;15(2):111–21.
17. Doan TT, Zea-Vera R, Agrawal H, Mery CM, Masand P, Reaves-O’Neal DL, et al. Myocardial Ischemia in Children With Anomalous Aortic Origin of a Coronary Artery With Intraseptal Course. *Circ Cardiovasc Interv.* marzo 2020;13(3):e008375.
18. 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.* maggio 2000;35(6):1493–501.
19. on behalf of the Association for European Cardiovascular Pathology, Basso C, Aguilera B, Banner J, Cohle S, d’Amati G, et al. Guidelines for autopsy investigation of sudden cardiac death: 2017 update from the Association for European Cardiovascular Pathology. *Virchows Arch.* dicembre 2017;471(6):691–705.
20. Liberthson RR. Sudden Death from Cardiac Causes in Children and Young Adults. *N Engl J Med.* 18 aprile 1996;334(16):1039–44.
21. Rizzo S, De Gaspari M, Frescura C, Padalino M, Thiene G, Basso C. Sudden Death and Coronary Artery Anomalies. *Front Cardiovasc Med.* 18 marzo 2021;8:636589.
22. 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.* 3 marzo 2009;119(8):1085–92.
23. Eckart RE, Scoville SL, Campbell CL, Shry EA, Stajduhar KC, Potter RN, et al. Sudden Death in Young Adults: A 25-Year Review of Autopsies in Military Recruits. *Ann Intern Med.* 7 dicembre 2004;141(11):829.
24. Mery CM, Lawrence SM, Krishnamurthy R, Sexson-Tejtel SK, Carberry KE, McKenzie ED, et al. Anomalous Aortic Origin of a Coronary Artery: Toward a Standardized Approach. *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* 2014;26(2):110–22.
25. Mery CM, Lopez KN, Molossi S, Sexson-Tejtel SK, Krishnamurthy R, McKenzie ED, et al. Decision analysis to define the optimal management of athletes with anomalous aortic origin of a coronary artery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* novembre 2016;152(5):1366-1375.e7.
26. Barth CW, Roberts WC. Left main coronary artery originating from the right sinus of valsalva and coursing between the aorta and pulmonary trunk. *J Am Coll Cardiol.* febbraio 1986;7(2):366–73.

27. Cheitlin MD, De Castro CM, Mcallister HA. Sudden Death as a Complication of Anomalous Left Coronary Origin From the Anterior Sinus of Valsalva: A Not-So-Minor Congenital Anomaly. *Circulation*. ottobre 1974;50(4):780–7.
28. Virmani R, Chun PKC, Goldstein RE, Robinowitz M, Mcallister HA. Acute takeoffs of the coronary arteries along the aortic wall and congenital coronary ostial valve-like ridges: Association with sudden death. *J Am Coll Cardiol*. marzo 1984;3(3):766–71.
29. Frommelt PC. Congenital Coronary Artery Abnormalities Predisposing to Sudden Cardiac Death. *Pacing Clin Electrophysiol*. luglio 2009;32:S63–6.
30. Angelini P, Velasco JA, Ott D, Khoshnevis GR. Anomalous coronary artery arising from the opposite sinus: descriptive features and pathophysiologic mechanisms, as documented by intravascular ultrasonography. *J Invasive Cardiol*. settembre 2003;15(9):507–14.
31. 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*. ottobre 2009;30(7):911–21.
32. 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*. aprile 1997;133(4):428–35.
33. Angelini P, Walmsley RP, Libreros A, Ott DA. Symptomatic anomalous origination of the left coronary artery from the opposite sinus of valsalva. Clinical presentations, diagnosis, and surgical repair. *Tex Heart Inst J*. 2006;33(2):171–9.
34. Coronary artery surgery study (CASS): a randomized trial of coronary artery bypass surgery. Survival data. *Circulation*. novembre 1983;68(5):939–50.
35. Gräni C, Kaufmann PA, Windecker S, Buechel RR. Diagnosis and Management of Anomalous Coronary Arteries with a Malignant Course. *Interv Cardiol Rev*. 21 maggio 2019;14(2):83–8.
36. Harris MA, Whitehead KK, Shin DC, Keller MS, Weinberg PM, Fogel MA. Identifying Abnormal Ostial Morphology in Anomalous Aortic Origin of a Coronary Artery. *Ann Thorac Surg*. luglio 2015;100(1):174–9.
37. 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: Characterization of ACAOS by IVUS. *Catheter Cardiovasc Interv*. agosto 2015;86(2):199–208.
38. Lee SE, Yu CW, Park K, Park KW, Suh JW, Cho YS, et al. Physiological and clinical relevance of anomalous right coronary artery originating from left sinus of Valsalva in adults. *Heart*. 15 gennaio 2016;102(2):114–9.

39. Molossi S, Agrawal H, Mery CM, Krishnamurthy R, Masand P, Sexson Tejtel SK, et al. Outcomes in Anomalous Aortic Origin of a Coronary Artery Following a Prospective Standardized Approach. *Circ Cardiovasc Interv.* febbraio 2020;13(2):e008445.
40. Poynter JA, Williams WG, McIntyre S, Brothers JA, Jacobs ML, the Congenital Heart Surgeons Society AAOCA Working Group, et al. Anomalous Aortic Origin of a Coronary Artery: A Report From the Congenital Heart Surgeons Society Registry. *World J Pediatr Congenit Heart Surg.* gennaio 2014;5(1):22–30.
41. Angelini P. Novel Imaging of Coronary Artery Anomalies to Assess Their Prevalence, the Causes of Clinical Symptoms, and the Risk of Sudden Cardiac Death. *Circ Cardiovasc Imaging.* luglio 2014;7(4):747–54.
42. Tso J, Turner CG, Kim JH. A Hidden Threat: Anomalous Aortic Origins of the Coronary Arteries in Athletes. *Curr Treat Options Cardiovasc Med.* dicembre 2020;22(12):67.
43. Gräni C, Benz DC, Steffen DA, Clerc OF, Schmied C, Possner M, et al. Outcome in middle-aged individuals with anomalous origin of the coronary artery from the opposite sinus: a matched cohort study. *Eur Heart J.* 1 luglio 2017;38(25):2009–16.
44. Jacobs ML. Anomalous aortic origin of a coronary artery: The gaps and the guidelines. *J Thorac Cardiovasc Surg.* giugno 2017;153(6):1462–5.
45. Maron BJ, Gohman TE, Aeppli D. Prevalence of sudden cardiac death during competitive sports activities in Minnesota High School athletes. *J Am Coll Cardiol.* dicembre 1998;32(7):1881–4.
46. Corrado D, Basso C, Rizzoli G, Schiavon M, Thiene G. Does sports activity enhance the risk of sudden death in adolescents and young adults? *J Am Coll Cardiol.* dicembre 2003;42(11):1959–63.
47. Maron BJ, Haas TS, Ahluwalia A, Murphy CJ, Garberich RF. Demographics and Epidemiology of Sudden Deaths in Young Competitive Athletes: From the United States National Registry. *Am J Med.* novembre 2016;129(11):1170–7.
48. Corrado D, Thiene G, Nava A, Rossi L, Pennelli N. Sudden death in young competitive athletes: clinicopathologic correlations in 22 cases. *Am J Med.* novembre 1990;89(5):588–96.
49. Brothers J, Carter C, McBride M, Spray T, Paridon S. Anomalous left coronary artery origin from the opposite sinus of Valsalva: Evidence of intermittent ischemia. *J Thorac Cardiovasc Surg.* agosto 2010;140(2):e27–9.
50. Markwerth P, Bajanowski T, Tzimas I, Dettmeyer R. Sudden cardiac death—update. *Int J Legal Med.* 2021;135(2):483–95.
51. 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.* maggio 2015;48(3):311–5.

52. Uebleis C, Groebner M, von Ziegler F, Becker A, Rischpler C, Tegtmeyer R, 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. *Int J Cardiovasc Imaging*. ottobre 2012;28(7):1763–74.
53. Cantinotti M, Giordano R, Assanta N, Koestenberger M, Franchi E, Marchese P, et al. Echocardiographic Screening of Anomalous Origin of Coronary Arteries in Athletes with a Focus on High Take-Off. *Healthcare*. 20 febbraio 2021;9(2):231.
54. Brown LM, Duffy CE, Mitchell C, Young L. A Practical Guide to Pediatric Coronary Artery Imaging with Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. aprile 2015;28(4):379–91.
55. Stoebe S, Lange K, Pfeiffer D, Hagendorff A. Feasibility of proximal right coronary artery imaging by 2D and 3D echocardiography in comparison to coronary angiography. *Echo Res Pract*. settembre 2015;2(3):73–9.
56. Bianco F, Colaneri M, Bucciarelli V, Surace FC, Iezzi FV, Primavera M, et al. Echocardiographic screening for the anomalous aortic origin of coronary arteries. *Open Heart*. gennaio 2021;8(1):e001495.
57. Gaur S, Achenbach S, Leipsic J, Mauri L, Bezerra HG, Jensen JM, et al. Rationale and design of the HeartFlowNXT (HeartFlow analysis of coronary blood flow using CT angiography: NeXt sTeps) study. *J Cardiovasc Comput Tomogr*. settembre 2013;7(5):279–88.
58. Parthasarathy J, Hatoum H, Flemister DC, Krull CM, Walter BA, Zhang W, et al. Assessment of transfer of morphological characteristics of Anomalous Aortic Origin of a Coronary Artery from imaging to patient specific 3D Printed models: A feasibility study. *Comput Methods Programs Biomed*. aprile 2021;201:105947.
59. Palmieri V, Gervasi S, Bianco M, Cogliani R, Poscolieri B, Cuccaro F, et al. Anomalous origin of coronary arteries from the “wrong” sinus in athletes: Diagnosis and management strategies. *Int J Cardiol*. febbraio 2018;252:13–20.
60. Gräni C, Buechel RR, Kaufmann PA, Kwong RY. Multimodality Imaging in Individuals With Anomalous Coronary Arteries. *JACC Cardiovasc Imaging*. aprile 2017;10(4):471–81.
61. Strigl S, Beroukhim R, Valente AM, Annese D, Harrington JS, Geva T, et al. Feasibility of dobutamine stress cardiovascular magnetic resonance imaging in children. *J Magn Reson Imaging*. febbraio 2009;29(2):313–9.
62. Rehwald WG, Fieno DS, Chen EL, Kim RJ, Judd RM. Myocardial Magnetic Resonance Imaging Contrast Agent Concentrations After Reversible and Irreversible Ischemic Injury. *Circulation*. 15 gennaio 2002;105(2):224–9.
63. Mewton N, Liu CY, Croisille P, Bluemke D, Lima JAC. Assessment of Myocardial Fibrosis With Cardiovascular Magnetic Resonance. *J Am Coll Cardiol*. febbraio 2011;57(8):891–903.

64. Vöhringer M, Mahrholdt H, Yilmaz A, Sechtem U. Significance of Late Gadolinium Enhancement in Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging (CMR). *Herz Kardiovaskuläre Erkrank.* marzo 2007;32(2):129–37.
65. Gräni C, Benz DC, Schmied C, Vontobel J, Mikulicic F, Possner M, 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. *J Nucl Cardiol.* febbraio 2017;24(1):226–34.
66. Bigler MR, Ueki Y, Otsuka T, Huber AT, Kadner A, Räber L, et al. Discrepancy Between SPECT and Dobutamine FFR in Right Anomalous Coronary Artery Undergoing Unroofing. *Ann Thorac Surg.* dicembre 2020;110(6):e569.
67. Feltes TF, Bacha E, Beekman RH, Cheatham JP, Feinstein JA, Gomes AS, et al. Indications for Cardiac Catheterization and Intervention in Pediatric Cardiac Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation.* 7 giugno 2011;123(22):2607–52.
68. Angelini P, Flamm SD. Newer concepts for imaging anomalous aortic origin of the coronary arteries in adults. *Catheter Cardiovasc Interv.* 1 giugno 2007;69(7):942–54.
69. Warnes CA, Williams RG, Bashore TM, Child JS, Connolly HM, Dearani JA, et al. ACC/AHA 2008 Guidelines for the Management of Adults With Congenital Heart Disease: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for the Management of Adults With Congenital Heart Disease): *Developed in Collaboration With the American Society of Echocardiography, Heart Rhythm Society, International Society for Adult Congenital Heart Disease, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons.* *Circulation.* 2 dicembre 2008;118(23):2395–451.
70. de Oliveira DM, Gomes V, Caramori P. Intravascular ultrasound and pharmacological stress test to evaluate the anomalous origin of the right coronary artery. *J Invasive Cardiol.* giugno 2012;24(6):E131-134.
71. Brothers JA, Frommelt MA, Jaquiss RDB, Myerburg RJ, Fraser CD, Tweddell JS. Expert consensus guidelines: Anomalous aortic origin of a coronary artery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* giugno 2017;153(6):1440–57.
72. Padalino MA, Franchetti N, Hazekamp M, Sojak V, Carrel T, Frigiola A, et al. Surgery for anomalous aortic origin of coronary arteries: a multicentre study from the European Congenital Heart Surgeons Association†. *Eur J Cardiothorac Surg.* 1 ottobre 2019;56(4):696–703.
73. Padalino MA, Jegatheeswaran A, Blitzer D, Ricciardi G, Guariento A. Surgery for Anomalous Aortic Origin of Coronary Arteries: Technical Safeguards and Pitfalls. *Front Cardiovasc Med.* 12 maggio 2021;8:626108.
74. Pelliccia A, Sharma S, Gati S, Bäck M, Börjesson M, Caselli S, et al. 2020 ESC Guidelines on sports cardiology and exercise in patients with cardiovascular disease. *Eur Heart J.* 1 gennaio 2021;42(1):17–96.

75. Padalino MA, Franchetti N, Sarris GE, Hazekamp M, Carrel T, Frigiola A, et al. Anomalous aortic origin of coronary arteries: Early results on clinical management from an international multicenter study. *Int J Cardiol.* settembre 2019;291:189–93.
76. Jegatheeswaran A, Devlin PJ, Williams WG, Brothers JA, Jacobs ML, DeCampli WM, et al. Outcomes after anomalous aortic origin of a coronary artery repair: A Congenital Heart Surgeons' Society Study. *J Thorac Cardiovasc Surg.* settembre 2020;160(3):757-771.e5.
77. Finocchiaro G, Behr ER, Tanzarella G, Papadakis M, Malhotra A, Dhutia H, et al. Anomalous Coronary Artery Origin and Sudden Cardiac Death. *JACC Clin Electrophysiol.* aprile 2019;5(4):516–22.
78. Van Hare GF, Ackerman MJ, Evangelista J, Anne K, Kovacs RJ, Myerburg RJ, Shafer KM, et al. Eligibility and Disqualification Recommendations for Competitive Athletes With Cardiovascular Abnormalities: Task Force 4: Congenital Heart Disease. *J Am Coll Cardiol.* dicembre 2015;66(21):2372–84.