

---

**ALMA MATER STUDIORUM - UNIVERSITÀ DI BOLOGNA  
CAMPUS DI CESENA  
SCUOLA DI INGEGNERIA E ARCHITETTURA**

CORSO DI LAUREA IN INGEGNERIA BIOMEDICA

TITOLO DELL'ELABORATO

**Valutazione delle calcificazioni valvolari: nuove  
prospettive diagnostiche**

Elaborato in

Laboratorio di Ingegneria Biomedica

Relatore

Cristiana Corsi

Presentato da

Lorenzo Gentili

Anno Accademico 2016/2017

# **Indice**

## **Capitolo 1**

<b>1.1 Anatomia delle valvole e funzione</b>	<b>pag.4</b>
<b>1.2 In cosa consiste il processo di calcificazione valvolare?</b>	<b>pag.5</b>
<b>1.2.1 La calcificazione dell'anulus mitralico</b>	<b>pag.6</b>
<b>1.3 Le implicazioni cliniche della calcificazione e opzioni per il trattamento</b>	<b>pag.10</b>

## **Capitolo 2**

<b>2.1 Utilizzo diagnostico della MSCT</b>	<b>pag.14</b>
<b>2.1.1 Diagnostica delle placche e delle calcificazioni con MSCT</b>	<b>pag.16</b>
<b>2.2 Valutazione della prognosi con MSCT</b>	<b>pag.18</b>
<b>2.3 Interazione tra elettrocardiogramma e IVUS con MSCT</b>	<b>pag.19</b>

## **Capitolo 3**

<b>3.1 L'innovazione dell'eco 3D</b>	<b>pag.22</b>
<b>3.2 L'eco dell'anatomia mitralica</b>	<b>pag.24</b>
<b>3.3 L'ecocardiografia e le calcificazioni vascolari</b>	<b>pag.26</b>
<b>3.4 Metodiche di imaging per l'individuazione del calcium score</b>	<b>pag.29</b>

<b>Conclusioni</b>	<b>pag.34</b>
--------------------	---------------



# CAPITOLO 1

## 1.1 Anatomia delle valvole e funzione

I due orifizi atrioventricolari del cuore sono provvisti di un apparato meccanico, le valvole, che hanno la funzione di regolare il passaggio del sangue in una sola direzione, si definiscono infatti valvole unidirezionali. Le valvole cardiache sono rispettivamente la tricuspide, che separa l'atrio destro dal ventricolo destro, la polmonare, posta tra il ventricolo destro e l'arteria polmonare; per quanto riguarda la parte sinistra del cuore, la valvola mitrale (o bicuspide) separa l'atrio sinistro dal ventricolo sinistro, mentre la valvola aortica permette la fuoriuscita del sangue dal ventricolo sinistro all'aorta. Le valvole si aprono e si chiudono ad ogni battito e la loro funzione è determinata da una differenza di pressioni: durante la diastole la pressione atriale è maggiore di quella ventricolare, favorendo l'apertura delle valvole atrioventricolari e quindi la discesa del sangue nei ventricoli, durante la sistole invece la pressione ventricolare aumenta e permette l'apertura delle valvole semilunari e quindi il flusso del sangue nell'arteria polmonare e nell'aorta. Le valvole sono costituite da lamine sottili (lambi) di tessuto fibroso ricoperto da endotelio ed ancorate agli anelli valvolari (o anulus). Per assicurare un flusso unidirezionale del sangue i movimenti dei lembi sono passivi. La valvola tricuspide e la valvola mitrale sono rispettivamente costituite da tre e due cuspidi. Esse sono formate dall'accostamento di due lamine fibrose: una lamina assiale, rivolta verso l'asse del ventricolo, ed una lamina parietale, verso la parete ventricolare. Entrambe sono formate da uno strato superficiale ricco di fibre elastiche e da uno strato profondo con fasci di collagene e sono rivestite da uno strato mucoso. Le cuspidi si aprono quando la pressione atriale è maggiore rispetto a quella ventricolare, quando avviene il contrario si chiudono. Ad impedire la protrusione delle valvole negli atri durante la sistole ventricolare, ci pensano le corde tendinee che traggono origine dai muscoli papillari dei ventricoli. Questi muscoli si contraggono nello stesso momento in cui si contraggono le pareti ventricolari ed hanno la funzione di tirare i lembi valvolari interamente verso i ventricoli in modo da evitare un rigonfiamento verso gli atri.

Le valvole semilunari, invece, sono formate da tre cuspidi attaccate all'anello valvolare. Alla fine della fase eiettiva della sistole ventricolare, il flusso sanguigno si inverte momentaneamente verso i

ventricoli, causando la chiusura delle cuspidi ed impedendo quindi il flusso retrogrado. Inoltre, durante la sistole ventricolare, ossia quando sono aperte, le cuspidi non aderiscono all'arteria polmonare o aortica; vi sono infatti dei vortici che originano dai seni di Valsalva, piccole insenature, che impediscono che ciò accada.

I valori pressori elevati, all'interno delle arterie dopo la sistole ventricolare, fanno sì che le valvole semilunari si chiudano di scatto; inoltre la velocità di eiezione del sangue è molto più alta a causa dell'apertura più ridotta. [1]

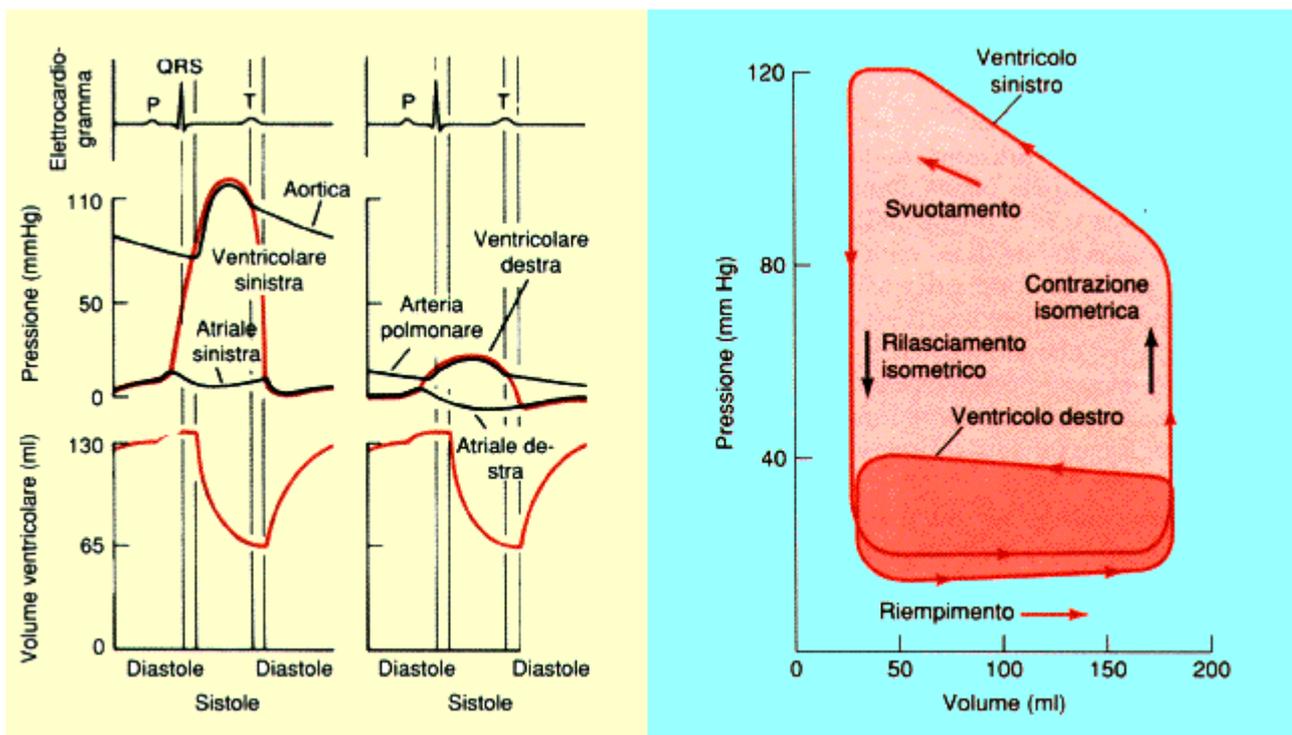


Figura 1 -Illustrazione dei volumi e delle pressioni durante il ciclo cardiaco. (Enrico Castello, Iper testo fisiologia animale)

## **1.2 In cosa consiste il processo di calcificazione valvolare?**

Le valvole meccaniche sono costantemente sottoposte a stress meccanici ripetitivi a causa delle contrazioni cardiache, del gradiente pressorio transvalvolare durante la fase di chiusura di ogni contrazione (circa di 120mmHg per la valvola mitrale e 80mmHg per l'aortica) e a causa della deformazione tissutale che si verifica ad ogni contrazione. Pertanto a lungo termine le valvole subiscono un danno cumulativo e possono essere affette da calcificazioni distrofiche che sfociano in disfunzioni clinicamente rilevanti.

La calcificazione valvolare è il graduale accumulo di minerali di calcio e fosfato nella tonaca vascolare media delle grandi arterie. Questi depositi possono addensarsi e formare noduli mineralizzati. Questo addensamento dipende dalla concentrazione del calcio e fosfato nel sangue ed è in funzione del rapporto tra inibitori e acceleratori di mineralizzazione. Inoltre i depositi sono concentrati nelle zone maggiormente sottoposte a stress meccanico. Ciò porta alla compromissione dell'emodinamicità vascolare causata dalla riduzione dell'elasticità aortica e arteriosa.

La patogenesi delle calcificazioni valvolari cardiache è il risultato di un processo infiammatorio cronico e non passivo degenerativo come fino a poco tempo fa si ipotizzava. Vi è infatti l'azione di meccanismi attivi che promuovono l'osteogenesi e la perdita di inibitori di mineralizzazione che favoriscono la deposizione di matrice extracellulare e proteine della matrice ossea sulla tonaca intima vascolare. [1] [2]

### **1.2.1 La calcificazione dell'anulus mitralico**

Come detto precedentemente, l'anello mitralico demarca la zona di inserzione dei lembi valvolari. Ha una forma complessa, leggermente a sella o a paraboloide iperbolico e si divide in anulus posteriore ed anteriore.

Strutturalmente l'anulus è formato da tessuto fibroso e muscolare. L'anulus anteriore è ancorato ai trigoni fibrosi ed è anatomicamente accoppiato all'anello aortico, mentre l'anello posteriore

completa il perimetro anulare ed è composto da tessuto fibroso e rappresenta inoltre il segmento di anulus dilatabile.

La calcificazione dell'anulus mitralico (MAC= Mitral Annulus Calcification) viene definita come processo degenerativo della struttura di supporto alla base fibrosa della valvola mitralica; il fenomeno si concentra soprattutto nel lembo posteriore. In particolare, nella valvola mitralica, la calcificazione può pregiudicare l'apertura della valvola, diminuendo il flusso (stenosi), oppure può impedirne la giusta chiusura, provocando un'insufficienza (rigurgito), inoltre può causare aritmie e morte improvvisa per la penetrazione dei depositi di calcio ad una profondità tale da danneggiare il sistema di conduzione atrioventricolare.

I depositi calcifici si sviluppano inizialmente nella parte fibrosa della valvola e situati dietro i lembi valvolari, ossia nei punti di massima flessione delle cuspidi, e appaiono macroscopicamente come noduli (2-5 mm di spessore) irregolari talvolta ulcerati. Poiché i noduli possono anche essere considerati come una sede a rischio trombotico con possibilità di embolizzazione, i pazienti con MAC hanno un rischio maggiore per l'ictus e gli ammassi calcifici possono divenire focolaio di endocarditi infettive.

La MAC ha una prevalenza stimata tra l'8 e il 15% della popolazione, aumenta all'aumentare dell'età e in pazienti con fattori di rischio vascolare.

Poco tempo fa si pensava che la MAC fosse un processo degenerativo connesso soprattutto all'invecchiamento ma gli ultimi studi hanno evidenziato come sia un processo attivo regolato da altri meccanismi, allo stesso modo dell'aterosclerosi o della disfunzione del rapporto calcio-fosforo e non ancora del tutto compreso.

La MAC è clinicamente rilevante, per l'aumentata possibilità di problemi cardiovascolari che implica, aritmie, problemi alla valvola mitrale e maggiore difficoltà negli interventi chirurgici sulla valvola stessa.

Inoltre molti studi [3] hanno esaminato correlazione tra MAC ed altre malattie in modo tale da fornire un quadro più ampio e dettagliato di questo processo clinicamente molto complicato. In particolare si rilevano:

- l'aterosclerosi: sulla base di caratteristiche patologiche provenienti da diversi esperimenti e si ritiene ci sia una forte associazione per quanto riguarda la coesistenza tra fattori di rischio cardiovascolare (aterosclerosi carotidea o ateromi aortici) e la MAC, alcuni studiosi [3] ritengono che la MAC e l'aterosclerosi siano diverse forme della stessa malattia;
- lo stress mitralico: le condizioni che portano ad un aumento dello stress mitralico (come ipertensione, stenosi aortica e cardiomiopatia ipertrofica) accelerano di fatto la MAC. Infatti in queste condizioni l'aumento della pressione di chiusura della valvola risulta in un eccesso di tensione sull'anulus e questo favorisce la sua degenerazione. Questo eccesso di tensione, soprattutto sulla lamina posteriore, può inoltre portare al prolasso della valvola mitrale e quindi ad un'implicazione chirurgica per la sostituzione. Recenti studi [3] supportano inoltre una forte associazione tra l'ipertrofia ventricolare sinistra e l'incidenza della MAC;
- problemi renali cronici: solitamente la MAC è riscontrata in pazienti con insufficienza renale cronica, infatti questa patologia comporta sia un aumento dei fattori di rischio cardiovascolari e aterosclerotici sia un disfunzionamento del metabolismo calcio-fosforo. L'insufficienza renale infatti risulta nella ritenzione di fosfato, nella diminuzione del livello di calcio nel sangue ed un conseguente aumento di ormoni paratiroidei; ciò comporta ad una rimozione di calcio dalle ossa per mantenere l'omeostasi e successivamente l'ipertiroidismo produce un'elevata dose di calcio-fosforo che quando diventa abbastanza solubile nel sangue può causare la calcificazione;
- sindrome di Marfan: potrebbe esserci una relazione tra MAC e la sindrome di Marfan (malattia genetica che porta alla degenerazione dei tessuti connettivi) a causa della deformazione del tessuto connettivo dell'anulus;

- **sindrome di Hurler:** La calcificazione dell'anello mitrale è stata riscontrata in alcuni bambini affetti da questa sindrome. Fibroblasti anomali e l'accelerata degenerazione del collagene possono causare la comparsa precoce di MAC in questi pazienti;
- **caseous Calcification of mitral annulus (CCMA):** è una variante molto rara di MAC (circa l'1% dei casi) e viene definita come la liquefazione necrotica della MAC. Il nucleo interno è formato da materiale prodotto dalla liquefazione necrotica, istologicamente parlando si tratta di materiale acellulare amorfo e sterile con infiltrazioni di macrofagi e linfociti. Solitamente è benigna anche se potrebbe causare insufficienza e stenosi mitrale se riscontrata in grosse quantità;
- **differenze legate al genere:** infine molti studi [3] hanno associato il sesso femminile ad un aumento di riscontri della MAC. Nelle donne anziane infatti sono più frequenti maggiori depositi di calcio e fosforo a causa dell'osteoporosi dovuta alla post-menopausa; [2] [3] [4]

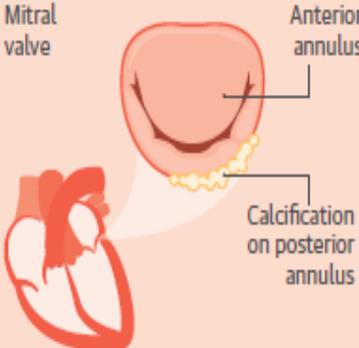
CENTRAL ILLUSTRATION Mitral Annulus Calcification Overview: Diagnosis, Risk Factors, and Clinical Implications			
MITRAL VALVE CALCIFICATION	DIAGNOSTIC IMAGING	RISK FACTORS FOR MAC	CLINICAL IMPLICATIONS
 <p><b>Definition:</b> chronic degenerative process in the fibrous base of the MV, more commonly in the posterior annulus than the anterior annulus</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Echocardiography:</b> MAC is visualized as an echodense structure with an irregular, lumpy appearance and an associated acoustic shadowing.</li> <li>• <b>Computed tomography:</b> Highly effective for cardiac, coronary, and aortic calcification imaging. A useful tool to evaluate the extent and location of MAC.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Increased age</li> <li>• Female</li> <li>• Chronic kidney disease</li> <li>• Multiple cardiovascular risk factors (hypertension, diabetes mellitus, dyslipidemia, smoking)</li> <li>• Increased MV stress (hypertension, aortic stenosis, hypertrophic cardiomyopathy, MV prolapse)</li> <li>• Metabolic disorders (Marfan syndrome, Hurler syndrome)</li> <li>• Osteoporosis</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Increase in cardiovascular disease and mortality</li> <li>• Increase in MV disease (mitral regurgitation, mitral stenosis, endocarditis)</li> <li>• Increase in arrhythmias (conduction system disease, atrial fibrillation)</li> <li>• Increase in MV surgery complications and mortality</li> </ul>

Figura 2 : Diagnosi, rischi e implicazioni cliniche della MAC. [3]

### 1.3 Le implicazioni cliniche della calcificazione e opzioni per il trattamento

Solitamente la MAC è riscontrata fortuitamente in pazienti con problemi polmonari o cardiovascolari poiché asintomatica. Molte implicazioni cliniche quali problemi alla valvola mitralica e aritmie sono associate alla MAC, che se presente in forma aggravata, può anche causare problemi nelle delicate operazioni di sostituzione mitralica.

Recentemente si è scoperto che la MAC può indipendentemente causare gravi conseguenze cardiovascolari, come ostruzioni delle arterie coronariche, e perfino la morte. Vi sono inoltre numerose relazioni per quanto riguarda la possibilità di ictus. Le possibili spiegazioni per

l'associazione tra MAC e ictus possono derivare dalla maggiore incidenza di malattie carotidee aterosclerotiche, ateromi aortici oppure emboli delle componenti delle calcificazioni anulari.

Una leggera calcificazione valvolare generalmente non influenza il flusso atrioventricolare o la funzione della valvola mitrale, tuttavia una grave calcificazione può procurare stenosi mitralica e insufficienza mitralica. Il meccanismo che innesca queste patologie è dovuto all'infiltrazione di calcio alla base della lamina posteriore che incrementa la trazione sulle corde tendinee e riduce la mobilità della lamina stessa, il che facilita l'elongazione o addirittura la rottura delle corde causando la rigurgito mitralico. Oppure più semplicemente l'anulus calcificato non si contrae alla fine della diastole causando lo stesso problema.

Anche la stenosi mitrale può essere provocata dalla MAC; essa si manifesta con un ispessimento e irrigidimento dei lembi valvolari e retrazione delle corde tendinee a causa della calcificazione: ciò porta a una ridotta mobilità della struttura valvolare. La diminuzione dell'area valvolare comporta un calo della portata ventricolare e quindi ad un aumento della pressione e del volume dell'atrio, provocando un'ipertensione arteriosa polmonare.

Pazienti con MAC possono presentare anche anomalie al sistema di conduzione elettrica cardiaco come un blocco atrioventricolare, un blocco di branca e un ritardo di conduzione intraventricolare.

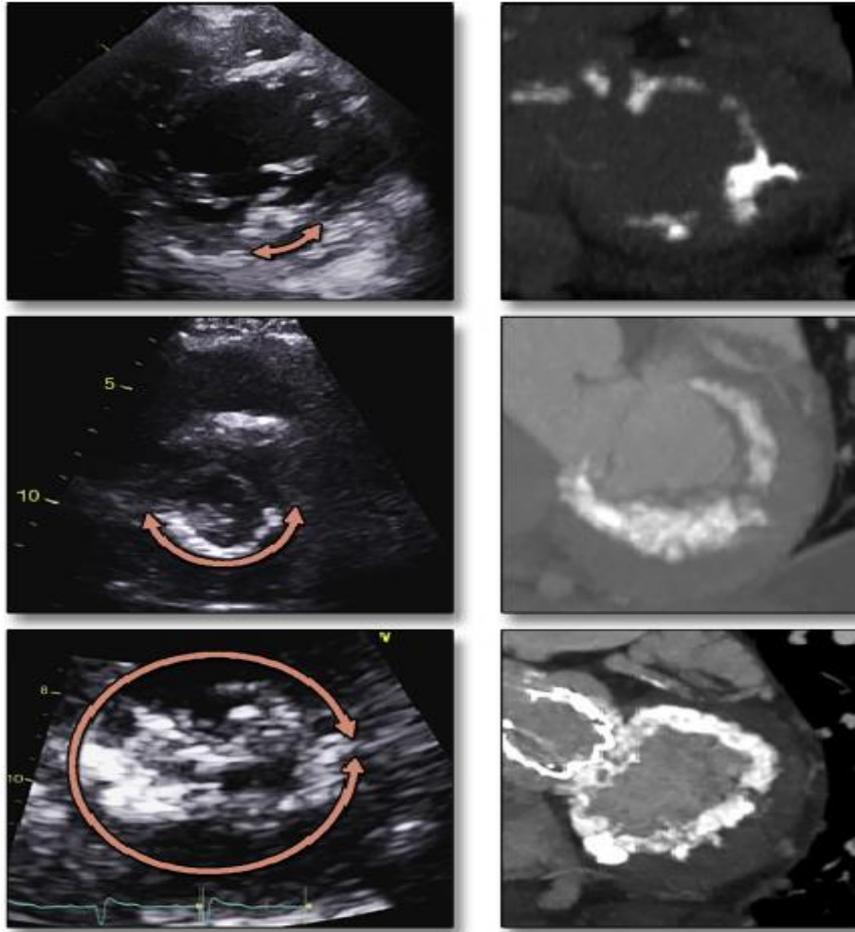
L'incidenza di questi difetti di conduzioni è dovuta alla diretta estensione dei depositi calcifici nella regione del nodo atrioventricolare e dei fasci di His. La MAC potrebbe inoltre interrompere i processi di conduzione inter-atriale e intra-atriale portando a difetti di conduzione atriale e quindi a fibrillazione atriale. Quest'ultima può anche essere una causa all'allargamento atriale sinistro provato dalla stenosi mitralica.

Come precedentemente accennato la MAC può inoltre causare non pochi problemi durante la sostituzione o riparazione chirurgica della valvola mitrale. Generalmente quando si interviene in pazienti con calcificazioni valvolare il primo passo da compiere (o raccomandato) è la rimozione della calcificazione e la susseguente ricostruzione dell'anulus. Tuttavia questo processo può comportare una rottura delle giunzioni atrioventricolari, una rottura della parete ventricolare sinistra e lesioni all'arteria circonflessa. Vi sono anche nuovi approcci clinici per la sostituzione delle valvole per ovviare questi problemi. Un approccio consiste nell'eseguire la sostituzione della

valvola senza eseguire il debridement dell'anulus collocando profonde suture attorno i depositi calcifici per potere ancorare le protesi, anche se possono insorgere complicazioni come perdite periprotetiche o l'incapacità di posizionare correttamente la protesi. Ultimamente molti chirurghi hanno provato a riparare la valvola mitrale da bordo a bordo evitando la ricostruzione dell'anello, ma ciò può portare a complicazioni post operatorie con la possibilità di un nuovo intervento. Il miglior approccio risulta quindi in una completa decalcificazione dell'anulus seguita da una sua ricostruzione. Il deposito di calcio può essere rimosso dall'anello solo se la dissezione viene eseguita nella giusta angolazione, tuttavia se la calcificazione si estende nel miocardio sottostante e/o include uno o entrambi i lembi della valvola, il rischio di decalcificazione aumenta considerabilmente. Per evitare rischi la decalcificazione potrebbe non essere applicabile a tutti i pazienti. Dopo la decalcificazione l'anello deve essere ricostruito prima che le protesi possano essere collocate; ciò può avvenire attraverso l'impiego di una "toppa" di pericardio autologo o pericardio bovino o attraverso il reimpiego della lamina anteriore (se non calcificata) la quale viene trasposta sull'anulus posteriore.

Pur essendo le tecniche migliori per la rimozione della calcificazione, queste procedure richiedono un tempo di clampaggio incrociato dell'aorta e un bypass cardiopolmonare molto prolungato incrementando il rischio dell'operazione.

La MAC ha anche grosse implicazioni cliniche per quanto riguarda le sostituzioni valvolari transcaterali. Gli interventi transcutanei sono un'opzione terapeutica per i pazienti non adeguati per operazioni a cuore aperto. Inizialmente la MAC era considerata una controindicazione per la riparazione mitralica percutanea a causa del possibile rilascio di detriti calcifici dovuto dall'inserimento dei palloncini per la dilatazione della valvola e le possibili conseguenze di embolie coronariche o cerebrali; tuttavia recenti studi hanno accertato che nel qual caso ci fosse un aggravamento della calcificazione anulare la soluzione percutanea risulta consigliata rispetto all'intervento a cuore aperto poiché offre un quadro clinico più sicuro ed efficace. L'operazione viene realizzata utilizzando un palloncino espandibile il quale viene posizionato nella posizione originaria mitrale attraverso un percorso transtettale. Questo tipo di accesso ha molti vantaggi tra cui principalmente consente di evitare la toracotomia o la sternotomia. [2]



*Figura 3 - L'immagine mostra un graduale aumento della gravità della MAC sia tramite immagini ecocardiografiche (sulla sinistra) sia grazie ad immagini tomografiche (sulla destra).*

## CAPITOLO 2

### Utilizzo diagnostico della MSCT

Il fondamento su cui si basa la TC è quello di avere un sistema rotante, ossia il *gantry*, il quale è formato da un tubo radiogeno per la produzione di raggi x da un lato, e da una fila di detettori dall'altro. Ruotando, il sistema acquisisce l'immagine radiologica in base all'assegnazione di un valore grigio a seconda della densità di ogni punto dell'immagine.

Precedentemente si aveva un'acquisizione degli strati grazie allo spostamento del lettino, ma successivamente con l'avvento della TC a spirale, si è avuto modo di acquisire un'immagine volumetrica. Nell'acquisizione volumetrica, per consentire la maggior precisione, ogni elemento dei dati dell'immagine, il *voxel*, deve avere le stesse dimensioni per tutti e tre i piani dello spazio.

La tomografia computerizzata multistrato è basata sull'acquisizione simultanea di più strati del paziente ed è un'evoluzione dei tomografi computerizzati a spirale. Nella MSCT il sistema tubo-detettori ruota attorno al paziente mentre il lettino su cui è adagiato scorre all'interno del gantry, in modo tale da acquisire ad ogni rotazione, invece di un singolo strato, più "fette" contemporaneamente (da 4 fino a 256 strati). Rispetto ai sistemi a singoli strati la MSCT offre un vantaggio per la riduzione dei tempi dell'acquisizione, per la riduzione degli artefatti di movimento, per la scansione di maggiori volumi nello stesso intervallo di tempo e per il miglioramento della qualità delle immagini ricostruite, migliorando soprattutto la risoluzione spaziale lungo l'asse z. La velocità di acquisizione è fondamentale per gli studi vascolari nei quali la scansione deve seguire il mezzo di contrasto all'interno dei vasi sanguigni.

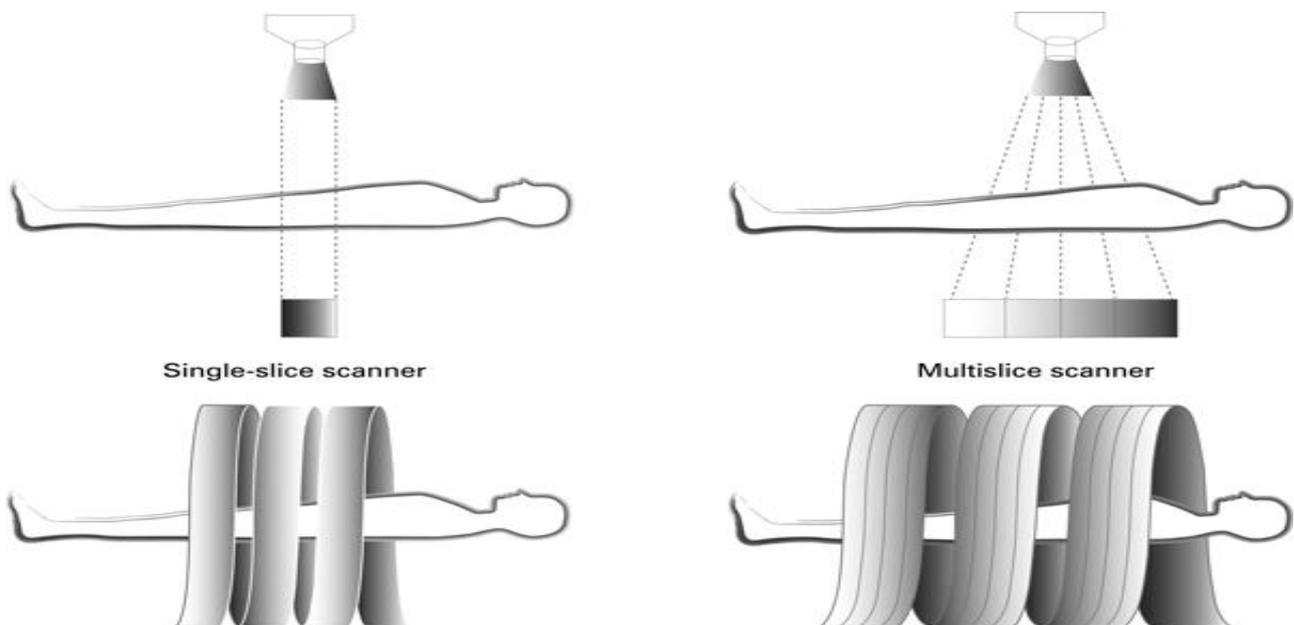


Figura 4 – TC spirale single slice e multislice. Lo schema dimostra le differenze tra questi due tipi di apparecchiature. (dal sito [technologicalminds.it/ingegneria-biomedica](http://technologicalminds.it/ingegneria-biomedica))

Attualmente la MSCT è ampiamente impiegata nell'imaging cardiaco coadiuvata con il gating ECG come, ad esempio, per l'acquisizione dell'intero volume cardiaco durante la fase tele diastolica che viene descritta con un'elevata risoluzione spaziale. Nel caso dell'ECG prospettivo le radiazioni vengono emesse durante il periodo fissato, di solito 50-70% dell'intervallo R-R, il quale viene calcolato sulla base del ciclo cardiaco precedente; nel caso retrospettivo invece l'immagine viene prima acquisita e poi i dati vengono sincronizzati con la fase cardiaca desiderata.

Ciò permette inoltre uno studio specifico dell'arterie coronariche e delle diverse composizioni delle placche. Infatti lo sviluppo della MSCT è avvenuto parallelamente allo sviluppo dei software di analisi dedicati, definiti *workstation*, che permettono un isolamento e la visualizzazione in modo tridimensionale delle strutture vascolari grazie ad una ottimale elaborazione dei dati. Lo scopo di questa elaborazione è quello di ridurre il numero di immagini da visualizzare per centrare l'attenzione sulle strutture vascolari di interesse.

Purtroppo, la tecnologia *multislice* ha anche contribuito ad un aumento delle dosi delle radiazioni a causa della vicinanza del tubo al paziente e dalle grandi quantità di radiazione diffusa dovuta alle

ampie dimensioni del fascio. Esistono comunque accorgimenti tecnici che possono essere adottati per ridurre la dose di radiazioni: usare correnti basse e bassi voltaggi del tubo a raggi x e schermare gli organi radiosensibili; grazie ad un sistema di controllo presente sulla TC le dosi di radiazioni sono automaticamente regolate a seconda della densità e della complessità anatomica del paziente. Con questi accorgimenti si possono ottenere riduzioni delle dosi radioattive fino al 70% senza intaccare la qualità delle immagini. [6][7][8].

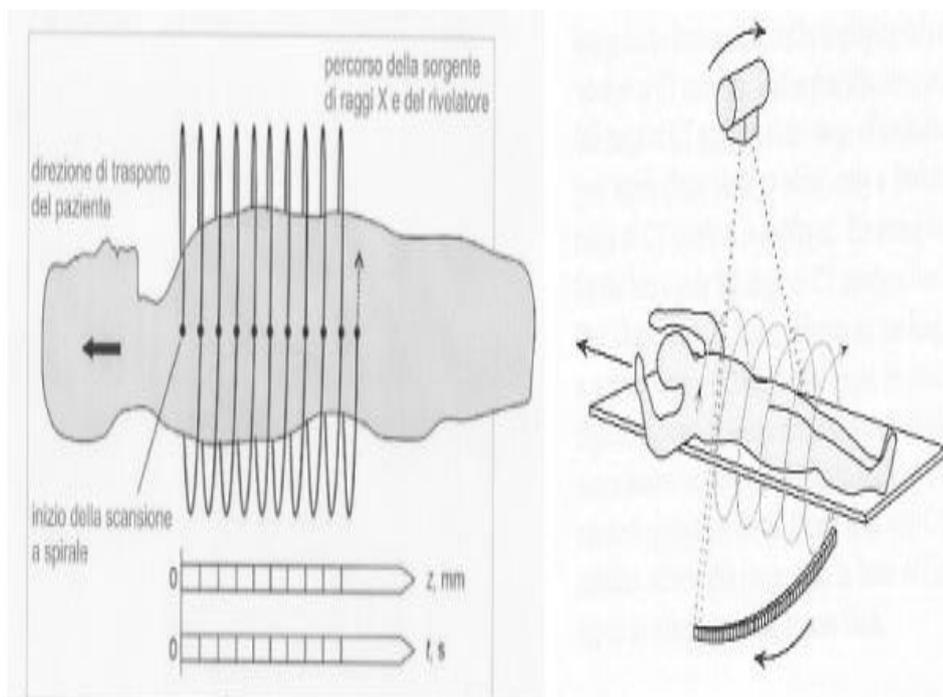
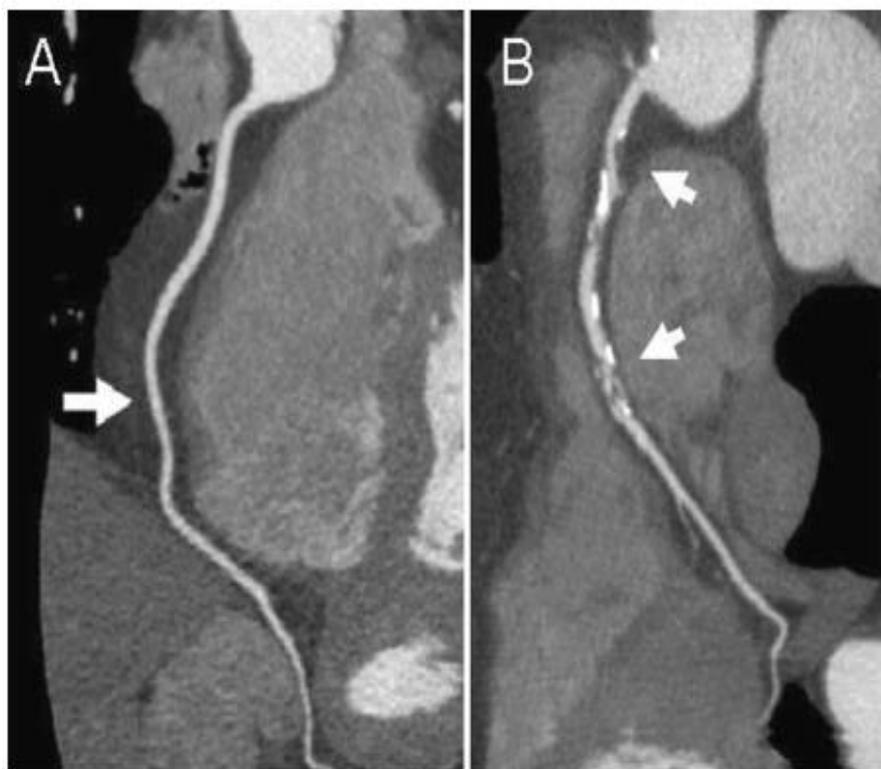


Figura 5 - Principio di funzionamento della configurazione TC spirale: sistema tubo-rivelatore/lettino.(slide di Strumentazione Biomedica, Dipartimento di Ingegneria Biomedica dell'Università di Padova)

## 2.1 Diagnostica delle placche e delle calcificazioni con MSCT

Recentemente l'uso dell'MSCT è stato improntato sull'imaging delle placche aterosclerotiche e quindi delle calcificazioni che ne possono derivare. Vengono utilizzati sia i metodi con l'uso del

mezzo di contrasto (Mdc) sia senza. Tuttavia, questi ultimi sono efficaci nell'identificare la calcificazione ma limitati nella la valutazione delle altre strutture cardiache. Il mezzo di contrasto utilizzato deve inoltre fornire un'adeguata opacizzazione intravascolare nella quale la concentrazione iodica deve essere elevata ed arrivare nelle coronarie con un'alta velocità di flusso. In questo modo le lamine della valvola mitrale e il miocardio possono essere differenziate dal sangue contenuto nei compartimenti cardiaci. L'MSCT riesce a determinare la precisa localizzazione ed estensione della MAC e delle placche aterosclerotiche e soprattutto la loro composizione. (figura 6) [9]



*Figura 6 - Valutazione di una placca aterosclerotica con l'MSCT. A: una ricostruzione multiplanare dell'arteria coronarica destra(RCA) ottenuta con l'MSCT 320-slice, senza l'evidenza di aterosclerosi. B: il contrasto, mostra la diffusa presenza di placche aterosclerotiche(frecce). Si nota che entrambi i tessuti calcificati e non-calcificati possono essere identificati. (9)*

Si è infatti notato che, non solo la gravità delle calcificazioni in termini di percentuale di stenosi ma anche la composizione delle placche è un fattore determinante per la risoluzione di eventi coronarici acuti [9]. L'MSCT riesce a valutare l'istologia della placca non invasivamente. Ad esempio, placche

con nucleo necrotico e con un sottile rivestimento fibroso sono infatti più propense alla rottura e quindi a causare eventi aterotrombotici. Solitamente, tre tipi di placche vengono distinte dall'MSCT: placche non calcificate, placche miste e placche calcificate.

Questa diversificazione viene determinata dai diversi range di valori in unità di Hounsfield (HU), ossia la scala utilizzata per rappresentare la radiodensità. La densità delle placche calcificate è solitamente compresa nel range 516-198 HU, le placche non calcificate e le placche miste sono comprese rispettivamente nei range 11-12 e 78-21 HU. Tuttavia questi dati non sono sempre veritieri e bisogna considerare inoltre fattori come l'indice di massa corporea, il contrasto ed il flusso cardiaco, che influenzano i valori di attenuazione. Nuovi metodi sono in via di sviluppo come l'utilizzo di specifici mezzi di contrasto o l'utilizzo di sofisticati algoritmi per determinare il volume della placca. Potenzialmente questi algoritmi rivestiranno un ruolo importante per monitorare le placche. [9]

## **2.2 Valutazione della prognosi con MSCT**

L'MSCT offre la possibilità di essere utilizzata anche come strumento prognostico. La funzione ventricolare sinistra è forse l'elemento più importante da tenere sotto controllo per prevenire malattie arterio-coronariche; sono infatti presenti software specializzati che riescono a delineare automaticamente o semi-automaticamente i bordi dell'endocardio durante le rispettive fasi. Grazie al metodo di Simpson, i volumi di fine sistole e fine diastole sono successivamente derivati per poi calcolare la frazione di eiezione del ventricolo sinistro, parametro fondamentale per valutare l'efficacia del cuore come pompa. Recentemente sono stati sviluppati algoritmi volumetrici i quali usano l'alto contrasto tra la cavità del ventricolo sinistro e il miocardio per ricavare il volume del ventricolo sinistro. La valutazione del ventricolo sinistro attraverso l'MSCT è alla base di numerosi recenti studi [9] che hanno dimostrato come vi sia una forte analogia tra le valutazioni effettuate con l'ecocardiografia 2-D (di cui tratteremo in seguito) e l'MSCT, anche se quest'ultima viene ritenuta più accurata, in quanto ha una definizione 3D dei bordi endocardici rispetto all'imaging ecocardiografico. Altro fattore importante per la valutazione dei pazienti è l'imaging anatomico

della vena polmonare, soprattutto per quanto riguarda le procedure di rimozione del catetere. Durante queste procedure infatti è importante una dettagliata immagine delle vene polmonari. Vi sono infatti precedenti studi che hanno dimostrato come in pazienti affetti da fibrillazione atriale vi siano variazioni considerevoli nell'anatomia della vena polmonare. Queste distinzioni possono essere facilmente riconosciute con l'MSCT con maggiore accuratezza rispetto alle altre tecniche. L'alta risoluzione tridimensionale dell'MSCT è risultata utile nello studio dell'anatomia e della funzione della valvola aortica e mitrale, soprattutto come approccio pre-operatorio per la riparazione o sostituzione delle suddette valvole. La riuscita di queste procedure percutanee dipende non solo dalla distanza tra il seno coronarico e l'anulus mitralico, ma anche dalla relazione anatomica che queste due strutture hanno con la direzione dell'arteria coronarica circonflessa sinistra. Infatti l'allargamento dell'atrio sinistro e la dilatazione dell'anulus mitralico osservati nei pazienti affetti da una grave insufficienza mitrale, risulta in un'anormale separazione tra il seno coronarico e l'anulus mitralico; la loro distanza infatti aumenta proporzionalmente alla dilatazione dell'anulus mitralico. Analogamente, per la sostituzione percutanea della valvola aortica, una dettagliata descrizione anatomica della radice aortica, delle strutture circostanti e della dimensione dell'anello aortico sono cruciali per evitare complicazioni come occlusioni coronariche o rigurgiti paravalvolari. In aggiunta, la conoscenza della quantità di calcificazione e della morfologia della valvola aortica è rilevante; l'eccessiva calcificazione della valvola o la sua malformazione a bicuspidè può portare al mal posizionamento della protesi e quindi ad aumentare i rischi associati a questo intervento (come perdite paravalvolari o embolizzazioni). La conoscenza pre-operatoria di questi aspetti può influenzare drasticamente la scelta dei tipi di protesi da usare e anche la strategia per la sostituzione. [9] [10]

### **2.3 Interazione tra elettrocardiogramma e IVUS con MSCT**

L'utilizzo della multislice CT viene solitamente coadiuvato con altre tecniche di imaging cardiaco che permettono una maggiore accuratezza dell'analisi.

Come accennato in precedenza, l'ECG è uno degli strumenti utilizzati assieme alla MSCT ed il suo utilizzo è fondamentale per la ricerca di anomalie nella perfusione del miocardio. I dati volumetrici dell'MSCT sono acquisiti durante l'intero ciclo cardiaco simultaneamente al segnale ECG. Successivamente, i dati di uno specifico istante del ciclo cardiaco (solitamente la fase finale della diastole) vengono ricostruiti riferendosi al segnale ECG con l'obiettivo di creare immagini che abbiano il minor numero di artefatti possibili.

Tuttavia, questo tipo di acquisizione, comporta artefatti da *blurring* (blur = sfuocatura) causati dalle alte frequenze cardiache. Per evitare questi errori, viene utilizzato l'ECG "prospettico", il quale permette l'acquisizione di dati accendendo il tubo radiogeno in base alla fase cardiaca che si vuole analizzare, rilevabile dal segnale ECG, e spegnendolo per il resto del ciclo cardiaco. Il maggior vantaggio di questa procedura è la diminuzione dell'esposizione ai raggi X, poiché essa avviene solo durante la fase cardiaca interessata. La scansione avviene sul piano assiale per acquisire una serie di strati durante il ciclo cardiaco, successivamente il gantry si ripositiona per il successivo battito e avviene un'altra acquisizione di dati e così via. Con questa procedura servono circa 4-5 battiti per un'analisi completa con un MSCT-64 strati, solo uno se si utilizza un MSCT-320 strati. [11]

L'ecografia intracoronarica (IVUS = *intra vascular ultra-sound*) utilizza gli ultrasuoni per lo studio dei vasi coronarici attraverso una valutazione ecografica intraluminale. L'IVUS è composto da un catetere con trasduttore, pull-back e da una consolle contenente il software che converte il segnale IVUS in immagine. Viene definita una metodica invasiva che permette lo studio di un ramo coronarico alla volta; il funzionamento è determinato dalla riflessione degli ultrasuoni a livello della variazione di tessuto, cioè quando c'è una sensibile variazione dell'impedenza acustica.

L'IVUS è ampiamente utilizzato per la differenziazione di calcificazioni e placche, poiché, in grado di fornire informazioni relative alla loro composizione e riesce a distinguere le placche in lipidica, fibrosa e calcifica con alta specificità e con alta sensibilità. Tuttavia, il tessuto lipidico viene studiato con minor accuratezza rispetto all'MSCT e non riesce a determinare lo spessore della capsula fibrosa, elemento importante per la visualizzazione di una placca aterosclerotica vulnerabile. Risulta, però, fondamentale per studi di valutazione della progressione/regressione della placca; questi studi prospettici sono fondamentali per il monitoraggio delle placche nel tempo

in quanto permettono di valutare il rimodellamento geometrico della placca e le sue modifiche. Ultimamente si è ricorsi anche all'istologia virtuale IVUS (VH IVUS) che consiste nell'applicare un sistema di decodifica con colore, permettendo di valutare in maniera oggettiva le varie componenti istologiche della placca.

Sia l'IVUS che l'MSCT sono tecniche innovative che hanno dimostrato la loro utilità per lo studio dei vasi coronarici. L'MSCT permette una valutazione migliore dello spessore del cappuccio fibroso e soprattutto ha una risoluzione 10 volte maggiore rispetto al IVUS, permettendo anche lo studio tridimensionale della placca. Le due tecnologie, con un esempio in figura 7, possono considerarsi complementari per la valutazione della vulnerabilità della placca e quindi i fattori di rischio cardiovascolare. [10] [12]

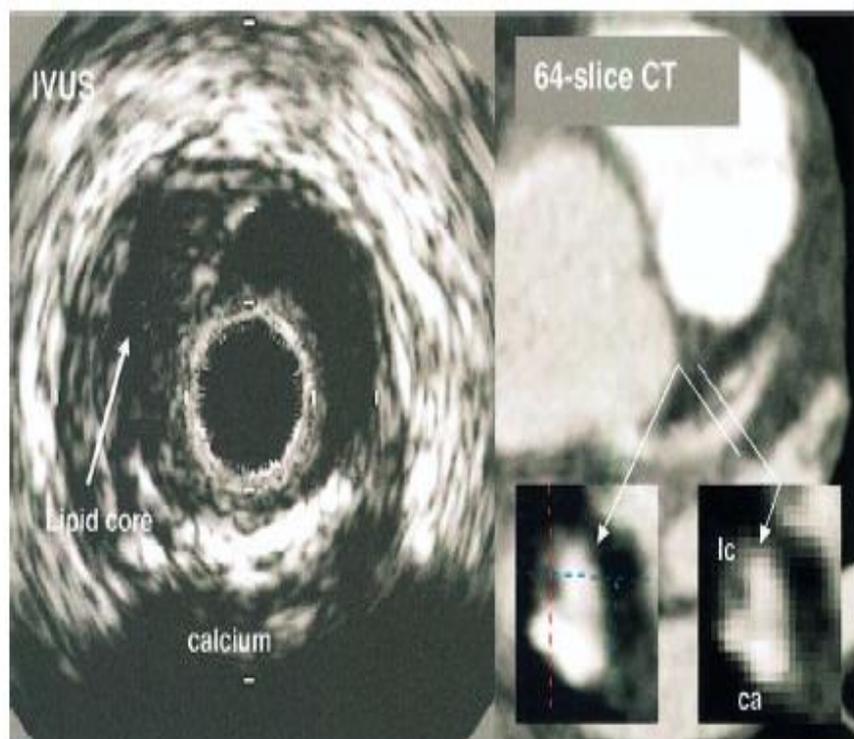


Figura 7 -Placca con nucleo lipidico rilevata dall'IVUS e dall'MSCT 64-slice. ca=calcio, lc=nucleo lipidico [10]

## CAPITOLO 3

In questo capitolo verranno descritte le nuove prospettive diagnostiche: eco-2D/3D e calcium score

### 3.1 L'innovazione dell'eco 3D

Con il termine eco 3D ci si riferisce ad un largo campo di tecniche per l'acquisizione e la visualizzazione di volumi ultrasonografici. L'innovazione più importante è data dalla visualizzazione 3D del dato anche dopo la fase di acquisizione. L'imaging tridimensionale utilizza un trasduttore con matrice completamente campionata per acquisire volumi piramidali tridimensionali, il che consente di avere un'alta risoluzione temporale per un dato con volume ristretto. Vi è anche la possibilità di diminuire la risoluzione spaziale e temporale delle immagini real-time per aumentare il volume della struttura anatomica in esame.

La sonda a matrice è formata da migliaia di piccolissimi cristalli disposti in righe e colonne che sono attivati sequenzialmente. A differenza dei trasduttori lineari l'attivazione non avviene solamente in direzione azimutale ma anche dall'alto verso il basso consentendo di costituire una piramide volumetrica di dati. I tempi di elaborazione dei dati sono ridotti notevolmente in quanto i fasci ultrasonici sono processati in parallelo. Inoltre grazie allo sviluppo delle sonde a matrice buona parte dell'elaborazione del segnale viene compiuta nel trasduttore.

Sono cinque le tecniche di acquisizione 3D più importanti:

- sezione 3D sottile in tempo reale: consiste in una visualizzazione battito per battito con un volume dell'immagine più esteso rispetto all'eco 2D;
- immagini real-time 3D con volume magnificato: ossia la visualizzazione omnivolumetrica dell'area di interesse allargata. Le immagini risultano simili ad una fotografia dell'interno del cuore;

- immagine renderizzate full-volume gated: ossia l'imaging sincronizzato all'ECG che permette l'acquisizione tridimensionale di cicli cardiaci diversi;
- modalità multiplanare simultanea: visualizzazione di due piani dell'immagine contemporaneamente, avendo la possibilità di modificare l'inclinazione e gli angoli di rotazione e longitudinali;
- il color-Doppler 3D: acquisizione Doppler in tempo reale o volumetrica, utile soprattutto per la visualizzazione spaziale di un flusso turbolento.

Per la ricostruzione dell'immagini vi sono diverse modalità:

- Ricostruzione del contorno delle immagini
- Visualizzazione di tipo wire-frame
- Visualizzazione grafica di parametri 3D in funzione del tempo

Parlando della modalità 3D magnificata in tempo reale l'immagine riesce ad offrire varie proiezioni delle strutture cardiache in quanto viene suddivisa in diversi quadranti. Ad esempio la valvola mitrale viene prima visualizzata dal punto di vista atriale per avere una visione complessiva delle sezioni prolapsate in pazienti con calcificazione o malattia mixomatosa della mitrale. L'immagine poi può essere ruotata per mostrare una nuova proiezione lungo l'asse della mitrale o per vedere la valvola dal punto di vista ventricolare.

La rotazione e il sezionamento dell'immagine 3D real time devono avvenire nel momento in cui le immagini vengono acquisite, mentre per le immagini full-volume gated queste azioni possono essere eseguite in un secondo momento. Il wireframe imaging si basa invece sulla localizzazione dei margini strutturali delle varie camere miocardiche grazie all'utilizzo di software semiautomatici o tracciando i limiti sulla base alle diverse immagini 2D, metodica solitamente utilizzata per l'osservazione tridimensionali della superficie endocardica del ventricolo sinistro.

Le applicazioni cliniche continuano ad aumentare grazie al miglioramento delle tecnologie, riescono inoltre a fornire dati quantitativi più precisi e facilmente interpretabili. Nonostante ciò l'eco-3D non viene particolarmente sfruttata nella routine clinica, soprattutto viene coinvolta in

analisi di strutture anatomiche particolari e in contesti intraoperatori e intraprocedurali. Le linee guida dell'ASE (*American Society of Echocardiography*) consigliano l'imaging 3D per la quantificazione di volume e frazione di eiezione del ventricolo sinistro, procedure transcaterali ecoguidate e per la valutazione della valvola mitrale.

Nonostante abbia ampliato massivamente gli sviluppi dell'ecocardiografia, come ogni metodologia ha i suoi limiti. Poiché le immagini tridimensionali sono un complemento di quelle bidimensionali può occorrere molto tempo per l'elaborazione delle immagini, per migliorare questo aspetto bisognerà permettere una transizione più semplice tra le due modalità. Solitamente, come per ogni modalità ecografica, anche l'angolo di direzione del fascio ultrasonoro influisce sulle qualità delle immagini; si tende a ricercare un angolo incidente perpendicolare per ottenere una risoluzione assiale ottimale. Ovviamente la qualità delle immagini dipende anche dalla penetrazione del fascio, i riverberi o artefatti quali i coni d'ombra. [13] [14]

### **3.2 L'eco dell'anatomia mitralica**

Come già descritto precedentemente la struttura della valvola mitralica risulta alquanto complessa in quanto consta di sei elementi funzionalmente e anatomicamente integrati tra loro: l'anello, le corde tendinee, le commissure, i muscoli papillari, i lembi e il miocardio sottostante.

Questi elementi costitutivi della valvola mitralica possono essere studiati in maniera esaustiva con l'eco bidimensionale grazie all'integrazione tra l'approccio transtoracico e transesofageo, tuttavia l'eco tridimensionale riesce a dare un vantaggio clinico importante poiché da un'analisi 3D dei singoli componenti e dei loro rapporti spaziali reciproci.

L'anello mitralico attraverso l'ecocardiografia mitralica è rappresentato in sezioni perpendicolari rispetto al piano su cui si trova. La sua parte anteriore è quindi visualizzata come un punto non particolarmente rigonfio, riconoscibile poiché si trova ad angolo con la radice aortica. Il lembo posteriore invece risulta come difficilmente identificabile in quanto non vi è una struttura fibrosa continua in condizioni standard. Infine per considerare una visione quantitativa dell'anulus, avendo una forma ellissoidale, sono in genere misurati i diametri setto-laterale e commissurale. Grazie ad

una prospettiva dall'alto con l'ecocardiografia tridimensionale si riesce a visualizzare esattamente la conformazione ellissoidale (a sella di cavallo) dell'anulus, inoltre possono essere definiti i punti di ispessimento fibroso (corrispondenti ai trigoni), la giunzione mitra-aortica ed il contorno dell'anello. Con l'individuazione dei punti di repere sui lembi dell'anulus e attraverso software dedicati si può facilmente elaborare un rendering 3D dell'anello (figura 8).

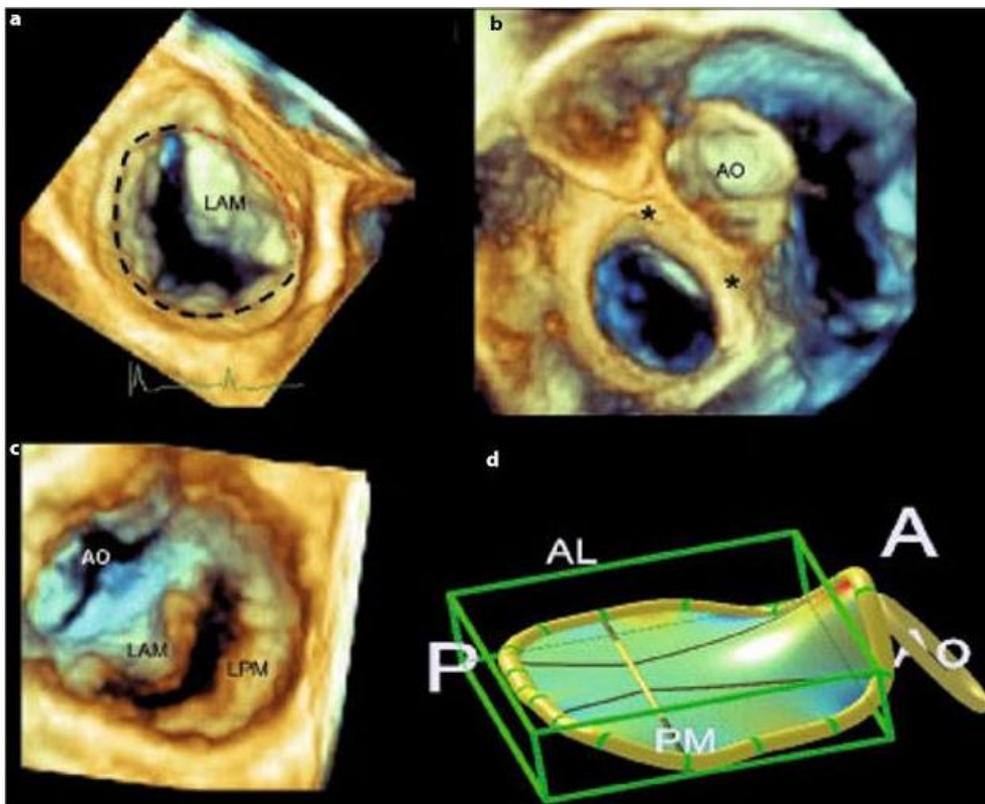


Figura 8 - Valvola mitrale e anulus visti dall'alto. La linea tratteggiata rossa indica la porzione anteriore e la linea tratteggiata nera, la porzione posteriore; b stessa vista con una differente angolazione che mette in evidenza la stretta connessione fra valvola mitrale e aorta (Ao). I due asterischi indicano le localizzazioni dei due trigoni; c Visualizzazione mitralica dal punto di vista ventricolare. d ricostruzione virtuale della conformazione a sella dell'anulus. [15]

Solitamente il metodo più utilizzato per la visualizzazione è la ricostruzione multiplanare (MPR) che dà la possibilità di trasmettere le informazioni funzionali e di tipo morfologico delle strutture

valvolari in maniera diretta sempre tenendo conto dei rapporti spaziali tra le strutture cardiache circostanti e le valvole. Tuttavia a causa del basso frame-rate e alla risoluzione spaziale limitata vi sono restrizioni nello studio della valvola mitrale, fra questi l'impossibilità di osservare in maniera ottimale alcuni componenti di piccole dimensioni ad elevata mobilità, tipo corde tendinee rotte. Inoltre l'uso modesto della tecnologia 3D real-time è da ricondurre alla limitata quantità di tessuto delle cuspidi mitraliche e alla frequenza presenza di calcificazioni, entrambe causanti artefatti da *drop-out* e da attenuazione.

Oggi, grazie all'innovazione di opportuni software dedicati, è possibile effettuare un'analisi quantitativa della valvola mitralica, in modo tale da misurare le dimensioni dell'anello, della distanza di coaptazione, della superficie prolapsante dei lembi e dell'angolo tra anello mitralico e aortico; ciò permette al cardiocirurgo di disporre di informazioni fondamentali per la pianificazione di un intervento. [15]

### **3.3 L'ecocardiografia e le calcificazioni vascolari**

Grazie all'ecocardiografia bidimensionale e tridimensionale si possono ottenere immagini tomografiche delle strutture e del flusso ematico del cuore attraverso le quali è possibile riscontrare frequentemente calcificazioni vascolari durante i controlli di routine.

Per quanto riguarda l'imaging vascolare l'eco-3D è complementare all'eco bidimensionale; la sinergia tra le due strutture riesce infatti a determinare immagini dettagliate dell'apparato vascolare da cui si possono inoltre ricavare dati riguardo le dimensioni e lo spessore delle cuspidi e della parete miocardica, la forma e la dimensione dell'anulus ed i rapporti anatomici tra di essi.

Solitamente la valutazione delle valvole viene eseguita mediante l'ecocardiografia 2D anche a dispetto delle particolari configurazioni delle cuspidi e dell'anulus che si può riscontrare, ad esempio, nella valvola tricuspide. Le sezioni 2D standard non permettono di ottenere una visualizzazione esaustiva e anatomicamente dettagliata di alcune parti anatomiche in simultanea, come ad esempio le tre valvole nella valvola tricuspide, il che compromette la valutazione di un'eventuale patologia. Grazie all'avvento dell'ecocardiografia 3D si può ora ovviare a questi

problemi analizzando in tempo reale l'intero apparato valvolare in tempo reale riducendo la soggettività nell'interpretazione delle immagini e aumentando la valutazione oggettiva funzionale ed anatomica dell'apparato.

Spesso le calcificazioni vengono individuate in maniera del tutto occasionale durante esami eseguiti per altre ragioni. Una zona ipercogena, ossia una parte del tessuto in esame che risulta essere "più riflettente" rispetto ai tessuti circostanti, nei pressi, ad esempio, dell'annulus mitralico è sufficiente per evidenziare la presenza di calcificazioni. L'ipercogenicità che caratterizza le calcificazioni non è tipica del calcio, infatti anche il pericardio di un soggetto in salute mostra un'ipercogenicità equivalente. Non ci si può solamente basare sull'ipercogenicità per distinguere un processo calcifico ma si deve tener conto anche della posizione e dello spostamento in toto della calcificazione.

Allo stesso tempo, la degenerazione caseosa delle calcificazioni ha una presentazione ecocardiografica simile con in aggiunta la presenza di un grande guscio ipercogeno con un'area irregolare al suo interno.

Utilizzando l'eco 3-D è più difficili distinguere le calcificazioni dell'anulus attraverso la variazione dei grigi o del colore. Infatti le variazioni di grigi sono utilizzate dal sistema per dare un senso di profondità all'imaging: i grigi chiari denotano una struttura vicina all'osservatore mentre i grigi a mano a mano più scuri di una struttura più lontana. Quindi le calcificazioni che potrebbero trovarsi alla stessa profondità di altre strutture non calcifiche hanno lo stesso tono di grigio. È comunque possibile distinguere le parti calcifiche da quelle normali in quanto il calcio visto dall'alto in genere si presenta come una protuberanza irregolare dell'anulus, sopraelevata rispetto alle strutture circostanti. Un'altra caratteristica che contraddistingue le calcificazioni è la "compattezza" durante il ciclo cardiaco in quanto si spostano come un tutt'uno. [14]

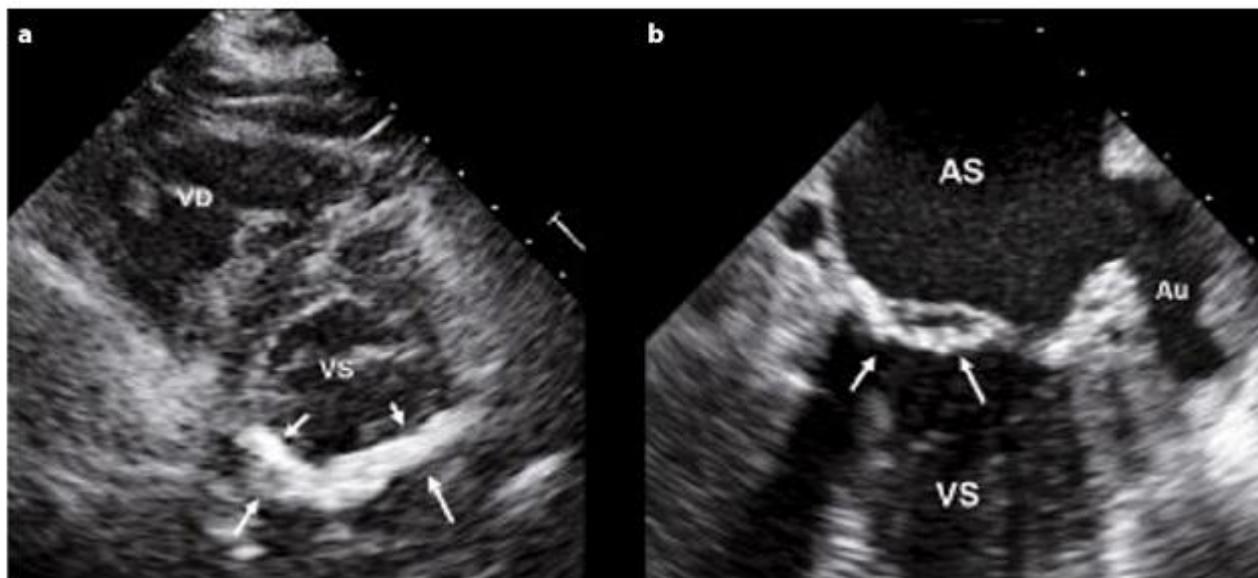


Figura 9 - Sezione asse corto parasternale transtoracico, mostra un'estesa calcificazione che si estende a tutto l'anulus posteriore; b. sezione 2 camere transesofageo dello stesso paziente. AS, atrio sinistro; VS, ventricolo sinistro; VD, ventricolo destro; Au, auricola [15]

### 3.4 Metodiche di imaging per l'individuazione del calcium score

Nel 1989 il dottor Agatston e colleghi proposero un nuovo metodo per la quantificazione del calcio presente a livello coronarico e valvolare, il cosiddetto calcium score. Infatti il calcio grazie al suo elevato numero atomico riporta un'alta attenuazione quando sottoposto ai raggi x. Il primo tomografo con cui si è misurato lo score del calcio è stato l'EBT (Electron Beam Tomography) e recentemente l'MSCT ha raggiunto elevate prestazioni tali da essere utilizzata per il medesimo scopo. Entrambi i tomografi hanno una matrice a bassa densità per la visualizzazione di tessuti ad alta densità quali le calcificazioni fornendo un rapporto tra le due che determina un elevato contrasto e permette l'agevole rilevamento e quantificazione del calcio, inoltre le immagini vengono ottenute senza la somministrazione di mezzi di contrasto e con cardiosincronizzazione di tipo prospettivo o retrospettivo. Di solito viene utilizzata la modalità retrospettiva che compensa una maggiore dose di radiazioni per il paziente con una maggiore riproducibilità.

Dopo l'acquisizione le immagini vengono caricate sulla console la quale utilizza un software dedicato per l'interpretazione del calcium score. Tutte le aree dell'immagine maggiori di 130 HU sono colorate di rosa; al di sopra di 130 HU infatti tutto ciò che viene misurato è considerato calcio perciò anche le ossa appaiono colorate. Successivamente l'operatore seleziona in modo manuale le aree interessate, quando poi viene individuata la calcificazione in un punto il software riconosce i voxel degli strati adiacenti con HU maggiore o uguale di 130. Selezionate tutte le calcificazioni il software effettua il calcium score e calcola i risultati secondo 3 indici:

1. Agatston Score: è un punteggio semi-quantitativo che calcola ogni singola lesione (n) moltiplicando l'area (mm<sup>2</sup>) per un cofattore da 1 a 4 che dipende dal picco di densità per ogni singola placca

$$Ag = \sum_n Ag(n) = \sum_n area(n) * cofattore(n)$$

La misurazione risponde bene all'estensione e la quantità di calcio ma è anche molto sensibile al rumore dell'immagine.

2. Volume score: correla linearmente i dati ai volumi isotropici e calcola il volume di una lesione sopra i 130 HU utilizzando la seguente formula:

$$Volume\ score = \sum_n Volume(n) = \sum_n area(n) * INC(n) * W(n)$$

dove INC è l'incremento della ricostruzione delle immagini derivato dall'aver reso il dato acquisito isotropico e W è il fattore di interpolazione isotropica che tiene in considerazione le informazioni degli strati vicini e pesa il contributo di ciascun voxel nel computo dello score..

Rispetto all'Agatston score è maggiormente riproducibile ma risulta sensibile all'acquisizione ed il volume del calcio potrebbe essere sovra o sotto stimato.

3. Equivalente di massa: consiste nell'integrazione del segnale per pixel sopra una determinata soglia di 130 HU. Si calcola facendo il prodotto tra il volume e un fattore di densità ( $\rho$ ).

$$Massa = \sum_n Volume(n) * \rho$$

Questo metodo risulta il migliore per la riproducibilità poiché accurato e confrontabile tra i diversi protocolli.

La metodologia tuttora più utilizzata è l'Agatston score poiché di facile interpretazione.

Il punteggio Agatston con il quale si può sospettare la presenza di stenosi significativa deve essere maggiore di 400 (rispetto le linee proposte dalla Mayo Clinic [16]) anche se non è mai stata dimostrata la correlazione tra stenosi e sede calcifica. Vi è invece correlazione tra il punteggio maggiore di 400 e l'ostruzione intesa come evento cardiaco acuto. Tuttavia solitamente si ricorre al calcium score soprattutto per un'estensione aterosclerotica poiché essa risulta un fattore di rischio più attendibile e da tenere in considerazione maggiore per il verificarsi di un evento coronarico acuto.

Un esempio delle linee guida dell'indice di valutazione è mostrata nella tabella seguente:

Score*	Indicazioni di massima
0	Il paziente non ha aterosclerosi coronarica rilevabile
Da 0 a 9	La maggioranza di questi pazienti non ha una evidente malattia aterosclerotica coronarica, non ha un'ostruzione coronarica significativa (>50%), e non sono ad alto rischio per futuri eventi coronarici. Nei pazienti che superano il 75° percentile per la loro età e sesso si consiglia una modificazione standard dei fattori di rischio
Da 10 a 100	Malattia coronarica agli stadi iniziali che non sottende un elevato rischio di eventi coronarici acuti negli anni seguenti. È necessaria la modificazione standard dei fattori di rischio. L'aggressività terapeutica nella modifica dei fattori di rischio sarà inversamente proporzionale all'età del paziente. Nei casi che superano il 75° percentile considerare test da sforzo
Da 100 a 400	Presenza di malattia coronarica. Rischio moderatamente elevato di sviluppare eventi coronarici acuti nei successivi 1-2 anni. È necessario un test da sforzo per escludere stenosi significative e adottare la modifica dei fattori di rischio secondo le linee guida per la prevenzione secondaria
Da 400 a 1000	Malattia coronarica avanzata. Rischio elevato di eventi acuti coronarici nei successivi 1-2 anni e moderato di presentare un'ostruzione coronarica significativa. La probabilità di un'ostruzione significativa aumenta proporzionalmente allo score ed al numero di vasi coinvolti dalla calcificazione. È necessario un test da sforzo per escludere stenosi significative, associato a diagnostica nucleare ed ecocardiografia per aumentare la sensibilità complessiva dell'eventuale sofferenza ischemica. Modifica dei fattori di rischio secondo le linee guida per la prevenzione secondaria
>1000	Probabilità superiore al 95% di presenza di stenosi coronarica significativa. Immediato consulto cardiologico e modifica dei fattori di rischio secondo le linee guida per la prevenzione secondaria
Da Rumberger JA et al. Mayo Clinic Proc 1999;74:243-252. *Score secondo Agatston	

Tabella 1 - Linee guida per il calcium score [16]

Molti autori hanno riscontrato che i pazienti che risultano più a rischio per eventi cardiovascolari solitamente presentano estese calcificazioni.

Il calcium score ha un alto valore predittivo negativo ed è un fattore di rischio indipendente; si è inoltre riscontrato che pazienti con un indice calcifico superiore a 400 hanno sviluppato un evento coronarico acuto. [16] [17]

Per quanto riguarda l'ecocardiografia il suo ruolo diagnostico nel calcium score non è ancora del tutto accertato. Nel 2014, il dottor Nicola Gaibazzi del dipartimento cardiologico di Parma ha condotto uno studio sulla correlazione dei risultati ottenuti per lo scoring del calcio tra ecocardiografia e tomografia. Nonostante la tomografia rimanga il metodo più efficace per il riscontro del calcio coronarico e non-coronarico lo studio semi quantitativo effettuato con l'ecocardiografia (eCS, echocardiography calcium score) lascia presagire vantaggi importanti sia dal punto di vista del costo, della portabilità sia della radioprotezione.

Nello studio in questione [13] per testare l'ipotesi che l'eCS è significativamente adatta allo studio del calcium score attraverso la tomografia computerizzata sono stati analizzati i dati acquisiti sia nella zona coronarica (CACS, Coronary Artery Calcium Score) sia nella zona non coronarica (nCACS, non-Coronary Artery Calcium Score).

Lo studio è stato il primo a riportare dati riguardanti eCS, nCACS e CACS nello stesso gruppo di pazienti e risultati hanno riportato una positiva e significativa correlazione tra le due metodologie di analisi. Il più importante risultato tuttavia riguarda la facilità di interpretazione del calcium score attraverso l'ecocardiografia e come essa sia strettamente correlata agli studi condotti con la tomografia che da sempre sono ritenuti i più accurati nello scoring del calcio.

Poiché non vi è ancora un metodo standard per lo scoring delle calcificazioni mitraliche e valvolari, nel 2016 Marvin Louis Roy Lu et al. [19] hanno sviluppato un importante studio volto a testare l'ipotesi che uno score semi-quantitativo possa predire tutte le cause di mortalità e di ictus in modo graduale. Questi studiosi hanno quindi sviluppato un calcium score cardiaco globale (GCCS, *Global Cardiac Calcium Score*) per spiegare tutti i depositi calcifici visibili con l'ecocardiografia.

Gli ecocardiogrammi esaminati da un lettore esperto il quale era a conoscenza dei dati clinici. Per ogni paziente è stato assegnato un punteggio semi quantitativo per gli apparati cardiaci che maggiormente sviluppano le calcificazioni in base al grado di gravità calcifica, come viene illustrato nella tabella seguente:

---

#### **Punteggio del GCCS**

**Anulus Posteriore (score da 0 a 3)**

**Restrizione del lembo mitralico posteriore (riduzione di mobilità, score da 0 a 1)**

**Restrizione del lembo mitralico anteriore (score da 0 a 1)**

**Calcificazione valvola mitralica (0,1 (lieve), 2 (media))**

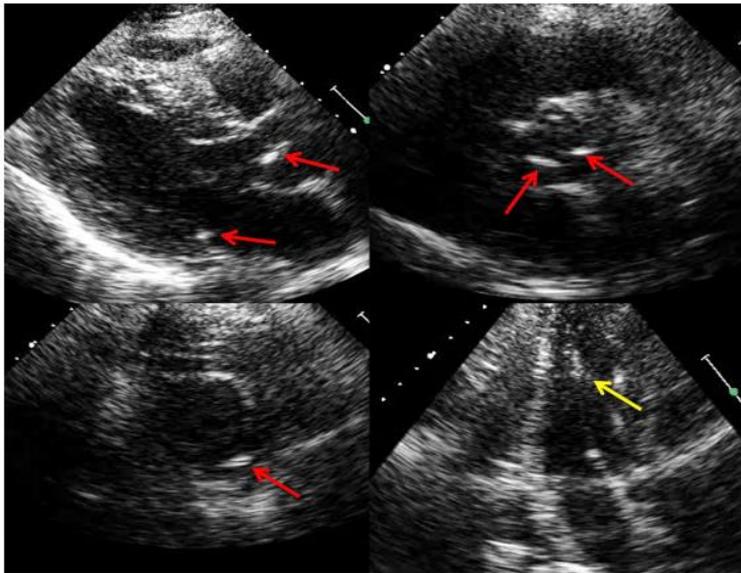
**Calcificazione apparato subvalvolare (score da 0 a 1)**

**Calcificazione valvola aortica (score da 0 a 3)**

**Calcificazione radice aortica (score da 0 a 1)**

---

Poiché l'ecocardiografia non riesce a distinguere le aree di sclerosi (fibrosi) da quelle calcifiche sono state utilizzate le seguenti indicazioni: perché sia intesa come calcificazione l'area deve essere più luminosa rispetto alle aree adiacenti e di forma nodulare e discreta, inoltre più brillante rispetto al miocardio. Un esempio è mostrato in figura 10:



*Figura 10 - (Alto a sinistra) vista parasternale asse lungo, le frecce rosse puntano a calcificazioni focali nell'anello mitrale posteriore e lembi valvolari aortici; ( In alto a destra ) vista in asse corto della valvola aortica in sistole, le frecce rosse puntano a calcificazioni focali nelle cuspidi coronariche nella coronaria sinistra. (Sinistra inferiore) vista in asse corto a livello della mitrale, la freccia rossa punta a una calcificazione focale nel segmento P ; (Basso a destra)vista apicale un asse lungo che mostra assenza di calcificazione nel muscolo papillare laterale (freccia gialla). Il GCCS totale risulta pari a 2.*

I risultati di questo studio hanno evidenziato che le calcificazioni sono frequentemente riscontrate durante gli ecocardiogrammi clinicamente indicati, che il GCCS è associato a mortalità ed ictus indipendentemente dai fattori tradizionali e che maggiore è la gravità della calcificazione e maggiore sarà il rischio di eventi cardiaci. Con una semplice valutazione semi quantitativa degli oneri del calcio, il GCCS ci informa del rischio che corre il paziente in un lasso di tempo molto corto (1-2 minuti) ed è inoltre facilmente applicabile. [18] [19]

## **Conclusioni**

L'elaborato presenta una revisione della letteratura delle metodiche di imaging utilizzate per la valutazione delle calcificazioni valvolari. Si è cercato di mettere in luce le differenze tra le diverse metodologie e i punti di forza e di debolezza di ciascuna metodica.

Negli ultimi quindici anni, l'imaging delle valvulopatie calcifiche è stato prevalentemente effettuato attraverso l'utilizzo della CT multislice. Infatti grazie all'alta risoluzione e all'alta velocità di elaborazione dei dati risulta uno dei metodi più efficaci per questo determinato argomento. Tuttavia l'avvento dell'eco 3D ha sostanzialmente cambiato l'immaginario presente e soprattutto futuro. Questa metodologia è risultata più prestante ed apprezzata soprattutto per l'alta versatilità e non invasività.

Inoltre è stato argomentato come lo studio complementare del calcium score sia di fondamentale importanza per l'identificazione e la valutazione delle strutture calcifiche e per la prevenzione di eventuali complicazioni future. Il calcium score, fino a poco tempo fa, era una prerogativa della tomografia computerizzata ma dagli studi condotti negli ultimi anni si è dedotto che anche l'ecocardiografia offre risultati decisamente apprezzabili. Nel futuro prossimo, un esame cardiaco con annesso studio del calcium score risulterà sempre più utilizzabile e di facile comprensione per la valutazione del rischio cardiaco.

## **Bibliografia**

- [1] L. Testut, A. Latrjet, "Anatomia Umana", 1998
- [2] M. Eleid, T. Foley, S. Said, S. Pislaru, C. Rihal, " Severe Mitral Annular Calcification Multimodality Imaging for Therapeutic Strategies and Interventions", *JACC: Cardiovascular Imaging*, vol. 9, pp.1318-1337, 2016
- [3] Y. Abramowitz , H. Jilaihawi, T. Chakravarty, M. Mack, R. Makkar, "Mitral Annulus Calcification", *Journal of American College Cardiology*, vol. 66, pp. 1934-1941, 2015
- [4] N. Rajamannan, F. Evans, E. Aikawa, J. Grande-Allen, L. Demer, D. Heistad, C. Simmons, K. Masters, P. Mathieu, K. O'Brien, F. Schoen, D. Towler, A. Yoganathan , C. Otto, " Calcific Aortic Valve Disease: Not Simply a Degenerative Process A Review and Agenda for Research from the National Heart and Lung and Blood Institute Aortic Stenosis" , *AHA Journals: Circulation*, vol. 124, pp. 1783-1791, 2011
- [6] <http://unina.stidue.net/DiagnosticaeRadioterapia/TCgenerazioneprincipiditecnica.pdf>
- [7] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1768758/>
- [8] G.F. Gualid, L. Bertini, "Tomografia Computerizzata", *SICVE*, pp. 116-122, 2012
- [9] J.D. Schuijf, V. Delgado, J.M. Van Wekhoen, F.R. De Gaf, J.E. van Velzen, M.M. Boogers, L. Kroft, A. de Roos, J.W. Jukema, J.H.C. Reiber, E.E. Van der Wall, J.J. Bax, "Novel clinical application of state-of-art multi-slice computed tomography", *The International Journal of Cardiovascular Imaging*, vol. 25, pp. 241-254, 2009
- [10] A. Leber, A. Becker, A. Knez, F. von Ziegler, M. Sirol, K. Nikolaou, B. Ohnesorge, Z. Fayad, C. Becker, M. Reiser, G. Steinbeck, P. Boekstegers, "Accuracy of 64-Slice Computed Tomography to Classify and Quantify Plaque Volumes in the Proximal Coronary System a Comparative Study Using Intravascular Ultrasound", *Journal of American College Cardiology*, vol. 47, pp. 672-677, 2006
- [11] Z. Sun, "Multislice CT angiography in cardiac imaging: prospective ECG-gating or retrospective ECG-gating?", *Biomedical Imaging and Intervention Journal*, vol. 6, pp. 1-7, 2009

- [12] F. Prati, M. Zimarino, “L’imaging della placca vulnerabile: siamo vicini al suo ingresso nella pratica clinica?”, *Giornale di Cardiologia Italiana*, vol. 11, pp. 367-376, 2010
- [13] C. M. Otto, “*Ecocardiografia Clinica*”, 2014
- [14] R. Esposito, L. Badano, D. Muraru, E. Agricola, D. Mele, S. Sciomer, S. Nistri, M. Galderisi, S. Mondillo, “Valutazione della morfologia e della funzione della valvola tricuspide con ecocardiografia transtoracica tridimensionale in tempo reale”, *Giornale di Cardiologia Italiana*, vol. 11, pp. 549-566, 2010
- [15] F. Faletra, “*L’ecocardiografia nella valvulopatia mitralica*”, 2012
- [16] F. Cademartori, G. Runza, L. La Grutta, “Valutazione non invasiva del calcio coronarico”, *La Radiologia Medica*, vol. 110, pp. 506-522, 2005
- [17] R. Fattori, “*La TC multidetettore nella diagnostica cardiovascolare*”, 2006
- [18] N. Gaibazzi, C. Baldari, P. Faggiano, L. Albertini, G. Faden, F. Pigazzani, C. Rossi, C. Reverberi, “Cardiac calcium score on 2D echo: correlations with cardiac and coronary calcium at multi-detector computed tomography”, *Biomed Central: Cardiovascular Ultrasound*, 2014
- [19] M. Lu, S. Gupta, A. Romero-Corral, M. Matejková, T. De Venecia, E. Obasare, V. Bhalla, G. Pressman, “Cardiac Calcifications on Echocardiography Are Associated with Mortality and Stroke”, *Journal of the American Society of Echocardiography*, vol. 29, pp. 1171-1178, 2016