



ALMA MATER STUDIORUM  
UNIVERSITÀ DI BOLOGNA

DOTTORATO DI RICERCA IN  
SCIENZE CARDIO NEFRO TORACICHE

Ciclo 36

**Settore Concorsuale:** 06/E1 - CHIRURGIA CARDIO - TORACO - VASCOLARE

**Settore Scientifico Disciplinare:** MED/23 - CHIRURGIA CARDIACA

LONG-TERM OUTCOME OF ANOMALOUS ORIGIN OF A CORONARY ARTERY  
FROM THE PULMONARY ARTERY

**Presentata da:** Maurizio Brighenti

**Coordinatore Dottorato**

Niccolò Daddi

**Supervisore**

Gaetano Domenico Gargiulo

Esame finale anno 2024

## INDICE DEI CONTENUTI

• Lista delle abbreviazioni	pag. 2
• Introduzione	pag. 3
• Obiettivi dello studio	pag. 19
• Materiali e metodi	pag. 20
• Risultati	pag. 22
• Discussione	pag. 25
• Conclusioni	pag. 29
• Figure	pag. 30
• Tabelle	pag. 34
• Bibliografia	pag. 37

**Lista delle abbreviazioni:**

RCA: arteria coronaria destra

LCX: arteria coronaria circonflessa

LAD: arteria coronaria discendente anteriore sinistra

LMCA: tronco comune

ACAOS: origine anomala di un'arteria coronaria dal seno di Valsava opposto

SCD: morte cardiaca improvvisa

ICD: defibrillatore impiantabile

ALCA: origine anomala della coronaria sinistra dal seno di Valsalva destro

ARCA: origine anomala della RCA dal seno di Valsalva sinistro

CAA: anomalia dell'arteria coronaria

ECG: elettrocardiogramma

RM: risonanza magnetica

TC: tomografia computerizzata

IVUS: ecografia intravascolare

OCT: tomografia a coerenza ottica

FFR: riserva frazionale di flusso

PCI: angioplastica coronarica

ALCAPA: origine anomala della coronaria sinistra dall'arteria polmonare

CMPD: cardiomiopatia dilatativa

IM: insufficienza valvolare mitralica

LVAD: dispositivo di assistenza ventricolare sinistra

ECMO: circolazione extracorporea con ossigenazione a membrana

LGE: late gadolinium enhancement

## Introduzione

Le anomalie congenite delle coronarie sono il risultato di alterazioni del loro sviluppo nella vita fetale. Un'embriogenesi coronarica anormale può provocare anomalie nell'origine o uno sviluppo incompleto, con conseguenti anomalie dei segmenti terminali [1, 2].

La dimensione del problema è tutt'altro che trascurabile dal momento che si riscontra una anomalia congenita delle coronarie fin nell'1.3% dei pazienti che sono sottoposti a coronarografia [3] e nello 0.3% delle autopsie [4]. Variazioni nel numero, nella forma e nella posizione dell'ostio o del segmento prossimale delle arterie coronarie sono asintomatiche e la maggior parte di queste varianti non sembra avere alcun significato clinico [5]. Esempi frequenti sono l'origine separata del ramo conale e della coronaria destra (RCA) presente quasi nel 50% della popolazione, o l'origine separata del ramo discendente anteriore (LAD) e dell'arteria circonflessa (LCX) presente nell'1% della popolazione. Tuttavia, alcune di queste varianti, come l'origine alta dell'ostio coronarico, possono potenzialmente ridurre il flusso ematico diastolico nella coronaria [6].

La rilevanza clinica, in termini di morbilità e mortalità, è legata alla possibilità che l'anomalia riscontrata possa o meno interferire con la funzione delle arterie coronarie e quindi con la necessità di provvedere ad un adeguato flusso ematico per il miocardio. Talune possono essere causa di ischemia miocardica sempre, altre solo in maniera occasionale (es. l'assenza congenita della LCX, che può determinare ischemia sotto sforzo), altre possono avere invece ripercussioni sul paziente in termini di misdiagnosi, patologie successive (es da malattia aterosclerotica) o di complicanze durante altre procedure cardiocirurgiche (un esempio la duplicazione della LAD).

Le anomalie congenite coronariche possono essere classificate come anomalie di origine, decorso o termine,

Tra le anomalie di origine di maggior rilevanza clinica si ha l'origine anomala di un'arteria coronaria (ACAOS). L'incidenza cumulativa per tali lesioni è bassa e oscilla tra 0.17 e 0.64% [7, 8]. Tra queste l'anomalia più comune è il LCX dal seno di Valsalva destro. Di notevole interesse e maggiore impatto clinico sono invece l'origine anomala della RCA dal seno di Valsalva sinistro (ARCA) e l'origine anomala della coronaria sinistra (LCA) dal seno di Valsalva destro (ALCA) che presentano una prevalenza rispettivamente dello 0.23% e 0.03% secondo una recente revisione di 77 studi [9].

Il decorso può essere retrocardiaco, retroaortico, preaortico (o interarterioso, tra aorta e arteria polmonare), intrasettale e prepolmonare (o precardiaco) [10] [Fig.1]. Tra queste il decorso

interarterioso sicuramente presenta la prognosi più severa, in particolare quando si associa un decorso intramurale all'interno della parete aortica si ha un maggior rischio di morte improvvisa nei giovani e negli adulti. L'ipotesi fisiopatologica più accreditata propone uno schiacciamento che l'arteria anomala subirebbe da parte dei due vasi, in particolare durante l'esercizio fisico, in cui c'è espansione della radice aortica e del tronco polmonare durante la sistole ventricolare [11, 12]. A questo si potrebbero associare anche un'ipoplasia della coronaria stessa, soprattutto nel suo percorso all'interno della parete aortica, nella sua prima parte, e la maggior obliquità nell'emergenza prossimale dell'arteria, che determina un orifizio a fessura sulla parete aortica che potrebbe collassare con un meccanismo a valvola sotto sforzo [10, 13, 11]. Alcuni lavori hanno evidenziato la correlazione tra tale evento e il riscontro autoptico di anomalie di origine, soprattutto dell'arteria coronaria sinistra [13]. In alcune forme di anomalia di origine della coronaria sinistra è stato anche ipotizzato un meccanismo autocrino di disfunzione endoteliale con conseguente spasmo coronarico, per spiegare la clinica anginosa di pazienti che non presentano gradi di stenosi significative. In questi casi è stata testata la reattività vasale con infusione di acetilcolina intracoronarica, riproducendo con successo la clinica, e in seguito si è rapidamente risolta con l'uso di nitroderivati [12]. Questo meccanismo non sembra tanto presente nelle forme a decorso intramurale aortico (essendo l'arteria incorporata nella tonaca media dell'aorta, circondata da tessuto elastico e non cellule muscolari lisce), ma piuttosto nei decorsi retroaortico o prepolmonare. Un rischio concreto che si associa ad alcuni tipi di ACAOS è rappresentato dalla morte cardiaca improvvisa (SCD), che può insorgere dopo esercizio fisico intenso, preceduta eventualmente da dolore toracico o sincope, o anche senza nessun prodromo. Sfortunatamente, la presentazione clinica iniziale può essere proprio la SCD come si evince da una analisi di una coorte storica di agonisti e reclute militari [14, 15]. A tal proposito in una vasta serie autoptica per morte improvvisa cardiaca in giovani atleti agonisti di età inferiore ai 35 anni l'ACAOS è risultata responsabile nel 13% dei casi, seconda solo alla cardiomiopatia ipertrofica [16, 17]. Complessivamente, l'incidenza di SCD nei pazienti con ACAOS è bassa, più elevata nei pazienti con ALCA rispetto a quelli con ARCA, specialmente in assenza di sintomi (38% - 66% dei casi di SCD) [18]. E' tuttavia necessario tenere presente che questi tassi riflettono la prevalenza di ACAOS in coloro che sono già morti e non il rischio di SCD in coloro che sono portatori di ACAOS. Utilizzando i dati di Maron et al. e Brothers et al. il rischio cumulativo di SCD in un intervallo di 20 anni nei bambini e nei giovani adulti con ACAOS (età 15-35 anni) che partecipano a sport agonistici è del 6,3% per l'ALCA e dello 0,2% per l'ARCA [14, 19].

La valutazione del rischio di SCD guida, inoltre, la necessità di sospensione dall'attività fisica agonistica [16], la condizione di rischio individuata va comunque valutata in ogni singolo caso in base all'attività praticata e al livello della stessa. Tendenzialmente, infatti, quando si parla di agonismo il soggetto è portato a richieste funzionali elevate e sforzi massimali in cui un substrato ischemico può essere facilmente slatentizzato. Pertanto, non essendo molte volte possibile stimare il rischio effettivo di ogni atleta, l'atteggiamento prudente di astensione da tali livelli di intensità fisica risulta ragionevole [16]. La presentazione clinica dei pazienti con ACAOS può variare dal dolore toracico alla sincope, in particolare da sforzo. In assenza di sintomatologia in atto l'esame obiettivo del paziente è del tutto aspecifico: lo screening proposto dall'American Heart Association, comprensivo dell'analisi della storia personale e familiare del paziente e di opportuni esami fisici, anche con l'aggiunta di ECG, è gravato da una bassa sensibilità per poter individuare condizioni ad alto rischio, come CAAs o alcune cardiomiopatie [20]. In tal senso l'integrazione con i dati di imaging permette una diagnosi dell'anomalia.

L'ecocardiografia transtoracica è l'esame iniziale, ma presenta specificità e risoluzione spaziale limitate e variabilità legata all'operatore nello stabilire una diagnosi anatomica corretta [21]. Negli studi mirati allo screening ecocardiografico delle anomalie coronariche dal 6 al 10% dei pazienti è stato escluso per esito non interpretabile dell'ecografia [22, 23]. Gerling et al. hanno provato ad impostare un programma di screening usando questa metodica, nei bambini e nei giovani in genere si riescono ad individuare entrambi gli osti coronarici, anche se con l'aumentare dell'età, nei giovani adulti, tale chiarezza viene meno. Si rende perciò necessario, nei casi dubbi, ricorrere comunque a metodiche d'imaging più avanzate [24].

L'imaging avanzato con coronaro-TC e risonanza magnetica (RM) cardiaca rappresenta invece il gold standard diagnostico. Per quanto riguarda la prima metodica gli scanner più recenti consentono attualmente basse esposizioni a radiazioni (<2 mSv) [25], ridotti volumi di mezzo di contrasto somministrato e imaging rapido senza sedazione in casi pediatrici selezionati [26, 27]. Infine, nei centri esperti, l'angiografia con RM a respirazione libera visualizza l'origine e il decorso delle arterie coronarie in quasi tutti i pazienti, riservando la sedazione < 7 anni [28]. Uno studio del Texas Heart Institute ha proposto di usare una metodica di RM come screening per queste categorie di persone per poter identificare tali anomalie e, nei casi di risultati non chiari e dubbi, ricorrere a metodiche d'indagine più invasive come l'IVUS se positivi a stress test o sintomatici [13].

La coronarografia infine rappresenta una metodica invasiva a basso rischio di complicanze e ottima capacità diagnostica in mani esperte [29]. Essa viene invece riservata a pazienti in cui sia in programma una procedura interventistica o coloro nei quali sia necessaria una migliore identificazione e quantificazione della riduzione di flusso ematico coronarico. Le tecniche di ecografia intravascolare (IVUS) o più raramente la tomografia a coerenza ottica (OCT) e la riserva frazionale di flusso (FFR) sono le tecniche più utilizzate a tal scopo. Una pressione prolungata sulle arterie coronarie durante la sistole e la protodiastole può ridurre il flusso sanguigno coronarico proprio come nei pazienti con profondi ponti miocardici. In questi casi l'IVUS offre una maggiore risoluzione spaziale dinamica durante il ciclo cardiaco per identificare i meccanismi di limitazione del flusso coronarico [30, 31, 32].

Una volta stabilita l'anatomia, viene generalmente eseguito un test da sforzo massimale per valutare la presenza di ischemia inducibile, specialmente negli atleti. A completamento diagnostico molti centri includono nella valutazione del paziente un ecocardiogramma sotto stress e l'imaging nucleare di perfusione, sebbene vada sottolineato che queste metodiche hanno un basso valore predittivo negativo e risultano molto utili solo se positive [11, 14, 33, 34]. In linea teorica si dovrebbe poter replicare uno stress fisico, simile ad una condizione riscontrabile nella vita reale, eventualmente ricorrendo a stress farmacologici mediante adenosina o dobutamina [35, 36, 37]. L'indicazione clinica per l'intervento, anche nei pazienti asintomatici, si basa fondamentalmente sul rischio calcolato di SCD. Sebbene nella maggior parte dei casi di anomalie coronariche la gestione possa essere conservativa, vi sono alcune indicazioni tra cui sincope associata ad aritmia ventricolare documentata o ragionevolmente sospettata (non vasovagale), dolore toracico o altro equivalente anginoso, SCD abortita / arresto cardiaco ed evidenza di ischemia ai test provocativi [37, 38, 39]. I pazienti con ACAOS e decorso non interarterioso (cioè prepolmonare, sottopolmonare, retroaortico, retrocardico) hanno in genere una prognosi eccellente, non richiedono alcun intervento, e non necessitano di restrizioni nell'attività fisica (dopo aver escluso comunque ischemia inducibile mediante appositi test). In questi casi, l'eventuale presenza di sintomi guida la necessità di ulteriori valutazioni.

Le raccomandazioni circa la gestione dei pazienti con ACAOS rimane un argomento in continua evoluzione, con particolare dibattito riguardo alle indicazioni per la correzione chirurgica dei sottotipi ALCA e ARCA [31, 40]. Le linee guida dell'American College of Cardiology / American Heart Association 2018 per la gestione degli adulti con cardiopatia congenita raccomandano la correzione chirurgica per l'ALCA con decorso interarterioso, indipendentemente dall'ischemia o dai sintomi [39]. In maniera analoga, viene raccomandata

la correzione chirurgica per i pazienti con ARCA con decorso interarterioso, con o senza un tratto intramurale, in presenza di ischemia documentata / inducibile o in presenza di aritmie ventricolari ischemia relate [39]. Al contrario, c'è molto meno accordo sul fatto che i pazienti asintomatici con ARCA debbano subire un intervento [41].

Le principali modalità di riparazione chirurgica consistono nell'intervento di "unroofing", procedura di scelta per i pazienti con un lungo tratto intramurale del vaso anomalo, e il reimpianto dell'ostio coronarico nel seno di Valsalva corretto per i pazienti con un decorso intramurale molto breve o assente [fig. 4A]. Il bypass coronarico può essere una ragionevole scelta se l'ACAOS è associata a stenosi ateromasiche, anche se gravata da un tasso non trascurabile di precoce chiusura del graft. [41]. Infine, l'intervento di traslocazione dell'arteria polmonare può essere utilizzato a integrazione di qualsiasi tecnica sopracitata [41]: si tratta di una tecnica utilizzabile nei casi in cui non si ha un tratto intramurale e una singola arteria coronarica, con l'obiettivo di decomprimere il tratto interarterioso riposizionando la confluenza polmonare o lateralmente o anteriormente.

Il tasso di mortalità di un intervento chirurgico per ACAOS nelle serie pubblicate è estremamente basso, con un'eccellente sopravvivenza a medio termine [41, 42, 39]. Tuttavia è stata documentata evidenza di ischemia inducibile mediante stress test fino a oltre un terzo dei pazienti operati [43]. Inoltre, sebbene le procedure chirurgiche sembrano rimuovere il meccanismo ipotizzato di ischemia che porta alla SCD, mancano dati consistenti circa l'impatto a lungo termine. In particolare, non è noto il rischio a lungo termine di stenosi coronarica pericicatrizziale o da accelerata aterosclerosi [41].

L'avvento dell'angioplastica coronarica (PCI) ha aggiunto la possibilità di impiantare uno stent nel vaso anomalo. In aggiunta l'IVUS sembra integrare ulteriormente l'approccio transcatetere nell'identificazione del potenziale ischemico associato all'ARCA, specialmente nei pazienti con decorso intramurale parziale e stenosi intramurale prossimale [31, 44]. Nel postoperatorio si sono ottenuti buoni risultati anche se mancano studi approfonditi su larga scala di confronto tra tecnica chirurgica ed endovascolare per poter stilare linee guida più chiare, lasciando tale valutazione limitata ai test per la ricerca di ischemia inducibile prima e dopo gli interventi. Inoltre, manca un follow-up a lungo termine per questo tipo di intervento percutaneo negli adulti. Consenso molto più diffuso è di prendere in considerazione questo approccio solo per pazienti adulti, in quanto un paziente pediatrico potrebbe presentare più problemi in relazione all'impianto di stent intracoronarici e il fisiologico accrescimento e sviluppo somatico.



Per quanto concerne la terapia medica sono riportati sporadici report di utilizzo dei beta-bloccanti negli adulti per il trattamento delle ACAOS [11, 45, 46]. La singola serie più grande in letteratura ha descritto 56 pazienti adulti (età media 55,9 anni) in terapia con beta-bloccante in cui non sono state registrate SCD in un follow-up a 5 anni [11]. In questo studio, tuttavia, non erano inclusi pazienti con ALCA, o con età inferiore ai 30 anni, caratteristiche note per aumentare il rischio di SCD nelle persone con ACAOS. Non vi sono ad oggi report sull'uso di beta-bloccanti in pazienti con ACAOS di età inferiore ai 30 anni e le linee guida internazionali non ritengono di fruire di dati adeguati per raccomandare la terapia medica per le ACAOS.

La più comune strategia non chirurgica nel paziente pediatrico e giovane adulto è la restrizione all'esercizio fisico. La raccomandazione di evitare sport agonistici e sforzi massimali nei pazienti con ACAOS è basata su due chiare evidenze: il rischio di SCD in questa popolazione non è trascurabile, la SCD in questa popolazione si verifica più frequentemente al picco dell'esercizio o nell'immediato post [16, 19, 47, 48]. In alcuni sottotipi di ACAOS mancano dati solidi di confronto fra una strategia chirurgica interventistica e la sola "osservazione" per cui sono stati avviati registri dalle più importanti società chirurgiche e cardiologiche con il fine di produrre nuove evidenze [49, 50, 51]. Per quanto riguarda il follow-up grande peso riveste il tipo di trattamento scelto. Il follow-up permanente è particolarmente importante per coloro che sono stati sottoposti a riparazione chirurgica, poiché i risultati a lungo termine sono in gran parte sconosciuti. Sono state osservate complicanze a breve e medio termine tra cui vari gradi di insufficienza valvolare aortica, versamento pericardico e cambiamenti ischemici ai test provocatori postoperatori [37, 41, 42]. Il decesso postoperatorio è un'evenienza rara sia in età pediatrica che adulta. È interessante notare che, almeno nei giovani, se un paziente si presenta con SCD abortita e sopravvive all'intervento chirurgico, il rischio di SCD permane aumentato una volta che il paziente ritorna all'attività sportiva [52].

Le attuali linee guida prevedono la periodica esecuzione di visita clinica con ECG ed ecocardiografia, con un eventuale test di perfusione miocardica sotto stress a 3 mesi dall'intervento e, se possibile, una risonanza magnetica cardiaca a 6 mesi. I pazienti asintomatici e con stress test normale possono ritornare ad un'attività fisica non agonistica a 3 mesi dall'intervento se non ci sono precedenti di SCD abortita, in caso contrario invece l'astensione viene prolungata almeno sino a 12 mesi [41].

Il dibattito rimane tuttavia ancora aperto e nonostante le ragionevoli certezze sul management dei pazienti con ACAOS, sia pediatrici che adulti, persistono tuttora notevoli lacune nella

comprensione dei meccanismi fisiopatologici, nella stratificazione del rischio, nella scelta della terapia e sull'impatto a lungo termine dei singoli interventi terapeutici a seconda della lesione.

### **ALCAPA**

Tra le anomalie congenite di origine delle arterie coronarie riveste un ruolo di primo piano l'origine anomala dell'arteria coronaria sinistra dall'arteria polmonare (ALCAPA), conosciuta anche come sindrome di Bland-White-Garland, dai nomi di coloro che la descrissero nel 1933. Si tratta di una rara condizione congenita con un'incidenza che si attesta a circa 1 su 300,000 nati vivi e prevalenza di 0.25-0.5 % dei nati con cardiopatie congenite [53].

Si manifesta in genere come anomalia isolata, anche se nel 5% dei casi può essere associata ad altre malformazioni cardiache (difetti del setto interatriale, difetti del setto interventricolare, coartazione aortica). La rilevanza clinica è notevole perché se non trattata presenta una mortalità superiore al 90% nel primo anno di vita.

Durante la vita intrauterina le elevate resistenze vascolari nel circolo polmonare garantiscono un flusso anterogrado anche nella coronaria sinistra anomala. Nel periodo perinatale, però, col passare delle settimane si riducono le suddette resistenze vascolari e quindi la pressione nell'arteria polmonare stessa innescando un meccanismo di "furto coronarico": si inverte il flusso nella coronaria anomala, con conseguente ischemia e disfunzione miocardica, specialmente per la parete libera del ventricolo sinistro e per il muscolo papillare antero-laterale.

Nel 5-10% dei casi si ha lo sviluppo di un sistema di collateralizzazione eterocoronarica che permette la sopravvivenza oltre l'infanzia, anche se non garantisce la salvaguardia da esiti ischemici subacuti con conseguente presentazione clinica in età adulta con infarto miocardico, disfunzione ventricolare sinistra, insufficienza mitralica, aritmie, scompenso cardiaco, ischemia miocardica silente e SCD [53, 54].

L'estensione dei vasi collaterali, che permettono il collegamento tra la coronaria destra e la sinistra, formatisi durante il periodo critico di progressiva riduzione delle resistenze dell'albero vascolare polmonare, determina il grado di estensione dell'ischemia ventricolare e quindi la possibilità di una clinica di tipo "infantile" o di tipo "adulto".

La forma infantile è caratterizzata da uno scarso o assente sviluppo di circoli collaterali, con esordio della sintomatologia dopo 4-6 settimane dalla nascita, caratterizzata da: difficoltà di accrescimento, dispnea, pallore, diaforesi e difficoltà a completare il pasto (equivalente

anginoso), tutti sintomi ascrivibili a scompenso cardiaco in età infantile. Clinicamente i pazienti pediatrici possono presentare un soffio sistolico da insufficienza mitralica funzionale, ritmo di galoppo e un possibile lieve soffio continuo al margine sternale superiore sinistro dato dal flusso coronarico retrogrado all'arteria polmonare. L'ischemia miocardica induce una precoce disfunzione e dilatazione del ventricolo sinistro con insufficienza mitralica funzionale, per ischemia dei muscoli papillari e/o dilatazione dell'annulus valvolare. In storia naturale l'ALCAPA infantile porta al decesso del paziente entro il primo anno di vita. La forma con presentazione in età adulta (10-15% casi), garantita da una più estesa collateralizzazione tra i due sistemi coronarici (e in taluni casi da stenosi ostiale "protettiva" della coronaria sinistra normale), prevede un processo di ischemia subendocardica cronica, con possibilità di sviluppare aritmie ventricolari, SCD e scompenso cardiaco (80-90% casi) [53, 55].

Anche in assenza di segni e sintomi clinici importanti rimane alto il rischio di SCD, da cui deriva la necessità di intervenire chirurgicamente per ripristinare un flusso coronarico fisiologico, anche nei casi di diagnosi in età adulta (si osserva infatti una tendenza alla riduzione delle aritmie ventricolari dopo la correzione) [56, 57, 58].

## **Diagnosi**

A supporto del sospetto clinico troviamo la radiografia del torace che mostra in genere cardiomegalia con eventuali segni di congestione polmonare, e l'elettrocardiogramma (ECG) che può mostrare segni di ischemia / infarto come alterazioni del tratto ST nelle derivazioni anterolaterali o onde Q di pseudonecrosi (profondità > 3 mm e durata > 30 ms) in DI, aVL, V5, V6, assenza di onde Q in II, III e aVF, scarsa progressione dell'onda R nelle derivazioni precordiali e anomalie della ripolarizzazione, come depressioni o inversioni del segmento ST nelle derivazioni inferiori e laterali. L'asse elettrico del QRS è in genere normo-orientato. Nei pazienti adulti si possono vedere anche segni di ipertrofia ventricolare sinistra. Tuttavia dal 20 al 45% dei pazienti non presenta onde Q all'ECG.

Dal punto di vista laboratoristico il grado di ischemia presente determina l'eventuale rialzo di markers di miocardiocitonecrosi (CPK, Troponine, LDH).

La diagnosi è tipicamente ecografica con dimostrazione dell'origine anomala dall'arteria polmonare e la caratterizzazione del flusso invertito nel vaso anomalo mediante color Doppler: ci sono diverse red flags che, se individuate, permettono di porre diagnosi con sufficiente sicurezza [59]. In primis la visualizzazione diretta dell'anomalia di origine congiuntamente all'analisi doppler che permette anche di identificare la presenza vasi

coronarici collaterali a livello settale interventricolare, in particolare se c'è un flusso diastolico a bassa velocità [59, 60]. Risulta abbastanza comune la dilatazione della RCA, essendo l'unico vaso deputato alla vascolarizzazione del miocardio. L'ecocardiografia può completarsi con rilievi meno specifici individuati singolarmente, ma che sono usualmente presenti in associazione in quadri di ALCAPA, come: dilatazione e disfunzione del ventricolo sinistro, insufficienza mitralica di grado variabile spesso associata a iperecogenicità dell'apparato sottovalvolare (ischemia dei muscoli papillari). Elementi molto importanti, se si considera la difficoltà tecnica frequente nell'individuare l'esatta origine degli osti coronarici, specie nel soggetto giovane-adulto.

I rilievi ecocardiografici nell'ALCAPA variano inoltre anche in funzione dell'età del paziente: nel neonato la presenza di alte resistenze polmonari fa sì che si mantenga un circolo anterogrado nella LCA anomala e solo in un secondo momento si sviluppi la completa inversione di flusso [59].

La possibilità di falsi negativi è elevata. Yarrabolu et al. hanno descritto casi di mancata diagnosi di ALCAPA dovuta ad artefatti dati dal tessuto che separa l'arteria coronaria dall'aorta con la sonda ultrasonografica parallela all'area d'indagine o dati dal seno trasverso del pericardio. La visualizzazione però di un flusso retrogrado nella coronaria sinistra in un neonato con scompenso cardiaco dovrebbe sempre far nascere il sospetto clinico di ALCAPA [61,62].

La principale diagnosi differenziale è con la cardiomiopatia dilatativa con presentazione infantile, sebbene in questo caso la dilatazione della RCA presente nei quadri di ALCAPA ha una sensibilità del 95%. Anche se tale predittività viene meno nei quadri in cui si associa ipertensione polmonare [63].

La coronaro-TC o l'angiografia con RM cardiaca possono stabilire la diagnosi nei casi dubbi aggiungendo informazioni funzionali aggiuntive [64]. Anche la coronarografia, oggi meno utilizzata, può rendersi necessaria in alcuni casi e fornire dati emodinamici aggiuntivi.

## **Terapia**

Il trattamento prevede sempre una correzione chirurgica volta a ripristinare una circolazione fisiologica nel sistema coronarico.

Un primo approccio storicamente tentato vedeva la creazione di un sistema "a coronaria singola", mediante la legatura della coronaria anomala alla sua origine nell'arteria polmonare: stabilendo così un circolo retrogrado nella LCA ma con sangue completamente ossigenato,

proveniente dai vasi collaterali di collegamento con RCA [65]. Tuttavia, i risultati in termini di sopravvivenza a distanza di anni si sono dimostrati deludenti, specie se li si confronta con quelli dei pazienti sottoposti alle tecniche nate successivamente che consentono di ripristinare una circolazione “a due sistemi coronarici”. In particolare una maggior incidenza di complicanze a distanza come la possibile ricanalizzazione dell'ALCAPA, un maggior rischio di malattia aterosclerotica del vaso anomalo e maggior incidenza di SCD (probabilmente per una residua ischemia cronica silente) [53, 66]; inoltre, al miglioramento clinico non si associa un recupero della funzione contrattile ventricolare sinistra paragonabile a quello dei pazienti in cui viene ripristinata una circolazione fisiologica [67].

Come tecnica è stata pertanto ormai abbandonata, con due eccezioni: casi in emergenza come procedura di salvataggio per pazienti in arresto cardiaco o insufficienza cardiaca refrattaria alla terapia medica, in mancanza di altri strumenti di supporto alla funzione circolatoria (con successivo intervento per ripristinare circolazione a due sistemi coronarici) [68], e in presenza di infarto esteso del ventricolo sinistro con degenerazione aneurismatica della parete, in cui c'è poco vantaggio nell'avere un aggiuntivo apporto di sangue in un tessuto non vitale [56, 69].

L'intervento di scelta è il reimpianto diretto della coronaria anomala in aorta. Descritto per la prima volta nel 1974 prevede la resezione dall'arteria polmonare dell'ostio coronarico anomalo insieme ad un bottone di parete arteriosa che lo circonda e il successivo reimpianto dello stesso in un'apertura opportunamente confezionata nella parete aortica [58] [Fig.2].

Questa procedura permette di ripristinare un sistema coronarico fisiologico e funzionante con ottimi risultati a distanza, tuttavia risulta essere meno sicura nell'adulto: essendo le arterie più fragili e meno elastiche una tale mobilitazione ne aumenta il rischio di rottura per l'eccessiva sollecitazione meccanica. Infine, si registra una maggior probabilità di emorragia per lesione dei circoli collaterali, maggiormente rappresentati rispetto ai pazienti neonati. [70, 71]

Nel 1979 Takeuchi e colleghi idearono una tecnica alternativa, nata per i pazienti in cui il reimpianto diretto poteva essere difficoltoso, o per una mancanza di lunghezza (ed evitare eccessivo stiramento) o per conformazioni anatomiche e origine che non permettevano una sua agevole applicazione [72, 73]. Questa procedura prevede la creazione di un tunnel all'interno dell'arteria polmonare, usando un “baffo” di tessuto dell'arteria stessa, che colleghi una finestra aortica precedentemente confezionata all'ostio della coronaria sinistra anomala; con successiva ricostruzione dell'arteria polmonare con patch pericardico (premessi che il tronco polmonare sia abbastanza largo per permettere la creazione di un tunnel intrarterioso) [73] [Fig.3]. I risultati sono molto buoni, con una mortalità operatoria paragonabile a quella

del reimpianto [56], tuttavia vi è un tasso maggiore di complicanze a distanza: la possibilità di stenosi polmonare sopravvalvolare e “*baffle leak*” [72, 74], e una progressiva insufficienza valvolare polmonare, probabilmente legata alle modifiche anatomiche conseguenti l'intervento [74]. Per tali ragioni la procedura di Takeuchi rimane una seconda scelta rispetto al reimpianto diretto della coronaria anomala in aorta.

Terza opzione è la creazione di un bypass aorto-coronarico, con un graft di vena safena o di arteria mammaria interna [75], associato alla legatura dell'origine della coronaria sinistra anomala (per evitare flussi competitivi); maggiormente usata nel paziente adulto [70, 71], suggerito anche come procedura di prima scelta in questi pazienti [75]. Di norma si preferisce evitare questo tipo di procedura nei pazienti molto piccoli, data la durata “limitata” del graft che renderebbe necessario un reintervento obbligato a distanza (specie con l'uso di un graft venoso) [72].

Come ultima possibilità, per pazienti gravemente compromessi e con scompenso cardiaco refrattario alla terapia medica e/o assistiti mediante supporto meccanico al circolo, c'è indicazione al trapianto cardiaco. Per esempio, in presenza di infarti massivi con conseguente scompenso cardiaco terminale [56].

Fondamentale per una corretta esecuzione di ognuna di queste tecniche è la cardioplegia con adeguata pressione di riempimento nel sistema coronarico sinistro ed evitando che ci sia una sua dispersione nel circolo polmonare: generalmente viene iniettata nella radice aortica mentre si occlude o la coronaria anomala alla sua origine o l'arteria polmonare [57, 76, 77]. Alcuni autori, invece, preferiscono iniettarla in modo retrogrado attraverso l'ALCAPA [76] e altri ancora doppiamente in aorta e in polmonare dopo averle clampate [76].

La mortalità complessiva per le tecniche chirurgiche arriva a circa il 23% al giorno d'oggi. Ad influenzare il rischio chirurgico concorrono diversi fattori potenzialmente presenti al momento dell'intervento: una ridotta funzione ventricolare preoperatoria, una giovane età al momento dell'intervento, un quadro di dominanza coronarica sinistra o di codominanza, la presenza di infarto miocardico acuto periprocedurale [57, 78].

Dopo il ripristino di una circolazione a due sistemi coronarici si ottiene in genere normalizzazione delle dimensioni della RCA prima dilatata e progressiva regressione dei circoli collaterali tra le due arterie, nonché un recupero della funzione ventricolare.

Più controversa è la possibilità di trattare l'eventuale insufficienza mitralica (IM), frequentemente associata in questi pazienti, dovuta in parte alla dilatazione ischemica del ventricolo sinistro con conseguente allargamento dell'annulus valvolare (IM funzionale) e in

parte alla disfunzione del muscolo papillare con retrazione di un lembo e pseudoprolasso del lembo opposto (IM organica) [60, 81]. La tendenza comune è quella di evitare una riparazione / sostituzione valvolare mitralica durante il primo intervento, perché nella maggior parte dei casi il grading di IM tende a ridursi nel postoperatorio e nel follow-up [79, 80], specie se l'eziologia è prevalentemente funzionale. Inoltre, la riparazione in età molto precoce è gravata da maggiori difficoltà tecniche [80] e richiederebbe un prolungamento del tempo d'ischemia miocardica con possibilità di ulteriore danno miocardico, specie se coesiste un quadro di scompenso cardiaco severo preoperatorio [80, 81]. Vi è maggiore consenso circa una riparazione valvolare al primo intervento correttivo nei casi di IM severa associata ad anomalie strutturali della valvola stessa o danno a livello dei muscoli papillari, essendo meno probabile un recupero spontaneo (specie nei pazienti con età maggiore a 1 anno, probabilmente per un più prolungato danno ischemico sul muscolo stesso) [60, 80, 81]. L'esame ecocardiografico preoperatorio comprensivo dell'analisi strutturale e funzionale della valvola mitrale e dell'eventuale meccanismo fisiopatologico legato al rigurgito permette in genere un efficace planning chirurgico [60].

Anche se al giorno d'oggi non vi è un atteggiamento chirurgico univoco tra gli esperti, diversi studi hanno documentato che il grading di IM preoperatoria non influenzi il successivo esito dell'intervento [57, 78, 88].

L'ischemia miocardica secondaria al furto coronarico può generare complicanze anche sulla parete libera del ventricolo, con la possibile degenerazione aneurismatica della cicatrice fibrosa. Nella maggior parte dei casi non si ha questo tipo di complicanza [97], che richiede un'ischemia importante e prolungata nel tempo. L'approccio chirurgico anche in questo caso è controverso, anche se con i risultati eccellenti che si ottengono in termini di funzionalità dopo riparazione con un sistema a due coronarie, tendenzialmente non è necessario ricorrere a resezioni miocardiche [57]. In letteratura si riportano solo casi aneddotici di rare complicanze parietali molto severe che hanno richiesto trattamento immediato [97].

### **Risultati post-operatori**

I risultati a distanza sono eccellenti, principalmente legati alla precocità della diagnosi, tuttavia le complicanze cardiologiche possono verificarsi anche a distanza, rendendo necessario un follow-up a lungo termine. Alcuni autori hanno dimostrato infatti un grado variabile di fibrosi a livello cardiaco con miociti alterati ma vitali, fibrosi endocardica e sub-endocardica insieme a necrosi miocardica a distribuzione "patchy" con conseguente rimodellamento inverso incompleto del ventricolo sinistro. Queste evidenze possono essere

alla base della persistente riduzione della funzione sistolica ventricolare sinistra che si verifica in alcuni rari casi e delle complicanze tardive come l'insufficienza mitralica che necessita la sostituzione valvolare [82, 83, 84]. Sebbene la maggior parte dei pazienti mostri un buon recupero funzionale dopo una corretta correzione chirurgica, si ritiene che vi sia una lieve disabilità funzionale persistente nei pazienti asintomatici sottoposti a correzione di ALCAPA. Anche dopo una correzione con recupero della funzione contrattile del ventricolo sinistro è stata documentata la presenza di danno miocardico persistente o ricorrente, ischemia subclinica persistente e fibrosi cicatriziale transmurale di nuova insorgenza [35, 36, 85-87]. Queste evidenze sottolineano l'importanza del follow-up a lungo termine e quali siano le indagini strumentali più appropriate per la valutazione dei pazienti sottoposti a riparazione di ALCAPA. A tal proposito alcuni studi hanno dimostrato come l'ecocardiografia mostri una quasi costante normalizzazione della funzione sistolica del ventricolo sinistro nel follow-up post-operatorio.

In alcuni casi si presenta una disfunzione ventricolare nel post-operatorio che non viene controllata dai soli inotropi e si rende necessario ricorrere all'uso di supporti meccanici per la circolazione: dispositivo di assistenza ventricolare sinistra (LVAD), ECMO o, meno usato, il contropulsatore aortico. Nonostante la gestione post-operatoria più complessa tali ausili non sembrano influire sulla ripresa di funzionalità del ventricolo sinistro [88].

Un dispositivo LVAD è di più facile gestione, essendo un circuito più semplice e gravato da meno effetti collaterali rispetto ad un supporto circolatorio extracorporeo totale, anche se richiede un intervento maggiormente invasivo per il suo impianto: per esempio in presenza di ricorrenti aritmie sopraventricolari o ventricolari mal controllabili con la sola terapia medica è necessario dare supporto totale [89, 90]. Molto usato è anche il circuito ECMO, specie se si hanno crisi vasomotorie polmonari o disfunzione biventricolare [91].

Nasseri et al. hanno osservato come la probabilità di dover ricorrere a tali device sia maggiore nei bambini molto piccoli e nei pazienti con performance ventricolare preoperatoria peggiore (aritmie ventricoli, bassa frazione di eiezione o dilatazione importante), inoltre hanno visto una correlazione tra la necessità di questi devices e alcuni parametri preoperatori del ventricolo sinistro: frazione di eiezione e di accorciamento basse ed elevati valori di pressione e volume telediastolici [88, 89], mentre sembra che nessuna variabile intraoperatoria sia correlata [88]; evidenza emersa anche in diversi altri studi. Essendo stata più volte individuata la correlazione tra una condizione clinica critica e l'uso di ECMO postoperatorio, un precoce ricorso in questi pazienti di tale supporto potrebbe evitare complicanze derivanti da lunga esposizione ad inotropi, danni neurologici da rianimazione cardiopolmonare e incannulazione



d'emergenza [92].

Sono stati fatti alcuni studi per inquadrare istologicamente il miocardio in questa patologia [82, 83], Shivalkar et al. hanno eseguito biopsie intraoperatorie a livello subendocardico e subepicardico, trovando alternanza di aree fibrotiche e aree di miocardio normale, con percentuali diverse di cardiomiociti alterati e altri sani, insieme ad aree di necrosi a distribuzione irregolare e conseguente rimodellamento ventricolare.

I pazienti adulti hanno una percentuale più alta di eventi cardiaci avversi nel post-operatorio (morte, aritmia, peggioramento di IM), rispetto ai pazienti sotto l'anno di vita, probabilmente per una minore esposizione al danno ischemico cronico e una maggiore capacità di recupero funzionale in età molto precoce [93]. In entrambi i gruppi di malati sono stati riscontrati difetti nella perfusione miocardica nel follow-up (con percentuali del 75% nell'infant-type e del 95% nell'adult-type), ma solo nell'adult-type asinergie ventricolari [85, 93].

Il maggior potenziale di ripresa funzionale dei pazienti più giovani si associa a maggior presenza di miocardio ibernato, quindi vitalità ancora conservata, rispetto alla presenza di miocardio necrotico maggiormente rappresentato nei pazienti più grandi [30, 94].

Alcuni pazienti inoltre possono presentare rigurgito mitralico emodinamicamente significativo, che in certi casi può anche aumentare nel tempo, probabilmente dovuto ad un danno ischemico del muscolo papillare, irreversibile nonostante rivascolarizzazione, rendendo necessario un secondo intervento nel follow-up [94]. Questa problematica risulta infatti essere la principale causa di reintervento [58, 95].

Nel follow-up diversi studi evidenziano come sia utilissima l'applicazione della risonanza magnetica cardiaca come esame di imaging avanzato di scelta che non solo permette di avere informazioni di natura morfologica ma anche di tipo funzionale. In diverse coorti di pazienti questo esame ha evidenziato la presenza di zone di late gadolinium enhanced (LGE) ascrivibili a cicatrici fibrose a livello subendocardico, nei muscoli papillari e nel miocardio basale antero-laterale [35, 36, 96], tali da suggerire una riparazione incompleta del ventricolo [36, 96].

L'uso dell'adenosina stress test durante l'acquisizione delle immagini permette di evidenziare le alterazioni funzionali dal punto di vista perfusionale, con ischemia reversibile subendocardica e adiacente alle aree di LGE, nelle coronarie con patologia significativa [35]. Un difetto di perfusione reversibile può comparire anche in presenza di morfologia del tutto normale, perciò può slatentizzare occlusioni post-operatorie ancora silenti.

Inoltre, lo stress test con dobutamina presenta grande accuratezza nell'individuare aree

d'ischemia inducibile, deficit della cinetica segmentaria e zone di miocardio non vitale, anche in questo caso clinicamente silenti. I dati RM dovrebbero pertanto combinare funzionalità miocardica, perfusione sotto stress e analisi dei volumi ventricolari permettendo con buona predittività la libertà da eventi cardiaci avversi in pazienti a rischio per stenosi coronarica e ischemia miocardica [36].

Anche tecniche ecografiche avanzate possono essere utili nel follow-up, per individuare regioni con alterazioni istologiche residue anche in pazienti con stress test nella norma, come l'analisi della deformazione miocardica mediante speckle tracking: Castaldi et al. Hanno mostrato come lo strain longitudinale e circonferenziale nelle regioni subendocardiche della coronaria sinistra fossero ridotti rispetto a quelli delle analoghe regioni della coronaria destra, con successivo riscontro, a conferma, di fibrosi alla RM nelle stesse regioni [85, 86].

Da una analisi approfondita della letteratura solo due studi retrospettivi multicentrici recenti sono stati disegnati con lo scopo di individuare i fattori di rischio per outcome avverso.

In un lavoro del 2019 Straka et al. hanno rilevato come la mortalità (2,8% di mortalità intraospedaliera) sia maggiore nei pazienti più piccoli e di peso più basso (probabilmente gli infant-type sono gravati da ischemia maggiore conseguente alla minore collateralizzazione coronarica), come anche la presenza di shock cardiogeno nel preoperatorio, prolungato tempo di bypass cardio-polmonare e necessità di supporto ECMO precoce potrebbero essere segnali di una disfunzione ventricolare precedente rilevante che aumenta il rischio di mortalità [92]. Sebbene la popolazione analizzata sia oltremodo rilevante (circa 700 pazienti), tale lavoro presenta molte limitazioni tra cui la natura retrospettiva, la mancanza di un follow-up a lungo termine, la mancanza dei dati ecocardiografici di follow-up conseguente, l'assenza di dati circa il contesto e il tempo di posizionamento dell'ECMO, nonché la durata complessiva del supporto meccanico al circolo, l'assenza di una analisi dell'outcome extraospedaliero (analizzata esclusivamente la mortalità intraospedaliera), la presenza nella popolazione anche di pazienti con ARCAPA – origine anomala della RCA dall'arteria polmonare.

Solo un secondo lavoro multicentrico ha fotografato recentemente l'esperienza europea del trattamento dell'ALCAPA che vede capofila il gruppo di Padova. Da un'analisi retrospettiva della mortalità intraospedaliera di oltre 900 pazienti (esclusivamente ALCAPA) arruolati nel European Congenital Heart Surgeons Association (ECHSA) database è stata individuata una mortalità del 6% quale outcome primario, associata prevalentemente alla presentazione neonatale, alla bassa superficie corporea, e all'uso di assistenza meccanica al circolo nel postoperatorio. Come dato interessante è stata riportata una chirurgia mitralica contestuale nel

15% dei pazienti che non ha influenzato la mortalità intraospedaliera. Anche in questo caso le limitazioni più rilevanti riguardano la natura retrospettiva dello studio, la variabilità intercentro, l'assenza di dati circa la funzione contrattile del ventricolo sinistro preoperatoria, l'assente caratterizzazione morfologica e funzionale della valvola mitrale nel preoperatorio [98].

Le implicazioni a lungo termine di questa rara anomalia congenita non sono ancora state chiarite del tutto e molti quesiti clinici sono ancora aperti (i.e. timing ottimale della chirurgia mitralica). Risulta inoltre sempre più evidente come le due presentazioni “infant” e “adult” sottendano un modello fisiopatologico completamente diverso richiedendo un'analisi distinta e suggerendo meccanismi di compenso (e collateralizzazione) patient-centred [32].

## **Obiettivi dello studio**

Lo scopo del progetto è stato quello di analizzare retrospettivamente la popolazione di pazienti seguiti per ALCAPA presso l'U.O. di Cardiologia e Cardiochirurgia Pediatrica e dell'Età Evolutiva del Policlinico di S. Orsola - Malpighi sottoposti ad intervento chirurgico (1/01/1998 – 1/01/2023).

### *Outcome primario:*

- evidenza d'ischemia miocardica, rappresentata da un endpoint composito maggiore caratterizzato da: disfunzione ventricolare sinistra senza altra causa (FE VSN < 50%), segni di ischemia miocardica inducibile ai test provocativi (adolescenti/adulti), MACEs (stroke, infarto miocardico, ospedalizzazione per scompenso cardiaco, morte cardiaca , trapianto cardiaco).

### *Outcomes secondari:*

- traiettoria evolutiva della funzione sistolica del ventricolo sinistro e del grading di rigurgito mitralico nel post-operatorio.

## **Materiali e metodi**

### Criteria di inclusione:

- Diagnosi di ALCAPA
- Intervento cardiocirurgico correttivo di reimpianto della coronaria anomala in aorta eseguito presso l'UO Cardiologia e Cardiocirurgia Pediatrica e dell'Età evolutiva di Bologna
- In regolare follow-up clinico – strumentale presso l'UO di Cardiologia e Cardiocirurgia Pediatrica e dell'età evolutiva di Bologna

### Criteria di esclusione:

- Trattamento chirurgico non eseguito presso l'UO di Cardiologia e Cardiocirurgia Pediatrica e dell'Età evolutiva di Bologna
- Utilizzo di una tecnica chirurgica differente rispetto al reimpianto coronarico in aorta

### POPOLAZIONE:

Sono stati analizzati retrospettivamente i dati dei pazienti con diagnosi di anomalie congenite delle coronarie seguiti presso l'UO di Cardiologia e Cardiocirurgia Pediatrica e dell'Età evolutiva di Bologna tra il 1/01/1998 ed il 1/01/2023. Tali dati sono stati estrapolati dalle copie delle cartelle cliniche istituzionali, le valutazioni iniziali e successive, i ricoveri e le procedure, e inseriti in un database.

La popolazione è stata ulteriormente suddivisa in due sottogruppi: gli infant-type con età di presentazione inferiore ad 1 anno di vita e gli adult-type con presentazione oltre l'anno di età. Le variabili raccolte includevano le caratteristiche demografiche del paziente, la presentazione clinica, le caratteristiche periprocedurali (necessità di intubazione orotracheale, ricovero in terapia intensiva, ECMO, complicanze post-operatorie e alterazioni laboratoristiche) i dettagli intraoperatori dalle note chirurgiche (tempo di arresto di circolo, tempo di cross-clamp aortico) e i dettagli anatomici dai referti degli esami di imaging, dai referti chirurgici e dalle eventuali autopsie. Le informazioni raccolte circa l'anatomia coronarica di ciascun paziente riguardavano l'origine, la morfologia dell'ostio e il decorso. Sono stati inoltre raccolti i dati riguardanti il follow-up clinico e strumentale con imaging di primo e secondo livello.

## Analisi statistica

Le variabili continue sono state espresse come mediane (25<sup>th</sup>-75<sup>th</sup> percentile), le variabili categoriche come numero (percentuale). I dati demografici, le caratteristiche perioperatorie e l'outcome sono stati analizzati per i due sottogruppi infant-type e adult-type. Tutti i dati sono stati analizzati utilizzando il software EXCEL per Windows e il software STATA v. 11 per Windows.

## Risultati

Sono stati inclusi nell'analisi 23 pazienti (12 F) con età media all'intervento di 12 anni.

Quattro pazienti (17%) presentavano anche altre anomalie cardiache associate, in particolare 3 un difetto interatriale tipo ostium secundum e il terzo difetti interventricolari multipli, destrocardia e ipoplasia dell'arco aortico.

In tre casi erano associate altre anomalie extracardiache, in particolare uno ernia diaframmatica congenita, uno piede torto congenito e un terzo reni parzialmente fusi a ferro di cavallo con ptosi renale. Nessun paziente, tuttavia ha ricevuto diagnosi di sindrome o è risultato positivo a test genetici eventualmente condotti. In due pazienti adulti (9%) era presente ischemia ai test provocativi preoperatori (test da sforzo con pedana e scintigrafia miocardica). Un unico paziente (4%) adulto ha presentato una morte cardiaca abortita (arresto cardiaco extrospedaliero da FV) come presentazione clinica iniziale. In 20 pazienti su 23 (11 infant-type e 9 adult-type) era presente una disfunzione ventricolare sinistra all'esame ecocardiografico preoperatorio. La frazione di eiezione media del ventricolo sinistro mostrava una tendenza ad essere più depressa nella popolazione "infant" rispetto agli "adult-type" ( $25 \pm 13\%$  VS  $48 \pm 16\%$ ; FE Vsn preoperatoria media in tutta la popolazione analizzata  $37 \pm 18\%$ ). In modo analogo la presenza di rigurgito mitralico più che moderato ( $>2+$ ) all'ecocardiogramma preoperatorio era maggiore nei pazienti  $< 1$  anno rispetto agli altri ( $73\%$  VS  $50\%$ ) [Tabella1].

In base ai risultati dell'ECG eseguito in tutti i pazienti nel pre e post-operatorio e durante il follow-up, 12 pazienti su 23 (52%) hanno mostrato segni d'ischemia miocardica, nello specifico alterazioni del tratto ST in 4 pazienti e con la presenza di onde Q patologiche in 8 pazienti.

Gli esami di laboratorio al momento del ricovero hanno mostrato un rialzo maggiore degli enzimi di miocardiocitonecrosi nella popolazione "infant" (TnI 3898 VS 1184 ng/L, vn  $<19.8$ ) mentre LDH e CPK mostravano risultati omogenei (valore medio alla diagnosi nella popolazione totale LDH 492 U/L, range 180-430; CPK 356 U/L, vn  $<170$ ).

Tutti i pazienti sono stati sottoposti al medesimo intervento di reimpianto in aorta della coronaria sinistra (nessun caso di chirurgia mitralica associata) con un tempo medio di bypass cardiopolmonare pari a  $142 \pm 99$  min e una tendenza a tempi maggiori per la chirurgia dei pazienti adulti ( $156 \pm 132$  min VS  $125 \pm 31$  min). Non si sono registrate differenze significative

nel tempo di crossclamp aortico (valore medio nella popolazione  $81\pm 31$  min, infant  $72\pm 9$  min, adult  $88\pm 41$  min).

In 2 pazienti su 23 si è resa necessaria l'intubazione preoperatoria a causa delle condizioni cliniche critiche e 3 anche di ricovero in terapia intensiva prima dell'intervento. Sette pazienti su 23 hanno necessitato di trattamenti antiaritmici nel preoperatorio.

La durata media del ricovero ospedaliero durante il quale è stato eseguito l'intervento chirurgico è stata di 25 (5-102) giorni con una permanenza media in unità di terapia intensiva postoperatoria di 6 giorni. I pazienti sottoposti a chirurgia in età neonatale hanno presentato una degenza media significativamente più lunga (39 VS 17 giorni). [Tabella 2].

Il follow-up medio è stato di  $8\pm 6$  anni.

Le complicanze postoperatorie sono state suddivise in precoci (durante i primi 30 giorni di degenza) e tardive (> 30 giorni di degenza o nel follow-up).

Tre pazienti adulti (25%) hanno presentato un versamento pericardico emodinamicamente non tamponante trattato efficacemente in tutti i casi con terapia antiinfiammatoria / steroidea.

I pazienti neonati sono gli unici in cui si sono registrate complicanze infettive: due sepsi (18%) da G+ trattate efficacemente con terapia antibiotica mirata e vasopressori. Si è registrato un solo caso di sindrome da bassa portata cardiaca postoperatoria in un paziente adulto di 27 anni (4% del totale) trattato efficacemente con contropulsatore aortico per 48 h

Un solo paziente neonato ha presentato un caso di trombosi endoventricolare postoperatoria trattato efficacemente con UFH e successiva embricazione a TAO. Il burden aritmico nel follow-up è risultato nettamente maggiore nella popolazione adulta (33% VS 9%) in cui si sono registrati 4 casi di tachicardie atriale, una FA, 3 casi di TVNS monomorfe al monitoraggio Holter extraospedaliero. Di questi 3 hanno eseguito SEF ed efficace ablazione del substrato aritmico. Nel follow-up una paziente operata a due anni di vita ha mostrato segni di ischemia inducibile al test da sforzo eseguito a 20 anni ed è stata sottoposta a successiva angioplastica con impianto di duplice stent medicato nel tronco comune che presentava stenosi critica ostiale alla coronarografia di controllo.

Si è registrato un unico decesso intraoperatorio (4%), appartenente alla categoria infant-type di pazienti, operato in regime di emergenza in shock cardiogeno in seguito alla dissezione iatrogena dell'ostio della coronaria destra durante cateterismo cardiaco neonatale eseguito in



urgenza per puntualizzazione diagnostica (paziente nati nei primi anni di arruolamento dello studio) [Tabella 3].

L'ecocardiogramma post-operatorio, in occasione della dimissione, ha evidenziato un incremento della frazione di eiezione ventricolare media da un baseline di  $37 \pm 18\%$  sino al  $43\% \pm 15\%$ . In 17 pazienti su 20 (75%) permaneva nell'immediato un'insufficienza valvolare mitralica post-operatoria più che moderata.

Il follow up medio è stato  $8 \pm 6$  anni e non è stato registrato il decesso di alcun paziente in assenza di reinterventi cardiocirurgici.

All'ultima valutazione ecocardiografica la frazione di eiezione ventricolare sinistra media era del  $60 \pm 7\%$ , significativamente migliorata rispetto all'immediato post-operatorio. In particolare l'analisi della traiettoria della FE del Vsn ha mostrato una completa normalizzazione in tutti i pazienti neonati con conseguente riduzione della severità del rigurgito mitralico a non più che lieve/moderato. [Fig.4]

Diversamente nella popolazione adulta in due pazienti permaneva una lieve disfunzione sistolica del ventricolo sinistro all'ultimo follow-up ma si registrava una riduzione della severità del rigurgito mitralico analoga alla popolazione infant [Fig. 5].

## Discussione

L'impatto clinico dell'ALCAPA, considerando che si tratta di una malattia rara, è notevole: non solo per le forme che si manifestano in epoca neonatale, con mortalità molto precoce senza intervento, ma anche per quelle a esordio successivo. Sicuramente la capacità intrinseca del paziente di generare una rete efficace di collaterali coronarici sembra essere un fattore determinante, e probabilmente influisce sull'esordio con SCD, da cui l'importanza nel cercare di una diagnosi precoce.

La diffusione epidemiologica di tale patologia, e ancor più in generale delle anomalie coronariche, è tutt'altro che trascurabile [19, 24]. Pur rientrando nelle varianti rare, l'ALCAPA appartiene a quella categoria di malformazioni associate ad una mortalità e morbilità molto elevate, con importanti conseguenze anche nel postoperatorio, tanto da richiedere un follow-up quoad vitam.

La popolazione presa in esame in questo studio, seppur monocentrico e di natura retrospettiva, è considerevole, tenendo conto dell'incidenza della malattia.

Nei pazienti più piccoli le condizioni cliniche d'esordio sono molto più critiche, non essendoci un sistema di collaterali coronarici a garantire un'adeguata perfusione dei territori della LCA con danno ischemico maggiore, tanto da necessitare di intervento chirurgico immediato.

Il tempo di degenza complessivo è risultato infatti significativamente più lungo (39 giorni vs 17 giorni), sia nel reparto di degenza che nella Terapia Intensiva nel postoperatorio, a confronto dei pazienti adult-type, probabilmente legato alla maggiore gravità delle condizioni cliniche generali di questi pazienti e a una disfunzione ventricolare sinistra più marcata (FE Vsn al baseline  $25 \pm 13\%$  VS  $48 \pm 16\%$ ). Inoltre il paziente neonato presenta una fragilità intrinseca che lo espone ad una serie di complicanze postoperatorie maggiori e con alto impatto in termini di morbilità (e.g. 2 sepsi postoperatorie nel gruppo neonatale).

I risultati chirurgici della nostra casistica si allineano a quelli delle casistiche internazionali [30, 82, 88], con outcome eccellente dell'intervento correttivo (4% mortalità intraospedaliera), anche a distanza di anni e con un ottimo recupero della funzione contrattile del ventricolo sinistro.

La causa dell'unico decesso registrato sul totale di 23 pazienti è da ricercare nelle già critiche condizioni cliniche pre-operatorie: paziente operato in emergenza con precedente shock

cardiogeno, refrattario anche all'impianto di pacemaker temporaneo e con dissezione iatrogena dell'unico sistema coronarico con origine normale. Diversi studi si sono infatti concentrati nell'individuare fattori di rischio di mortalità operatoria: Straka et al. hanno individuato lo shock cardiogeno preoperatorio come fattore di rischio di mortalità [92]. Così come la severa disfunzione ventricolare preoperatoria del paziente in esame, essendo anch'essa riconosciuta come fattore di rischio per prognosi avversa [30, 89]. Risulta inoltre degno di nota che i marker di miocardiocitonecrosi preoperatori fossero significativamente più elevati nei pazienti neonati non solo per una cinetica enzimatica differente ma piuttosto come espressione di un danno miocardico più esteso rispetto ai pazienti > anno di vita. Altro aspetto da non trascurare come si evince nel follow-up dei pazienti operati in età precoce è di eseguire sistematicamente test per la ricerca di ischemia inducibile vista la possibilità di malattia aterosclerotica precoce nel vaso reimpiantato. Al contrario la nostra esperienza sposa la teoria di non intervenire precocemente sulla valvola mitrale in quanto l'entità del rigurgito sembra essere in gran parte legata ad una eziologia funzionale e con il rimodellamento inverso del ventricolo sinistro nel follow-up perde di significatività emodinamica.

Come già sottolineato in precedenza la popolazione adulta con ALCAPA rappresenta un modello fisiopatologico profondamente diverso e ricco di interessi di ricerca. Nella popolazione adult-type la presenza di circoli collaterali tra i sistemi coronarici (specie quando è assente una stenosi ostiale protettiva del vaso anomalo) permette la sopravvivenza iniziale. Ripristinando chirurgicamente un flusso fisiologico si riesce in genere a preservare la funzionalità della valvola mitrale e ad apportare un discreto miglioramento della cinesi ventricolare sinistra. Tuttavia come ampiamente documentato da altre casistiche monocentriche, la fibrosi sostitutiva instauratasi negli anni in storia naturale non può essere eliminata, ponendo la necessità di stratificare al meglio questi pazienti dopo intervento correttivo circa il rischio residuo di SCD o aritmie ventricolari. In questo contesto il burden aritmico della nostra popolazione adulta è risultato significativamente maggiore rispetto ai neonati. Anche in questo caso nel complesso i risultati a distanza sono stati molto buoni soprattutto in termini di recupero della funzione valvolare mitralica a fronte di un modesto miglioramento della funzione sistolica del ventricolo sinistro (FE VS<sub>n</sub> preoperatoria 48 ±16%, all'ultimo follow-up 50±14 %)

In questi pazienti l'uso di circolazione extra-corporea, e anche il tempo di clampaggio aortico, sono stati mediamente più lunghi rispetto ai pazienti più piccoli e questo fattore in alcuni studi è risultato aumentare il rischio di mortalità perioperatoria e disfunzione ventricolare sinistra a lungo termine [92].

Sebbene una popolazione di 23 pazienti non consenta una elaborazione statistica sofisticata, l'analisi descrittiva dei dati permette alcune considerazioni in merito al diverso grado di recupero a distanza. La percentuale di ripresa funzionale è infatti stata più alta nei bambini operati in età molto precoce, rispetto agli adulti o ai pazienti operati oltre l'anno di vita [Fig. 4 e 5]: una possibile spiegazione risiede nel tempo di esposizione all'ischemia cronica [93, 94]. Nonostante il compenso fornito dai collaterali tra la RCA e la LCA, questo non sostituisce una circolazione fisiologica adeguata, con conseguente ischemia cronica protratta. Nei pazienti sottoposti all'intervento molto precocemente viene interrotto questo processo fisiopatologico garantendo potenzialità di recupero più alte, essendoci una maggiore quota di miocardio ibernato e meno miocardio necrotico [30]. Le zone di danno subendocardico, col tempo, esitano in fibrosi sostitutiva e determinare dissincronia parietale o un substrato aritmico [93]. I meccanismi che concorrono a questi esiti cicatriziali non sono ancora stati chiariti del tutto, diversi autori aggiungono come fattore concorrente anche l'abbondanza di circoli collaterali tra coronaria destra e sinistra, elemento fondamentale perché la malattia permetta una più lunga sopravvivenza al paziente ma che probabilmente potrebbe costituire un ostacolo al normale flusso anterogrado in LCA dopo correzione [36, 93]. L'utilizzo in molti centri della risonanza magnetica cardiaca nei controlli seriati dei pazienti operati ha permesso di monitorare bene questa evoluzione strutturale e di individuare le zone disfunzionanti a discapito di una funzione ventricolare sinistra clinicamente normale, e potrebbe avere ruolo anche nella predittività di possibili sequele [36] e pertanto dovrebbe far parte del follow-up strumentale di questi pazienti [32, 36].

Altro aspetto spesso oggetto d'attenzione in questi pazienti è l'insufficienza mitralica, di grado variabile; nella nostra popolazione è stata documentata nell'87% dei pazienti alla diagnosi (8 pazienti infant-type e 12 adult-type). L'eziologia deve essere necessariamente chiarita durante gli esami preoperatori vista la possibilità di avere anomalie congenite dell'apparato mitralico associate all'ALCAPA [60, 93]. La gestione della valvulopatia mitralica rimane tutt'ora un dibattito aperto tra esperti. La linea di condotta maggiormente seguita prevede la correzione chirurgica, durante il primo intervento, solamente nei quadri clinici più severi dei pazienti adulti o al rilevamento di anomalie strutturali e non solo funzionali del muscolo papillare [30, 60]. Si osserva spesso, infatti, un miglioramento spontaneo della severità del rigurgito secondario al rimodellamento inverso del ventricolo sinistro nel follow-up. La nostra casistica si allinea con questo trend mostrando un

miglioramento significativo della funzione valvolare mitralica sia nei neonati che negli adulti. Alcuni centri, tuttavia, preferiscono comunque intervenire subito sulla mitrale per ridurre la possibilità di reintervento nel follow-up [30].

Pur in assenza di dati sufficienti ad ottenere significatività statistica nel confronto tra le due popolazioni di pazienti con una malattia rara sembra comunque esserci una tendenza ad un recupero maggiore della funzione valvolare mitralica nei pazienti neonati, in linea con le casistiche internazionali [79].

Infine un'altra caratteristica di estrema rilevanza risulta l'aspetto del follow-up a lungo termine ( $8\pm 6$  anni) in quanto si tratta di una delle analisi più a lungo termine presenti in letteratura sull'argomento (92,98). I dati di morbilità e mortalità a lungo termine raccolti confermano l'impatto positivo dell'intervento correttivo in questa popolazione sottolineando la necessità di seguire questi pazienti lungo tutto il loro life span.

### **Limitazioni**

La prima limitazione risiede nella natura monocentrica dello studio, il periodo dello studio è ampio e le variazioni nelle linee di condotta istituzionali possono aver reso più disomogenei i risultati.

Essendo le due popolazioni oggetto di studio costituite da pazienti con una malattia rara non è stato possibile effettuare un'adeguata analisi statistica di confronto ma ci si è limitati ad una analisi prettamente descrittiva.

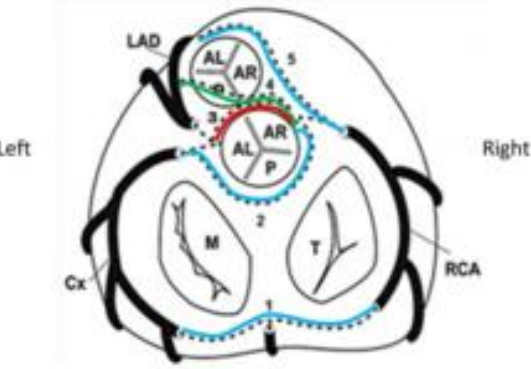
## **Conclusione**

L'ALCAPA è una malattia estremamente rara con molti aspetti fisiopatologici non ancora chiariti. La moderna cardiocirurgia ha ottenuto ottimi risultati in termini di miglioramento della funzione contrattile miocardica e di preservazione della funzione della valvola mitrale. La presentazione infantile è molto diversa da quella dei pazienti più anziani in termini di risultati a breve termine e postoperatori immediati. La mortalità a breve termine è bassa (soprattutto nei pazienti più anziani) anche se durante il follow-up la cicatrizzazione miocardica residua può tradursi in problemi aritmici o necessità di procedure di rivascularizzazione. Sono pertanto necessari ampi registri multicentrici per migliorare la stratificazione del rischio e affrontare i quesiti clinici ancora aperti (e.g. il timing dell'intervento chirurgico sulla valvola mitrale)

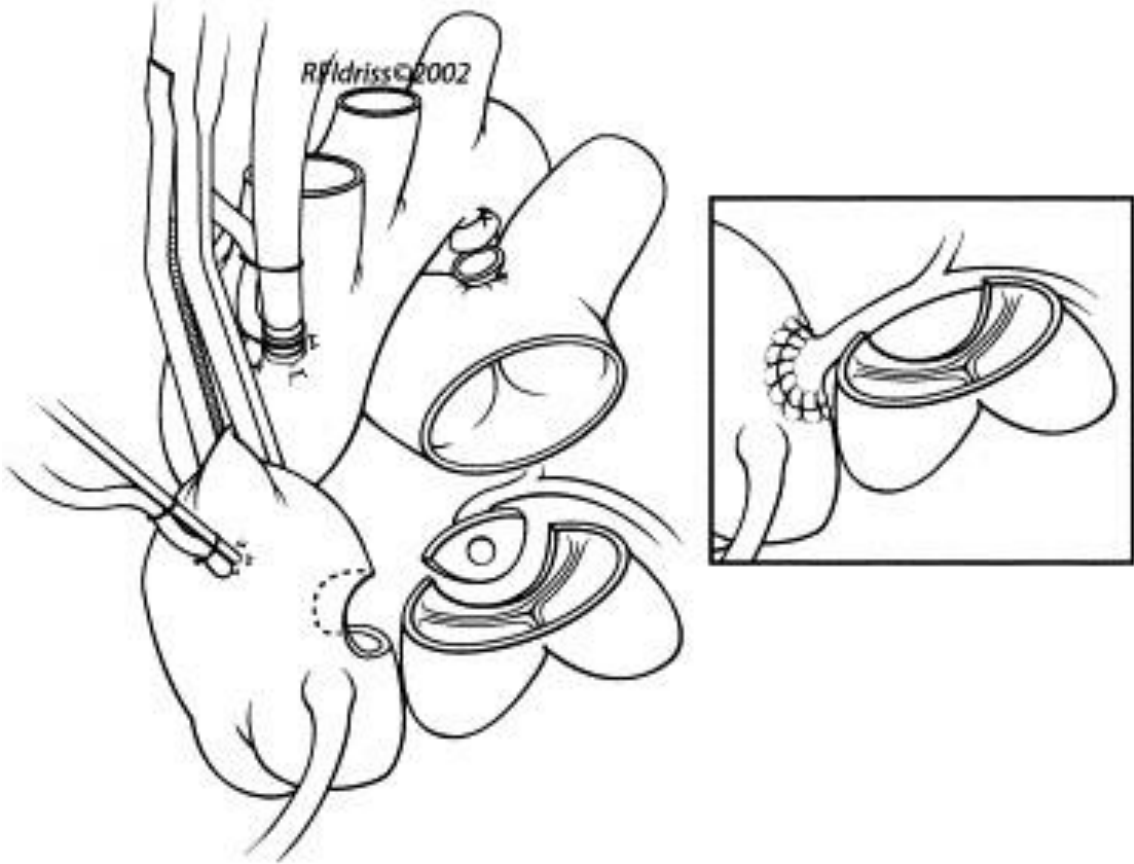
Le malattie rare necessitano di un forte impegno multicentrico per chiarire la fisiopatologia ma spesso rivestono un ruolo fondamentale nello sviluppo di nuovi approcci terapeutici per patologie comuni (e.g. lo studio genetico-molecolare della collateralizzazione coronarica nei pazienti ALCAPA adulti come nuovo target per cardiopatia ischemica acquisita)

**Figure**

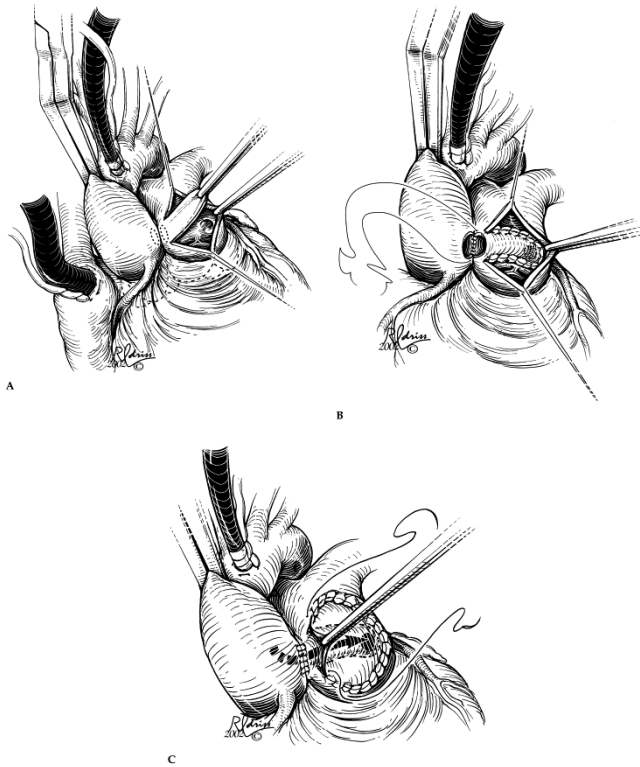
**Fig.1**



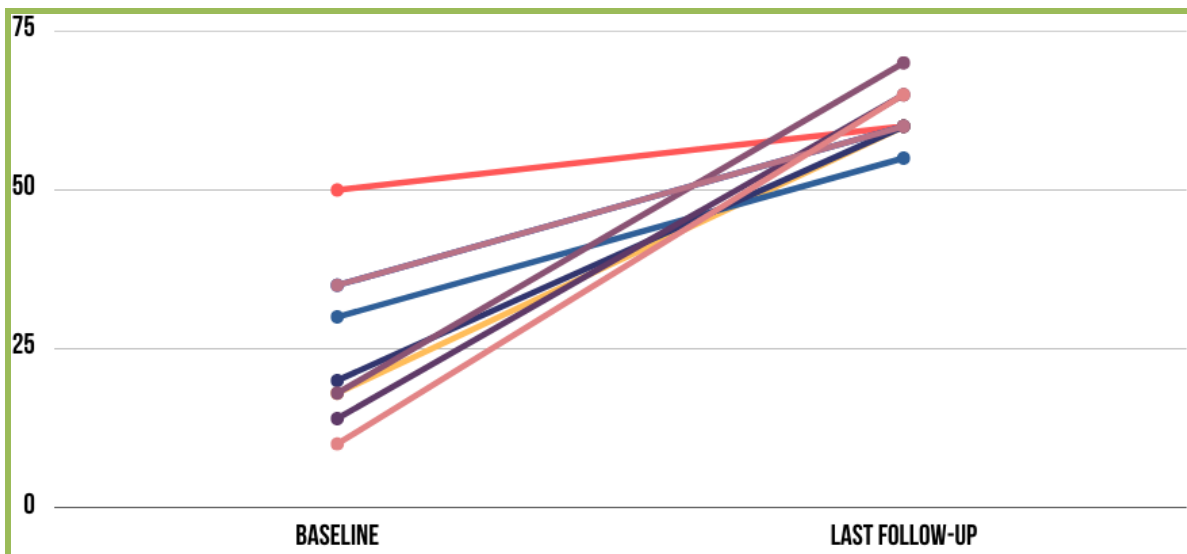
**Fig.2**



**Fig.3**



**Fig.4**  
(Cambiamento longitudinale FE Vsn infants)





(Cambiamento longitudinale severità IM infants)

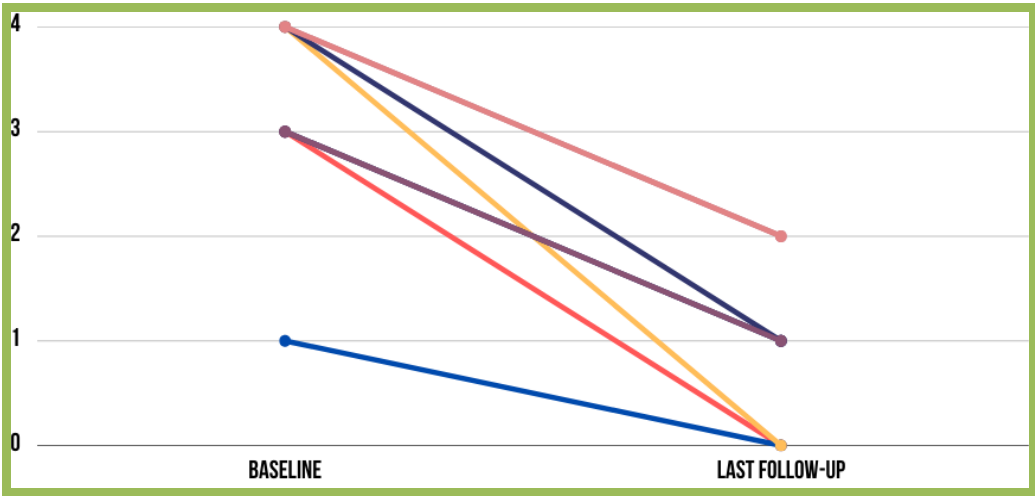
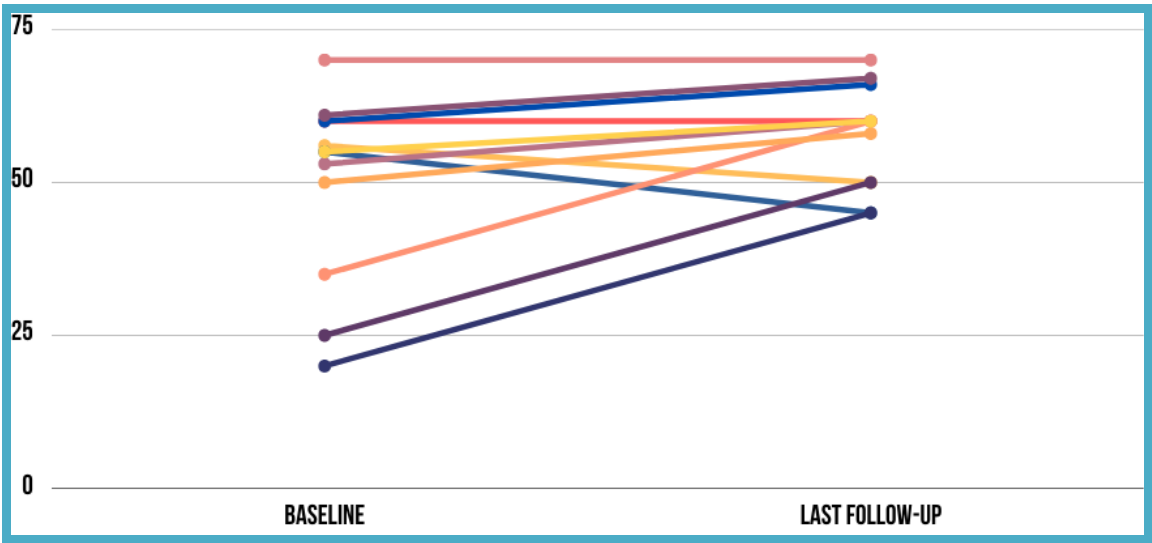
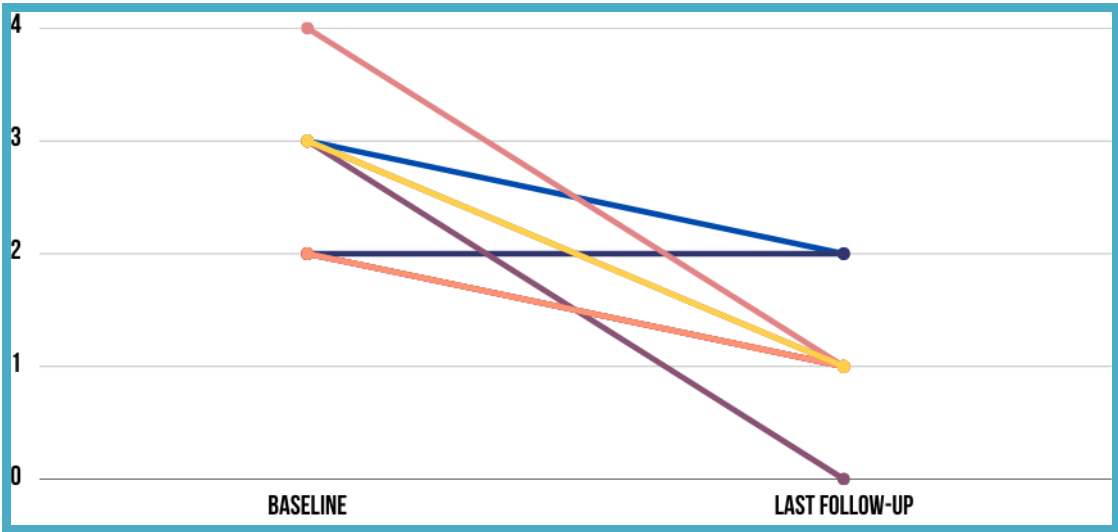


Fig.5

(Cambiamento longitudinale FE Vsn adults)



(Cambiamento longitudinale severità IM adults)



# Tabelle

**Tabella 1**

	Age < 1y (n=11)	Age > 1y (n=12)	Whole cohort (n=23)
<u>Females</u>	6	6	12
Age at <u>diagnosis</u>	2,7 m (2d-5m)	21 y (1-56)	12 y
Age at <u>surgery</u>	2,8 m (0,4-5,2)	22 y (1,2-57)	12 y
Associated CHD	3 (ASD II)	1 (VSD)	4 (17%)
Positive stress test	0	2 (17%)	2 (9%)
<u>Aborted SCD</u>	0	1 <u>preop</u>	1 (4%)
Baseline LVEF (%)	25 ±13	48 ±16	37 ±18
MR (>2+)	8 (73%)	6 (50%)	14 (60%)

**Tabella 2**

	Age < 1y (n=11)	Age > 1y (n=12)	Whole cohort (n=23)
LDH (U/L, 180-430)	617	2063	492
CPK (U/L, <170)	207	468	356
<u>Tnl</u> (ng/L, <19.8)	3898	1184	2664
CBP (')	125±31	156±132	142±99
<u>CrsClmp</u> (')	72±9	88±41	81±31
ICU <u>LoS</u> (d)	8 (2-20)	4 (1-27)	6 (1-27)
<u>Hosp LoS</u> (d)	39 (5-102)	17 (7-46)	25 (5-102)

**Tabella3**

	Age < 1y (n=11)	Age>1y (n=12)	Whole cohort (n=23)
PE (%)	0	3 (25)	3 (13)
<u>Sepsis</u> (%)	2 (18)	0	2 (9)
<u>Postop LCOS</u> (%)	0	1 (8)	1 (4)
<u>Postop MCS</u>	0	1(8)	1(4)
<u>Stroke/trombosis</u> (%)	1 (9)	0	1 (4)
<u>Arrhythmias</u> (%)	1 (9)	4 (33)	5 (22)
PCI (%)	1 (9)	0	1 (4)
CV <u>death</u> /TX (%)	1 (9)	0	1 (4)



## **Bibliografia:**

- [1] Tomanek R, Angelini P. Embryology of coronary arteries and anatomy/pathophysiology of coronary anomalies. A comprehensive update. *Int J Cardiol.* 2019;281:28-34.
- [2] Red-Horse K, Ueno H, Weissman IL, Krasnow MA. Coronary arteries form by developmental reprogramming of venous cells. *Nature.* 2010;464:549-53.
- [3] Yamanaka O, Hobbs RE. Coronary artery anomalies in 126,595 patients undergoing coronary arteriography. *Cathet Cardiovasc Diagn.* 1990;21:28-40.
- [4] Alexander RW, Griffith GC. Anomalies of the coronary arteries and their clinical significance. *Circulation.* 1956;14:800-5.
- [5] Neufeld HN, Schneeweiss A. *Coronary Artery Disease in Infants and Children*, Lea and Febiger, Philadelphia 1983.
- [6] Burck HC. High and funnel-like origin of the coronary arteries. *Beitr Pathol Anat.* 1963;128:139-56.
- [7] Kimbiris D, Iskandrian AS, Segal BL, Bemis CE. Anomalous aortic origin of coronary arteries. *Circulation.* 1978;58:606-15
- [8] Davis JA, Cecchin F, Jones TK, Portman MA. Major coronary artery anomalies in a pediatric population: incidence and clinical importance. *J Am Coll Cardiol.* 2001;37:593-7.
- [9] Cheezum MK, Liberthson RR, Shah NR, Villines TC, O'Gara PT, Landzberg MJ, Blankstein R. Anomalous Aortic Origin of a Coronary Artery From the Inappropriate Sinus of Valsalva. *J Am Coll Cardiol.* 2017;69:1592-1608.
- [10] Angelini P. Coronary Artery Anomalies, an entity in search of an identity. *Circulation* 2007;115:1296-1305.
- [11] Kaku B, Shimizu M, Yoshio H, Ino H. Clinical features of prognosis of Japanese patients with anomalous origin of the coronary artery. *Jpn Circ J* 1996;60:731-741.
- [12] Angelini P, Uribe C. Anatomic spectrum of left coronary artery anomalies and associated mechanisms of coronary insufficiency. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2018;00:1-9.
- [13] Angelini P. Coronary artery anomalies: why should we diagnose them in young athletes, by what means, and for what aims?
- [14] 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* 2010;140e27-9
- [15] Eckart RE, Scoville SL, Campbell CL, Shry EA, Stajduhar KC, Potter RN, Pearse LA, Virmani R. Sudden death in young adults: a 25-year review of autopsies in military recruits. *Ann Intern Med.* 2004;141:829-34.

- [16] Maron BJ, Zipes DP. Introduction: eligibility recommendations for competitive athletes with cardiovascular abnormalities-general considerations. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:1318-1321.
- [17] Maron BJ, Carney KP, Lever HM, Lewis JF, Barac I, Casey SA, Sherrid MV. Relationship of race to sudden cardiac death in competitive athletes with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41:974-80.
- [18] Gersony WM. Management of anomalous coronary artery from the contralateral coronary sinus. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50:2083-4.
- [19] Maron BJ, Doerer JJ, Haas TS. Sudden deaths in young competitive athletes: analysis of 1866 deaths in the United States, 1980-2006. *Circulation* 2009;119:1085-1092.
- [20] Angelini P, Cheong BY, Lenge De Rosen VV, et al. Magnetic resonance imaging-based screening study in a general population of adolescents. *J Am Coll Cardiol* 2018;71:579-580.
- [21] Lorber R, Srivastava S, Wilder TJ, McIntyre S, DeCampi WM, Williams WG, Frommelt PC, Parness IA, Blackstone EH, Jacobs ML, Mertens L, Brothers JA, Herlong JR; AAOCA Working Group of the Congenital Heart Surgeons Society. Anomalous Aortic Origin of Coronary Arteries in the Young: Echocardiographic Evaluation With Surgical Correlation. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2015;8:1239-49. doi: 10.1016/j.jcmg.2015.04.027.
- [22] Pelliccia A, Spataro A, Maron BJ. Prospective echocardiographic screening for coronary artery anomalies in 1,360 elite competitive athletes. *Am J Cardiol*. 1993;72:978-9
- [23] Zeppilli P, dello Russo A, Santini C, Palmieri V, Natale L, Giordano A, Frustaci A. In vivo detection of coronary artery anomalies in asymptomatic athletes by echocardiographic screening. *Chest*. 1998;114:89-93.
- [24] Gerling S, Loose O, Zant R. Echocardiographic diagnosis of congenital coronary artery abnormalities in a continuous series of adolescent football player. *Eur J Prev Cardiol* 2019.
- [25] Ghoshhajra BB, Lee AM, Engel LC, Celeng C, Kalra MK, Brady TJ, Hoffmann U, Westra SJ, Abbara S. Radiation dose reduction in pediatric cardiac computed tomography: experience from a tertiary medical center. *Pediatr Cardiol*. 2014;35:171-9. doi: 10.1007/s00246013-0758-5.
- [26] Secinaro A, Curione D, Mortensen KH, Santangelo TP, Ciancarella P, Napolitano C, Del Pasqua A, Taylor AM, Ciliberti P. Dual-source computed tomography coronary artery imaging in children. *Pediatr Radiol*. 2019. doi: 10.1007/s00247-019-04494-2.
- [27] Han BK, Rigsby CK, Leipsic J, Bardo D, Abbara S, Ghoshhajra B, Lesser JR, Raman SV, Crean AM, Nicol ED, Siegel MJ, Hlavacek A; Society of Cardiovascular Computed Tomography; Society of Pediatric Radiology; North American Society of Cardiac Imaging. Computed Tomography Imaging in Patients with Congenital Heart Disease, Part 2: Technical Recommendations. An Expert Consensus Document of the Society of Cardiovascular Computed Tomography (SCCT): Endorsed by the Society of Pediatric Radiology (SPR) and the North American Society of Cardiac Imaging (NASCI). *J Cardiovasc Comput Tomogr*. 2015;9:493-513. doi: 10.1016/j.jcct.2015.07.007

- [28] 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*. 2014;7:747-54. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.113.000278.
- [29] Barriales-Villa R, Morís C, Sanmartín JC, Fernández E, Pajín F, Ruiz Nodar JM. Anomalous coronary arteries originating in the contralateral sinus of Valsalva: registry of thirteen Spanish hospitals (RACES). *Rev Esp Cardiol*. 2006;59:620-3
- [30] Alexi-Meskishvili V, Nasser B, Nordmeyer S. Repair of anomalous origin of the left coronary artery from the pulmonary artery in infants and children. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011;142:868-74.
- [31] Angelini P, Uribe C, Monge J, et al. Origin of the right coronary artery from the opposite sinus of Valsalva in adults: characterization by intravascular ultrasonography at baseline and after stent angioplasty. *Catheter Cardiovasc Interv* 2015;86:199-208.
- [32] Warnes CA, Williams RG, Bashore TM, Child JS, Connolly HM, Dearani JA, Del Nido P, Fasules JW, Graham TP Jr, Hijazi ZM, Hunt SA, King ME, Landzberg MJ, Miner PD, Radford MJ, Walsh EP, Webb GD. ACC/AHA 2008 guidelines for the management of adults with congenital heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines on 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. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52:e143e263. doi: 10.1016/j.jacc.2008.10.001.
- [33] De Luca L, Bovenzi F, Rubini D. Stress-rest myocardial perfusion SPECT for functional assessment of coronary arteries with anomalous origin or course. *J Nucl Med* 2004;45:532-536.
- [34] Angelini P, Walmsley RP, Libreros A, Ott DA. Symptomatic anomalous origination of left coronary from the opposite sinus of Valsalva: clinical presentations, diagnosis and surgical repair. *Tex Heart Inst J* 2006;33:171-179.
- [35] Secinaro A, Ntsinjana H, Tann O. Cardiovascular magnetic resonance findings in repaired anomalous left coronary artery to pulmonary artery connection (ALCAPA). *J Cardiovasc Magn Reson* 13:27.
- [36] Schmitt B, Bauer S, Kutty S. Myocardial perfusion, scarring and function in anomalous left coronary artery from pulmonary artery syndrome: a long-term analysis using Magnetic Resonance Imaging. *Ann Thorac Surg* 98(4):1425-1436.
- [37] Grani C, Kaufmann PA, Windecker S, Buechel RR. Diagnosis and management of anomalous coronary arteries with a malignant course. *Int Card Rev* 2019;14(2):83-88.
- [38] 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*. 2012;12:83. doi: 10.1186/1471-2261-12-83.



- [39] Stout KK, Daniels CJ, Aboulhosn JA, Bozkurt B, Broberg CS, Colman JM, Crumb SR, Dearani JA, Fuller S, Gurvitz M, Khairy P, Landzberg MJ, Saidu A, Valente AM, Van Hare GF. 2018 AHA/ACC Guideline for the Management of Adults With Congenital Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2019;139:e698-e800. doi: 10.1161/CIR.0000000000000603.
- [40] Liberthson RR. Management Implications for Anomalous Aortic Origin of Coronary Arteries. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2015;8:1250-1. doi: 10.1016/j.jcmg.2015.05.009
- [41] 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*. 2017;153(6):1440–1457.
- [42] Nees SN, Flyer JN, Chelliah A, et al. Patients with anomalous aortic origin of the coronary artery remain at risk after surgical repair. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2018;155:2554-2564.
- [43] Brothers JA, McBride MG, Seliem MA, Marino BS, Tomlinson RS, Pampaloni MH, Gaynor JW, Spray TL, Paridon SM. Evaluation of myocardial ischemia after surgical repair of anomalous aortic origin of a coronary artery in a series of pediatric patients. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50:2078-82.
- [44] Hariharan R, Kacere RD, Angelini P. Can stent-angioplasty be a valid alternative to surgery when revascularization is indicate for anomalous origination of coronary artery from the opposite sinus? *Tex Heart Inst J* 2002;29:308-313.
- [45] Bixby MB. Successful medical management of a patient with an anomalous right coronary artery who declined surgery. *Am J Crit Care*. 1998;7:393-4.
- [46] Barbou F, Schiano P, Lahutte M. Anomalous right coronary artery from the left coronary sinus, with an interarterial course. *Arch Cardiovasc Dis*. 2010;103:626-8. doi: 10.1016/j.acvd.2010.01.010
- [47] Meyer L, Stubbs B, Fahrenbruch C, Maeda C, Harmon K, Eisenberg M, Drezner J. Incidence, causes, and survival trends from cardiovascular related sudden cardiac arrest in children and young adults 0 to 35 years of age: a 30-year review. *Circulation*. 2012;126:1363-72. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.076810.
- [48] Pilmer CM, Kirsh JA, Hildebrandt D, Krahn AD, Gow RM. Sudden cardiac death in children and adolescents between 1 and 19 years of age. *Heart Rhythm*. 2014;11:239-45. doi: 10.1016/j.hrthm.2013.11.006
- [49] Brothers JA, Gaynor JW, Jacobs JP, Caldarone C, Jegatheeswaran A, Jacobs ML; Anomalous Coronary Artery Working Group. The registry of anomalous aortic origin of the coronary artery of the Congenital Heart Surgeons' Society. *Cardiol Young*. 2010;20 Suppl 3:50-8. doi: 10.1017/S1047951110001095.
- [50] Aubry P, Halna Du Fretay X, Dupouy P, et al., for the ANOCOR Investigators. P6415: Anomalous connections of the coronary arteries: a prospective observational cohort of 472

adults: the ANOCOR Registry. *Eur Heart J* 2015;36:1138 (abstr).

[51] Mitka M. US registry for sudden death in the young launched by the NIH and CDC. *JAMA*. 2013;310:2495. doi: 10.1001/jama.2013.284528

[52] Nguyen AL, Haas F, Evens J, Breur JM. Sudden cardiac death after repair of anomalous origin of left coronary artery from right sinus of Valsalva with an interarterial course : Case report and review of the literature. *Neth Heart J*. 2012;20:463-71. doi: 10.1007/s12471-0120324-4

[53] Pena E, Nguyen E T, Merchant N, Dennie C. ALCAPA Syndrome: not just a pediatric disease. *Radiographics* 2009;29:553-65.

[54] Wesselhoeft H, Fawcett JS, Johnson AL. Anomalous origin of the left coronary artery from the pulmonary trunk. Its clinical spectrum, pathology, and pathophysiology, based on a review of 140 cases with seven further cases. *Circulation*. 1968;38:403-25

[55] Frapier J-M, Leclercq F, Bodino M, Chaptal P-A. Malignant ventricular arrhythmias revealing anomalous origin of the left coronary artery from the pulmonary artery in two adults. *Eur J Cardio-thorac Surg* 1999;15:539-541.

[56] Dodge-Khatami A, Mavroudis C, Backer C L. Anomalous Origin of the Left Coronary Artery From the Pulmonary Artery: Collective Review of Surgical Therapy. *Ann Thorac Surg* 2002;74:946-955.

[57] Vouhè PR, Tamisier D, Sidi D et al. Anomalous left coronary artery from the pulmonary artery: results of isolated aortic reimplantation. *Ann Thorac Surg* 1992;54:621-627.

[58] Neches WH, Mathews RA, Park SC, et al. Anomalous origin of the left coronary artery from pulmonary artery. A new method of surgical repair. *Circulation* 1974;50:582-587.

[59] Patel S, Frommelt M A, Frommelt P C, et al. Echocardiographic Diagnosis, Surgical Treatment, and Outcomes of Anomalous Left Coronary Artery from the Pulmonary Artery. *J Am Soc Echocardiogr*. 2017;30:896-903.

[60] Kudumula V, Mehta C, Stumper O. Twenty-year outcome of anomalous origin of left coronary artery from pulmonary artery: management of mitral regurgitation. *Ann Thorac Surg* 2014;97:938-44.

[61] Yarrabolu TR, Ozcelik N, Quinones J, et al. Anomalous origin of left coronary artery from pulmonary artery – dupled by 2D; saved by color Doppler: echocardiographic lesson from two cases. *Ann Pediatr Cardiol* 2014;7:230-232.

[62] Kurup RP, Daniel R, Kumar RK. Anomalous origin of the left coronary artery from the pulmonary artery in infancy with preserved left ventricular function: potential pitfalls and clues to the diagnosis. *Ann Pediatr Cardiol* 2008;1:65-67.

[63] Koike K, Musewe NN, Smallhorn JF, et al. Distinguishing between anomalous origin of the left coronary artery from the pulmonary trunk and dilated cardiomyopathy: role of echocardiographic measurement of the right coronary artery diameter. *Br Heart J*

1989;61:192-197.

[64] Srinivasan KG, Gaikwad A, Kannan BR, Ritesh K, Ushanandini KP. Congenital coronary artery anomalies: diagnosis with 64 slice multidetector row computed tomography coronary angiography: a single-centre study. *J Med Imaging Radiat Oncol.* 2008;52:148-54. doi: 10.1111/j.1440-1673.2008.01933.x.

[65] Sabiston DC, Neil CA, Taussig HB. The direction of blood flow in anomalous left coronary artery arising from the pulmonary artery. *Circulation* 1960;22:591-597.

[66] Bunton R, Jonas RA, Lang P et al. Anomalous origin of left coronary artery from pulmonary artery. Ligation versus establishment of a two-coronary system. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1987;93:103-108.

[67] Rein AJ, Colan SD, Parness IA, et al. Regional and global left ventricular function in infants with anomalous origin of the left coronary artery from pulmonary trunk: preoperative and postoperative assessment. *Circulation* 1987;75:115-123.

[68] Kreutzer C, Schlichter AJ, Roman MI, et al. Emergency ligation of anomalous left coronary artery arising from the pulmonary artery. *Ann Thorac Surg* 2000;69:1591-1592.

[69] Carrel T, Pasic M, Turina MI. Ventricular aneurysmectomy and coronary artery ligation: an alternative method of treatment of ALCAPA syndrome [Letter]. *Ann Thorac Surg* 1993;55:1594.

[70] Moodie DS, Fyfe D, Gill CC, et al. Anomalous origin of the left coronary artery from pulmonary artery (Bland-White-Galand syndrome) in adult patients: long-term follow-up after surgery. *Am Heart J* 1983;106:381-388.

[71] Alexi-Meskishvili V, Berger F, Weng Y, et al. Anomalous origin of the left coronary artery from the pulmonary artery in adults. *J Card Surg* 1995;10:309-315.

[72] Hoashi T, Kagisaki K, Okuda N. Indication of Takeuchi technique for patients with anomalous origin of the left coronary artery from the pulmonary artery. *Circulation Journal* 2013;77(5):1202-1207.

[73] Takeuchi S, Imamura H, Katsumoto K, et al. New surgical method for repair of anomalous left coronary artery from pulmonary artery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1979;78:7-11.

[74] Neumann A, Sarikouch S, Bobilev D. Long-term results after repair of anomalous origin of left coronary artery from the pulmonary artery: Takeuchi repair versus coronary transfer. *Eur J Cardiothorac Surg* 2017

[75] Chan RK, Hare DL, Buxton BF. Anomalous left main coronary artery arising from the pulmonary artery in an adult: treatment by internal mammary artery grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995;109:393-394

[76] Alexi-Meskishvili V, Hetzer R, Weng Y, et al. Anomalous origin of the left coronary artery from the pulmonary artery. Early results with direct aortic reimplantation. *J Thorac*

Cardiovasc Surg 1994;108:354-362.

[77] Becker CL, Hillman N, Dodge-Khatami A, Mavroudis C. Anomalous origin of the left coronary artery from the pulmonary artery: successful surgical strategy without assist devices. *Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Cardiac Surg Annu* 2000;3:165-172.

[78] Sauer U, Stern H, Meisner H, et al. Risk factors for perioperative mortality in children with anomalous origin of the left coronary artery from the pulmonary artery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992;104:696-705.

[79] Sasikumar D, Dharan B, et al. The outcome of mitral regurgitation after the repair of anomalous left coronary artery from the pulmonary artery in infants and older children. *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery* 2018;27:238-242.

[80] Ben Ali W, Metton O, Roubertie F. Anomalous origin of the left coronary artery from the pulmonary artery: late results with special attention to the mitral valve. *Eur J Cardiothorac Surg* 2009;36:244-249.

[81] Huddleston C B, Balzer D T, Mendeloff E N. Repair of anomalous left main coronary artery arising from the pulmonary artery in infants: long-term impact on the mitral valve. *Ann Thorac Surg* 2001;71:1985-8; discussion 88-9.

[82] Shivalkar B, Borgers M, Daenen W et al. ALCAPA Syndrome: an example of chronic myocardial hypoperfusion? *J Am Coll Cardiol* 1994;23:772-8.

[83] Smith A, Arnold R, Anderson RH et al. Anomalous origin of the left coronary artery from the pulmonary trunk. Anatomic findings in relation to pathophysiology and surgical repair. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1989;98:16-24.

[84] Singh TP, Di Carli MF, Sullivan NM, Leonen MF, Morrow WR. Myocardial flow reserve in long-term survivors of repair of anomalous left coronary artery from pulmonary artery. *J Am Coll Cardiol*. 1998;31:437-43.

[85] Castaldi B, Vida V, Reffo E. Speckle tracking in ALCAPA patients after surgical repair as predictor of residual coronary disease. *Pediatr Cardiol*. 2017;38:794-800. doi: 10.1007/s00246-017-1583-z.

[86] Cabrera A G, Chen D W, Pignatelli R H, et al. Outcomes of anomalous left coronary artery from pulmonary artery repair: beyond normal function. *The Annals of Thoracic Surgery* 2015;99(4):1342-1347.

[87] Latus H, Gummel K, Rupp S, Mueller M, Jux C, Kerst G, Akintuerk H, Bauer J, Schranz D, Apitz C. Cardiovascular magnetic resonance assessment of ventricular function and myocardial scarring before and early after repair of anomalous left coronary artery from the pulmonary artery. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2014;16:3. doi: 10.1186/1532-429X16-3.

[88] Weigand J, Marshall CD, Bacha EA, et al. Repair of anomalous left coronary artery from the pulmonary artery in the modern era: preoperative predictors of immediate postoperative outcomes and long term cardiac follow-up. *Pediatr Cardiol* 2015;36:489-497.

- [89] Nasser BA, Alexi-Meskishvili V, Nordmeyer S. Predictors for the use of left ventricular assist devices in infants with anomalous left coronary artery from pulmonary artery. *Ann Thorac Surg* 2010;90:580-587.
- [90] Del Nido PJ, Duncan BW, Mayer JE, et al. Left ventricular assist device improves survival in children with left ventricular dysfunction after repair of anomalous origin of left coronary artery from the pulmonary artery. *Ann Thorac Surg* 1999;15:539-541.
- [91] Klein MD, Shaheen KW, Whittlesey GC, et al. Extracorporeal membrane oxygenation for the circulatory support of children after repair of congenital heart disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1990;100:498-505.
- [92] Straka N, Gauvreau K, Allan C, et al. Factors associated with adverse outcomes after repair of anomalous coronary from pulmonary artery. *Ann Thorac Surg* 2019;108:785-791.
- [93] Kanoh M, Inai K, Shinohara T. Outcomes from anomalous origin of the left coronary artery from the pulmonary artery repair: long-term complications in relation to residual myocardial abnormalities. *Journal of Cardiology* 2017;70(5):498-503.
- [94] Ojala T, Salminen J, Happonen JM, Pihkala J, Jokinen E, Sairanen H. Excellent functional result in children after correction of anomalous origin of left coronary artery from the pulmonary artery- a population-based complete follow-up study. *Interact CardioVasc Thorac Surg* 2010; 10:70-5.
- [95] Imamura M, Dossey A. Reoperation and mechanical circulatory support after repair of anomalous origin of the left coronary artery from the pulmonary artery: a twenty-year experience. *Annals of Thoracic Surgery* 2011;92(1):167-173.
- [96] Bhalgat P, Naik A, Salvi P. Cardiac magnetic resonance imaging, myocardial scar and coronary flow pattern in anomalous origin of left coronary artery from the pulmonary artery.
- [97] Cochrane AD, Goh TH, Austin C, et al. Incipient left ventricular rupture complicating anomalous left coronary artery. *Ann thorac Surg* 1999;67:227-232
- [98] Triglia LT, Guariento A, Zanotto L, et al. Anomalous left coronary artery from pulmonary artery repair: Outcomes from the European Congenital Heart Surgeons Association Database. *J Card Surg.* 2021 Jun;36(6):1910-1916.