

Tecniche di imaging a confronto nella valutazione del paziente cardiotrapiantato

Benedetta De Chiara, Elèna Roubina, Maria Frigerio*, Oberdan Parodi

Istituto di Fisiologia Clinica del CNR - Sezione di Milano, *Struttura Complessa di Cardiologia II, Dipartimento "A. De Gasperis", Ospedale Niguarda Ca' Granda, Milano

Key words:

Acute rejection;
Coronary allograft
vasculopathy; Heart
transplantation;
Imaging.

Common complications after heart transplantation include acute rejection and coronary allograft vasculopathy. In order to detect the presence of rejection, tissue Doppler imaging echocardiography provides high accuracy and allows to optimize the timing of endomyocardial biopsies, which remain the cornerstone in rejection diagnosis. Coronary allograft vasculopathy is often a diffuse disease so that it is difficult to recognize by imaging modalities, such as myocardial perfusion scintigraphy, which are based on intra-patient comparison of different areas. Quantitative assessment of the myocardial blood flow by positron emission tomography overcomes this issue. Dobutamine stress echocardiography provides accurate diagnosis as well as useful prognostic information. Nevertheless, intracoronary ultrasound is nowadays considered the gold standard for vasculopathy assessment, since it is able to detect a minimum intimal thickening which represents the early feature of disease. Magnetic resonance represents the most attractive approach, though it has not yet gained widespread clinical use.

(Ital Heart J Suppl 2005; 6 (9): 561-568)

© 2005 CEPI Srl

Ricevuto il 14 aprile
2005; nuova stesura il 20
giugno 2005; accettato il
21 giugno 2005.

Per la corrispondenza:

Prof. Oberdan Parodi

Istituto di Fisiologia
Clinica del CNR
Sezione di Milano
Ospedale Niguarda
Ca' Granda
Piazza Ospedale
Maggiore, 3
20162 Milano
E-mail: ifcnig@tin.it

Il trapianto cardiaco è considerato tutt'oggi la migliore opzione terapeutica per i pazienti con scompenso cardiaco refrattario. L'esperienza clinica ed i progressi nel campo delle terapie immunosoppressive hanno permesso di incrementare la sopravvivenza del paziente cardiotrapiantato, che attualmente si attesta intorno all'80% ad 1 anno e, in molti centri, supera il 50% a 10 anni¹.

Le complicanze più frequenti dopo trapianto cardiaco sono costituite da rigetto acuto, infezioni, malattia coronarica del graft, linfomi ed altri tumori. Di seguito verrà brevemente trattato il ruolo delle tecniche di imaging nella diagnosi di rigetto acuto e nella valutazione invasiva e non invasiva della malattia coronarica del graft.

Rigetto acuto

Il rigetto acuto è una delle più frequenti cause di morte nei pazienti trapiantati: è responsabile del 20% delle morti nel primo anno post-trapianto e di più del 15% negli anni successivi¹. Spesso il rigetto acuto non si manifesta clinicamente, oppure i segni clinici sono poco specifici: malessere generale, febbre, tachicardia, alterazioni elettrocardiografiche (aritmie sopraventricolari,

turbe della conduzione, riduzione dei voltaggi QRS), ipotensione arteriosa, dispnea.

La biopsia endomiocardica (BEM) è la tecnica di riferimento per la diagnosi di rigetto acuto². Alla colorazione standard (ematossilina-eosina), il rigetto può manifestarsi con un largo spettro di lesioni: sparsi infiltrati perivascolari o interstiziali di linfociti di piccole dimensioni, infiltrazioni più diffuse ed aggressive di grandi linfociti attivati associati o meno a granulociti, severa ed estesa necrosi con edema, infiltrati polimorfonucleati ed emorragie. Meno comune è il cosiddetto rigetto "umorale" o "vascolare", che può essere definito come una disfunzione acuta immunomediata del graft, nonostante una BEM "negativa" per criteri istologici.

I principali limiti della BEM sono costituiti dal fastidio procurato al paziente e dal rischio di complicanze (1%), in gran parte dipendenti dall'esperienza dell'operatore; tra le possibili complicanze ricordiamo la perforazione del ventricolo destro, la rottura dei lembi o delle corde della tricuspide, emorragia, pneumotorace. Nonostante le discussioni sulla classificazione del rigetto e le implicazioni terapeutiche derivanti dal risultato dell'esame (eccetto i gradi di rigetto molto lieve oppure severo), la BEM rimane il metodo fondamentale di monitoraggio del rigetto.

Tuttavia, diverse metodiche non invasive vengono utilizzate con lo scopo di ridurre la frequenza delle BEM, ottimizzare il loro timing ed avere maggiori informazioni al fine di una migliore gestione del paziente.

L'*ecocardiografia* è una delle metodiche non invasive più usate per il monitoraggio dei pazienti trapiantati. È da ricordare che nel primo periodo postoperatorio vi sono frequenti alterazioni dovute all'adattamento emodinamico del cuore trapiantato: dilatazione del ventricolo destro, insufficienza tricuspide, movimento paradossale del setto, versamento pericardico. Dal primo mese in avanti, invece, il pattern ecocardiografico si avvicina alla normalità.

I principali segni di rigetto acuto sono: alterazione del rilasciamento diastolico del ventricolo sinistro (riduzione del tempo di dimezzamento e del tempo di rilasciamento isovolumetrico) (Fig. 1A), incremento degli spessori parietali, incremento dell'ecoriflettenza miocardica (Fig. 1B), dilatazione del ventricolo destro e comparsa o aumento del versamento pericardico. La disfunzione sistolica del ventricolo sinistro, pur meno frequente, ha significato prognostico sfavorevole ed è associata ad alto grado di rigetto o, se la BEM è negativa, a rigetto umorale. L'accuratezza diagnostica è spesso limitata dall'esperienza dell'operatore e dalla finestra acustica subottimale del paziente (obesità, esiti di chirurgia).

Recentemente, il *Doppler tissutale* è stato proposto per la diagnostica precoce della disfunzione diastolica correlata al rigetto. Vengono riportati un'alta sensibilità (93%) ed un alto valore predittivo negativo (96%), con un impatto favorevole sulla riduzione del numero delle BEM^{3,4}.

La *risonanza magnetica* rappresenta un metodo diagnostico non invasivo di recente introduzione per una valutazione integrata di morfologia, caratterizzazione tissutale e funzionale della parete ventricolare. Ad esempio, il tempo di rilasciamento T2, ottenuto con sequenze "black-blood", ha dimostrato di essere ben correlato con il rigetto acuto⁵. Nuovi spunti di ricerca sull'uso della risonanza magnetica a questo scopo sono costituiti dalla marcatura dei macrofagi con particelle di ossido di ferro ultrapiucole superparamagnetiche (USPIO) ricoperte da destrano, per rilevare l'accumulo dei macrofagi nel tessuto durante il rigetto⁶, oppure dall'uso di USPIO non legato a particelle, che viene ritrovato nello spazio interstiziale a seguito di un'aumentata permeabilità vascolare⁷.

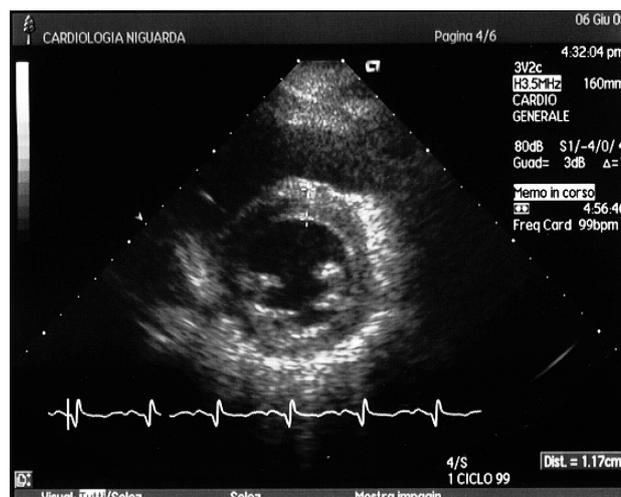
Un'interessante tecnica con radioisotopi è rappresentata dalla *scintigrafia miocardica* con un analogo radiomarcato (¹¹¹In-pentetreotide) del recettore della somatostatina⁸. L'ipotesi fisiopatologica è che i recettori della somatostatina siano espressi sui linfociti attivati e vadano incontro ad una up-regulation durante il rigetto cardiaco. Tale metodica sembra anticipare il rigetto di almeno 1 settimana rispetto alla BEM, a causa della latenza tra l'attivazione linfocitaria e l'infiltrazione/danno miocardico.

Vasculopatia del graft

La malattia coronarica del graft è una delle principali cause di morte post-trapianto, essendo responsabile di circa il 25% dei decessi a 5 anni dal trapianto¹. L'eziologia della malattia coronarica del graft riconosce l'intervento di fattori di rischio sia di tipo immunologi-



A



B

Figura 1. Ecocardiogramma bidimensionale eseguito in un paziente con sospetto rigetto acuto. A: la registrazione Doppler del flusso transmitralico mostra un incremento della velocità dell'onda E (fase di riempimento rapido), riduzione della componente A (contributo atriale al riempimento ventricolare), tempo di decelerazione (TD) 78 ms, tempo di dimezzamento della caduta di pressione (P1/2) 23 ms. Il quadro è caratteristico per pattern di riempimento di tipo restrittivo. B: in proiezione parasternale asse corto si notano incremento degli spessori parietali del ventricolo sinistro ed aumentata ecoriflettenza.

co (infezioni, episodi di rigetto acuto e “mismatch” HLA), che di tipo non immunologico (ipertensione, dislipidemia e diabete)⁹. È ancora controverso il ruolo giocato dai fattori di rischio legati al donatore: età, sesso maschile e ipertensione arteriosa.

La malattia coronarica del cuore trapiantato può presentarsi in diverse forme, che sono state classificate già nel 1988 da Gao et al.¹⁰:

- tipo A: lesioni focali, eccentriche o tubulari, localizzate nelle porzioni prossimali e medie dei vasi coronarici principali, simili come aspetto e distribuzione alle lesioni osservate nei pazienti con malattia coronarica aterosclerotica usuale;
- tipo B: restringimenti diffusi concentrici con inizio nella porzione medio-distale,
 - tipo B1: normale diametro prossimale con improvviso restringimento distale concentrico e oblitterazione,
 - tipo B2: normale diametro prossimale con riduzione graduale del calibro e minimo lume residuo distale;
- tipo C: malattia diffusa irregolare con perdita totale dei vasi minori.

Le forme di tipo B e C sono le più caratteristiche del cuore trapiantato, nel quale si osserva un'iperplasia intimale concentrica e diffusa, associata ad infiammazione vascolare ed a proliferazione muscolare liscia; questo fenomeno interessa l'intero albero coronarico, in misura proporzionalmente maggiore nei piccoli rami periferici e può portare all'occlusione completa. Molto spesso i diversi tipi di coronaropatia coesistono nello stesso paziente ed è molto difficile distinguere la prevalenza dei diversi tipi. Tale patologia, indipendentemente dalla classificazione, è stata angiograficamente documentata nel 40-50% dei pazienti sopravvissuti almeno 5 anni dopo il trapianto¹. Dato sicuramente rilevante è che grazie allo sviluppo dell'ecografia intracoronarica (ICUS), la presenza di ispessimento intimale è stata dimostrata fino al 75% dei pazienti già ad 1 anno dal trapianto.

La diagnosi di malattia coronarica del graft rappresenta di certo una sfida per il cardiologo clinico. Sfortunatamente, il dolore toracico è spesso assente a causa della denervazione cardiaca e le prime manifestazioni della malattia coronarica del graft possono essere rappresentate da scompenso congestizio, infarto miocardico acuto, aritmie ventricolari e morte improvvisa. Anche l'elettrocardiogramma da sforzo è di scarso aiuto per la frequenza di alterazioni dell'elettrocardiogramma di base (blocco di branca destra ed inversione dell'onda T), per l'incompetenza cronotropa del cuore trapiantato con difficoltà a raggiungere la frequenza cardiaca target.

Il trattamento della malattia coronarica del graft è ancora poco codificato; purtroppo, la migliore soluzione terapeutica per uno stadio avanzato di malattia coronarica del graft è il ritrapianto, che è comunque limitato dalla disponibilità dei donatori. La stenosi focale risulta invece di più facile approccio; l'angioplastica percutanea con impianto di stent ha infatti mostrato risul-

tati angiografici soddisfacenti a breve termine, pur non avendo ulteriori conferme nella prognosi a lungo termine. Recentemente, l'uso degli inibitori della proliferazione intimale (sirolimus ed everolimus) sembra promettenti per prevenire, arrestare e, forse, invertire tale processo.

Di seguito verranno trattate le tecniche di imaging, invasive e non, attualmente disponibili.

Coronarografia. È la tecnica invasiva più diffusa per la diagnosi della malattia coronarica del graft e la sua esecuzione, a cadenza annuale o più diradata, è inserita nei protocolli di follow-up post-trapianto in molti centri specializzati. La coronarografia tuttavia è un esame invasivo e non scevro da rischi per il paziente, tenendo conto anche del deterioramento della funzione renale dovuto alla terapia immunosoppressiva. Il limite più importante della coronarografia, responsabile della sua scarsa sensibilità, è la sottostima delle lesioni: la riduzione di diametro intraluminale viene infatti valutato per confronto con un tratto adiacente ritenuto sano, il che non si adatta alla valutazione di una patologia diffusa. Inoltre, visto il numero crescente di pazienti sottoposti a trapianto cardiaco, una coronarografia annuale viene ad avere una rilevante ricaduta economica ed organizzativa nelle emodinamiche dei centri specializzati.

Ecografia intracoronarica. L'ICUS permette di visualizzare sia il lume vasale sia la sua parete e pertanto è il miglior metodo attualmente disponibile per la diagnosi e la quantificazione precoce della malattia coronarica del graft. Dall'esperienza del gruppo di Stanford¹¹, un ispessimento intimale > 0.3 mm è stato associato ad un aumento della mortalità e di eventi cardiaci nel follow-up, indipendentemente dalla presenza di lesioni riconosciute alla coronarografia di routine. La prevenzione o il rallentamento dell'ispessimento intimale viene ora considerato un endpoint surrogato per valutare l'efficacia della terapia mirata a prevenire la malattia coronarica del graft¹².

Va tuttavia osservato che questa metodica, se da una parte è più accurata, dall'altra è più invasiva della coronarografia (più elevata incidenza di spasmi coronarici e dissezioni) e comporta maggiori costi. Non da ultimo, la visualizzazione dei rami coronarici si limita alla parte medio-prossimale e non consente di esaminare i vasi più piccoli.

Ecocardiografia. La frazione di eiezione basale e la cineti regionale sono generalmente normali nei pazienti trapiantati, anche in presenza di malattia coronarica del graft. Per contro, asinerie segmentarie all'ecocardiogramma basale hanno una buona specificità (88%) e un elevato valore predittivo positivo (90%) nei confronti della malattia coronarica del graft. E ancora, un ecocardiogramma basale normale associato ad una scintigrafia miocardica con dipiridamolo anch'essa normale

si traduceva in un alto valore predittivo negativo verso la presenza di malattia coronarica del graft e di eventi cardiaci nel follow-up¹³.

L'ecocardiografia da stress (dipiridamolo o dobutamina) ha migliorato notevolmente l'accuratezza diagnostica, soprattutto in termini di sensibilità (Tab. I)¹⁴⁻²¹. Ciliberto et al.¹⁴ per primi hanno verificato l'utilità dell'ecocardiogramma con alte dosi di dipiridamolo nell'identificazione di pazienti con malattia coronarica del graft significativa e, più recentemente²² hanno dimostrato che alterazioni della cinesi indotte con dipiridamolo erano significativamente associate ad eventi avversi al follow-up. Un altro stimolo farmacologico di ampio uso è rappresentato dalla dobutamina, il cui ruolo è stato validato in letteratura sia in termini diagnostici (sensibilità 72%, specificità 88%) sia in termini prognostici (rischio relativo di eventi cardiaci 7.26). Tale agente agisce sulla riserva coronarica in quanto aumenta la contrattilità, la frequenza cardiaca e lo stress di parete. In questo modo si supera la mediocre sensibilità del test da sforzo; è noto inoltre che questi pazienti sono più sensibili alla stimolazione adrenergica esogena rispetto ai soggetti non trapiantati. Spes et al.²¹ suggeriscono che nei pazienti trapiantati con eco-dobutamina negativo la coronarografia può essere posticipata. L'accuratezza diagnostica dell'ecocardiografia può essere limitata dalla finestra acustica subottimale del paziente (obesità) e dall'esperienza dell'operatore.

Scintigrafia miocardica. La tomografia computerizzata ad emissione di fotone singolo (SPECT) a riposo e

da stress con tallio-201 o con composti tecneziati ha un potere diagnostico ben definito in pazienti con nota o sospetta malattia coronarica. Nei pazienti sottoposti a trapianto cardiaco la SPECT ha mostrato una bassa sensibilità associata ad una discreta specificità (Tab. II)^{13,14,23-28}. La natura diffusa della malattia coronarica del graft limita la sensibilità di questa metodica che si basa sul confronto della perfusione in aree adiacenti nello stesso paziente (perfusione relativa). La scarsa sensibilità può inoltre essere correlata all'impiego di un'analisi qualitativa o semiquantitativa dei difetti di perfusione. Tuttavia, anche qualora venga usato un metodo quantitativo per incrementare l'accuratezza diagnostica, l'analisi viene condotta per confronto tra la mappa polare ("bull's eye") del paziente da analizzare ed una mappa polare di riferimento costituita da soggetti normali (non trapiantati) con bassa probabilità di malattia coronarica. A questo proposito, nel nostro Istituto è in corso uno studio con lo scopo di migliorare l'accuratezza dell'analisi quantitativa delle immagini di perfusione da stress con Tc-99m sestamibi utilizzando una mappa polare di riferimento costituita da 50 soggetti trapiantati in cui è stata dimostrata l'assenza di malattia coronarica del graft.

Tra i vari stimoli che possono essere associati all'imaging scintigrafico per valutare la riserva coronarica dei trapiantati, viene frequentemente impiegato il dipiridamolo alla dose standard (0.56 mg/kg in 4 min); il rationale per il suo uso come stressor è che il test è riproducibile, permettendo confronti tra scintigrafie serie, e non implica la presenza di un'adeguata riserva

Tabella I. Accuratezza dell'ecocardiografia da stress nella diagnosi di malattia coronarica del graft.

Autore	Anno	N. pazienti	Stressor	Sensibilità (%)	Specificità (%)
Ciliberto et al. ¹⁴	1993	80	Dipiridamolo	32	100
Herregods et al. ¹⁵	1994	28	Dobutamina	0	100
Akosah et al. ¹⁶	1994	41	Dobutamina	95	55
Collings et al. ¹⁷	1994	51	Esercizio	25	86
Derumeaux et al. ¹⁸	1995	37	Dobutamina	86	91
Spes et al. ¹⁹	1996	46	Dobutamina	79	83
Cohn et al. ²⁰	1996	51	Esercizio	15	85
Spes et al. ²¹	1999	109	Dobutamina	94	57

Tabella II. Accuratezza della scintigrafia miocardica da stress nella diagnosi di malattia coronarica del graft.

Autore	Anno	N. pazienti	Stressor	Sensibilità (%)	Specificità (%)
Valantine et al. ²³	1988	20	Esercizio	36	78
Smart et al. ²⁴	1991	57	Dipiridamolo	21	88
Smart et al. ²⁵	1991	35	Esercizio	21	81
Ciliberto et al. ¹⁴	1993	50	Esercizio	67	100
Rodney et al. ²⁶	1994	25	Esercizio	77	100
Redonnet et al. ²⁷	1995	43	Dipiridamolo	58	64
Carlsen et al. ²⁸	2000	67	Dipiridamolo/Esercizio	80	92
Ciliberto et al. ¹³	2001	78	Dipiridamolo	92	86

cronotropa come per la prova da sforzo. Nella nostra esperienza un mancato incremento della frequenza cardiaca in corso di dipiridamolo si è dimostrato significativamente associato ai difetti di perfusione nelle immagini scintigrafiche²⁹ e, seppur in un'analisi preliminare, ad una più elevata probabilità di eventi al follow-up. In assenza di stenosi focali, è difficile immaginare che il dipiridamolo metta in evidenza difetti regionali di perfusione sulla base di un meccanismo di furto; è ragionevole invece ipotizzare che il deficit di perfusione sotto stimolo farmacologico è determinato da un difetto di vasodilatazione dei piccoli vasi. Inoltre, il test al dipiridamolo si è dimostrato sicuro, riproducibile e fattibile (fino al 95% dei pazienti con trapianto cardiaco). Con tale tecnica, abbiamo dimostrato¹³ una sensibilità pari a 92% ed una specificità pari a 86% nei confronti di una malattia coronarica del graft significativa (dimostrata alla coronarografia); anche il valore prognostico è risultato buono (rischio relativo di eventi cardiaci 4.1).

Un esempio di scintigrafia patologica in un paziente trapiantato è mostrato in figura 2, dove è evidente un difetto fisso a sede inferiore e parzialmente reversibile a sede antero-apicale; la coronarografia dello stesso paziente, presentata nella figura 3, non evidenzia lesioni coronariche significative. Il concomitante studio con ICUS ha rilevato la presenza di iperplasia intimale dell'arteria interventricolare anteriore, confermando la

presenza di malattia coronarica del graft a carico di questo vaso, sospettata dalle immagini scintigrafiche.

Nella figura 4 viene riportato l'algoritmo in uso da diversi anni nel nostro centro per la diagnosi di malattia coronarica del graft.

Tomografia ad emissione di positroni. Il flusso regionale basale e dopo vasodilatazione farmacologica e la riserva coronarica di flusso sono accuratamente misurati dalla tomografia ad emissione di positroni in aggiunta a traccianti di flusso (¹³N-ammoniaca, ¹⁵O-acqua), consentendo di superare i limiti delle tecniche diagnostiche che si basano sulla perfusione miocardica in termini "relativi". Tuttavia, l'accuratezza della tomografia ad emissione di positroni nella vasculopatia del graft non è ancora definita e, inoltre, tale tecnica è più costosa e non disponibile in tutti i centri.

Risonanza magnetica. La risonanza magnetica con gadolinio è stata recentemente validata nella quantificazione della perfusione miocardica, intesa come rapporto tra flusso endocardico ed epicardico a riposo e dopo infusione di adenosina o dipiridamolo³⁰. Tali misurazioni si sono dimostrate ben correlate a quelle ottenute con metodiche invasive e forniscono un elevatissimo valore predittivo negativo (100%) per un valore di cut-off pari a 1.3. Gli studi finora condotti andranno sicuramente validati su popolazioni numericamente

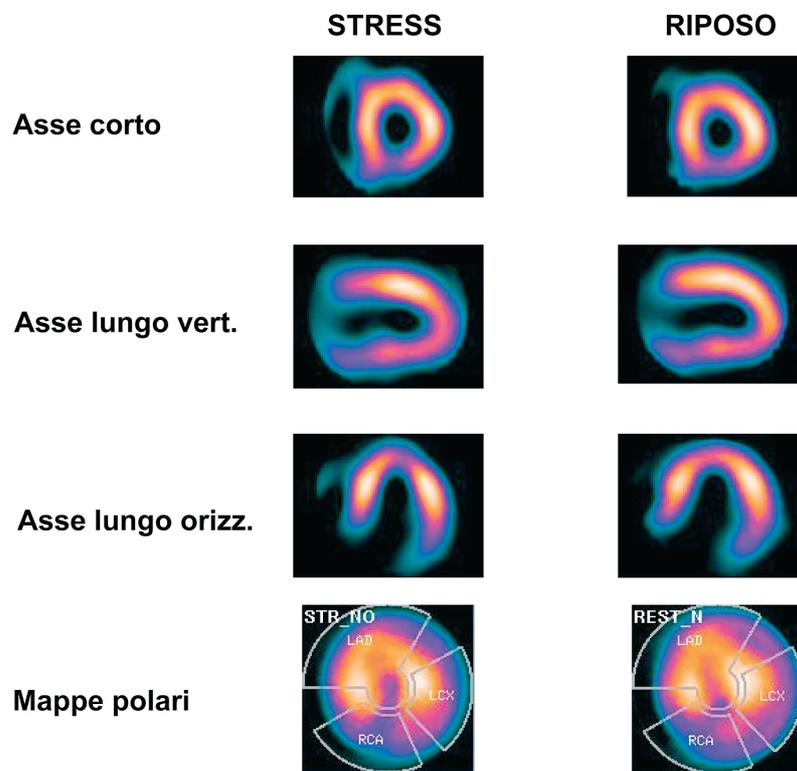


Figura 2. Tomografia computerizzata ad emissione di fotone singolo con Tc-99m sestamibi di un paziente sottoposto a trapianto cardiaco; è evidente un difetto fisso a sede inferiore e parzialmente reversibile a sede antero-apicale. LAD = arteria coronaria discendente anteriore sinistra; LCX = arteria coronaria circonflessa; RCA = arteria coronaria destra.

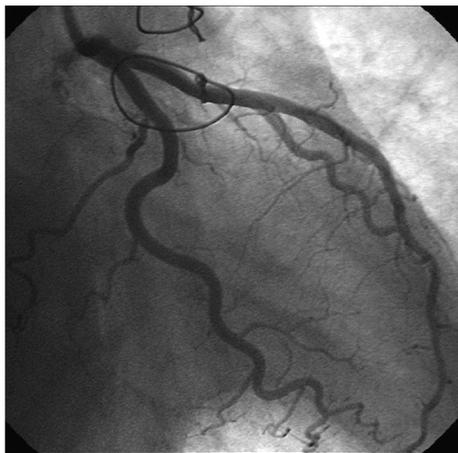


Figura 3. Coronarografia e corrispettiva ecografia intracoronarica in paziente sottoposto a trapianto cardiaco. Discordanza tra riscontri angiografici ed ecografici intravascolari. Le porzioni prossimali e distali dell'arteria interventricolare anteriore sono indenni all'angiografia tradizionale. L'ecografia della stessa porzione di vaso mostra iperplasia intimale.

maggiori ed andrà considerato il costo-beneficio dell'uso della risonanza magnetica; tuttavia, l'elevato valore predittivo negativo sembrerebbe conferire a tale tecnica la capacità di escludere con certezza la presenza di malattia coronarica del graft.

Implicazioni pratiche dell'imaging nel paziente cardiotrapiantato

Il follow-up dei pazienti trapiantati è un compito impegnativo sia per i pazienti che per i medici ed il ricorso a test non invasivi non sempre fornisce i risultati sperati³¹.

Al momento attuale la diagnosi di rigetto acuto viene ancora posta sulla base della BEM. L'esame ecocardiografico a riposo è utile per incrementare il sospetto clinico di rigetto, per monitorare la funzionalità cardiaca e per ottimizzare il timing della BEM ed è di estrema importanza confrontare ogni esame ecocardiografico con quello precedente. L'impiego sistematico del Doppler tissutale potrebbe migliorare l'accuratezza

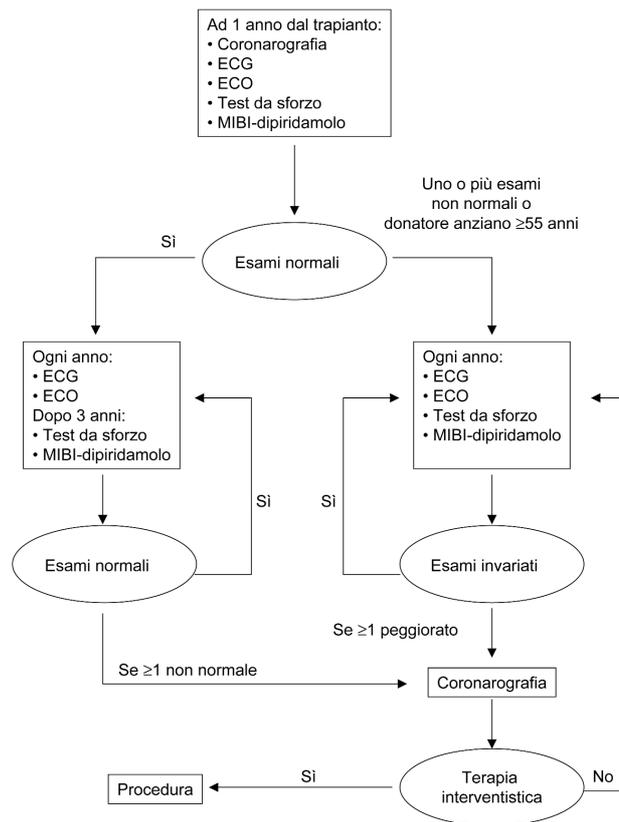


Figura 4. Algoritmo diagnostico nella malattia coronarica del graft. Nel nostro Istituto alla tomografia computerizzata ad emissione di fotone singolo quantitativa è attribuito il ruolo di "gate-keeper" all'esame coronarografico. ECO = ecocardiogramma.

diagnostica. Dal momento che la maggior parte dei rigetti acuti possono essere risolti con trattamento appropriato se identificati in fase preclinica, è essenziale che le metodiche di valutazione non invasiva del rigetto abbiano un'elevata sensibilità.

Per quanto riguarda la malattia coronarica del graft, l'esame ecocardiografico durante infusione con dobutamina fornisce certamente un valore diagnostico e prognostico incrementale rispetto all'esame a riposo. Anche la scintigrafia miocardica a riposo e dopo infusione con dipiridamolo riveste un ruolo importante nella diagnosi della malattia coronarica del graft ed ha il vantaggio di essere meno operatore/paziente-dipendente rispetto all'esame ecocardiografico. Tuttavia la presenza di una malattia diffusa, che rende quindi poco evidente il difetto di perfusione relativo, rimane ancora un "pitfall" dell'esame scintigrafico. L'uso di una mappa polare di riferimento derivata da pazienti trapiantati "normali" (in assenza di malattia coronarica del graft angiografica) invece che da soggetti non trapiantati con bassa probabilità di coronaropatia (mappa usualmente inclusa nel software di gestione della gamma-camera) potrebbe aumentare l'accuratezza della metodica.

L'ICUS è la metodica che meglio definisce l'anatomia della malattia coronarica del graft fin dalle sue fa-

si precoci, e dovrebbe costituire il “gold standard” di riferimento. In ogni caso, la performance delle diverse metodiche non invasive andrebbe valutata in rapporto alle informazioni che esse possono fornire (pervietà delle arterie epicardiche, perfusione miocardica e microcircolo, riserva coronarica, riserva contrattile, composizione della parete vascolare), agli endpoint che interessano al clinico e/o al ricercatore (definizione dell’anatomia coronarica, valutazione prognostica) e alle ricadute operative dei risultati delle indagini. A questo riguardo, sarà interessante verificare i risultati a medio-lungo termine delle procedure coronariche interventistiche nei pazienti trapiantati, e se i trattamenti immunosoppressivi che si sono dimostrati più efficaci nel prevenire la malattia coronarica del graft nel trapianto *de novo* potranno essere utili anche nei pazienti con malattia coronarica del graft consolidata.

Riassunto

Il rigetto acuto e la malattia coronarica del graft sono due delle possibili complicanze dei pazienti sottoposti a trapianto cardiaco. Il rigetto viene monitorato con biopsie endomiocardiche seriate, in particolar modo durante il primo periodo postoperatorio. L’ecocardiogramma con Doppler tissutale è attualmente proposto per la diagnosi precoce della disfunzione diastolica correlata al rigetto e per ottimizzare il timing delle biopsie. La malattia coronarica del graft è spesso caratterizzata da iperplasia intimale concentrica e diffusa; per tale motivo le tecniche di imaging forniscono ancora una scarsa accuratezza nel rilevare la malattia, soprattutto se si basano sul confronto tra aree adiacenti nello stesso paziente, come l’angiografia coronarica e la scintigrafia miocardica. A riguardo di quest’ultima, si stanno sviluppando metodi di analisi quantitativa con database di normalità formati proprio da pazienti cardiotrapiantati per incrementarne l’accuratezza. L’ecocardiografia con dobutamina riveste sicuramente un importante ruolo diagnostico e prognostico in questo campo. L’ecografia intracoronarica è considerata a tutt’oggi il “gold standard” per la diagnosi di malattia coronarica del graft poiché evidenzia anche il minimo ispessimento miointimale su cui poi si svilupperà la coronaropatia. La tecnica non invasiva più interessante nel prossimo futuro è la risonanza magnetica; la diffusione di questa metodica in vari centri contribuirà certamente alla sua validazione su popolazioni più ampie.

Parole chiave: Imaging; Malattia vascolare del graft; Rigetto acuto; Trapianto cardiaco.

Bibliografia

1. Taylor DO, Edwards LB, Boucek MM, et al. The registry of the International Society for Heart and Lung Transplanta-

- tion: twenty-first official adult heart transplant report-2004. *J Heart Lung Transplant* 2004; 23: 796-803.
2. Billingham ME. Diagnosis of cardiac rejection by endomyocardial biopsy. *Heart Transpl* 1981; 11: 25-30.
3. Dandel M, Hummel M, Muller J, et al. Reliability of tissue Doppler wall motion monitoring after heart transplantation for replacement of invasive routine screenings by optimally timed cardiac biopsies and catheterizations. *Circulation* 2001; 104: I184-I191.
4. Fabregas RI, Crespo-Leiro MG, Muniz J, et al. Usefulness of pulsed Doppler tissue imaging for noninvasive detection of cardiac rejection after heart transplantation. *Transplant Proc* 1999; 31: 2545-7.
5. Marie PY, Angioi M, Carreaux JP, et al. Detection and prediction of acute heart transplant rejection with the myocardial T2 determination provided by a black-blood magnetic resonance imaging sequence. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 825-31.
6. Kanno S, Wu YJ, Lee PC, et al. Macrophage accumulation associated with rat cardiac allograft rejection detected by magnetic resonance imaging with ultrasmall superparamagnetic iron oxide particles. *Circulation* 2001; 104: 934-8.
7. Johansson L, Johnsson C, Penno E, Bjornerud A, Ahlstrom H. Acute cardiac transplant rejection: detection and grading with MR imaging with a blood pool contrast agent - experimental study in the rat. *Radiology* 2002; 225: 97-103.
8. Aparici CM, Narula J, Puig M, et al. Somatostatin receptor scintigraphy predicts impending cardiac allograft rejection before endomyocardial biopsy. *Eur J Nucl Med* 2000; 27: 1754-9.
9. Vassalli G, Gallino A, Weis M, et al. Alloimmunity and non-immunologic risk factors in cardiac allograft vasculopathy. *Eur Heart J* 2003; 24: 1180-8.
10. Gao SZ, Alderman EL, Schroeder JS, et al. Accelerated coronary vascular disease in heart transplant patients: coronary arteriographic findings. *J Am Coll Cardiol* 1988; 12: 334-40.
11. Rickenbacher PR, Pinto FJ, Lewis NP, et al. Prognostic importance of intimal thickness as measured by intracoronary ultrasound after cardiac transplantation. *Circulation* 1995; 92: 3445-52.
12. Kobashigawa JA, Katznelson S, Laks H, et al. Effect of pravastatin on outcomes after cardiac transplantation. *N Engl J Med* 1995; 333: 621-7.
13. Ciliberto GR, Ruffini L, Mangiavacchi M, et al. Resting echocardiography and quantitative dipyridamole technetium-99m sestamibi tomography in the identification of cardiac allograft vasculopathy and the prediction of long-term prognosis after heart transplantation. *Eur Heart J* 2001; 22: 964-71.
14. Ciliberto GR, Massa D, Mangiavacchi M, et al. High-dose dipyridamole echocardiography test in coronary artery disease after heart transplantation. *Eur Heart J* 1993; 14: 48-52.
15. Herregods MC, Anastassiou I, Van Cleemput J, et al. Dobutamine stress echocardiography after heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 1994; 13: 1039-44.
16. Akosah KO, Mohanty PK, Funai JT, et al. Noninvasive detection of transplant coronary artery disease by dobutamine stress echocardiography. *J Heart Lung Transplant* 1994; 13: 1024-38.
17. Collings CA, Pinto FJ, Valentine HA, Popylisen S, Puryear JV, Schnittger I. Exercise echocardiography in heart transplant recipients: a comparison with angiography and intracoronary ultrasonography. *J Heart Lung Transplant* 1994; 13: 604-13.
18. Derumeaux G, Redonnet M, Mouton-Schleifer D, et al. Dobutamine stress echocardiography in orthotopic heart transplant recipients. VACOMED Research Group. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 1665-72.

19. Spes CH, Mudra H, Schnaack SD, et al. Dobutamine stress echocardiography for noninvasive diagnosis of cardiac allograft vasculopathy: a comparison with angiography and intravascular ultrasound. *Am J Cardiol* 1996; 78: 168-74.
20. Cohn JM, Wilensky RL, O'Donnell JA, Bourdillon PD, Dillon JC, Feigenbaum H. Exercise echocardiography, angiography, and intracoronary ultrasound after cardiac transplantation. *Am J Cardiol* 1996; 77: 1216-9.
21. Spes CH, Klauss V, Mudra H, et al. Diagnostic and prognostic value of serial dobutamine stress echocardiography for noninvasive assessment of cardiac allograft vasculopathy. Comparison with coronary angiography and intravascular ultrasound. *Circulation* 1999; 100: 509-15.
22. Ciliberto GR, Parodi O, Cataldo G, et al. Prognostic value of contractile response during high-dose dipyridamole echocardiography test in heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant* 2003; 22: 526-32.
23. Valentine HA, Mullin AV, Hunt SA, et al. Detection of accelerated graft atherosclerosis: importance of hemodynamic response to exercise. (abstr) *Circulation* 1988; 78: II-252.
24. Smart FW, Ballantyne CM, Cocanougher B, et al. Insensitivity of noninvasive tests to detect coronary artery vasculopathy after heart transplant. *Am J Cardiol* 1991; 67: 243-7.
25. Smart FW, Grinstead WC, Cocanougher B, et al. Detection of transplant arteriopathy: does exercise thallium scintigraphy improve noninvasive diagnostic capabilities? *Transplant Proc* 1991; 23 (Part 2): 1189-92.
26. Rodney RA, Johnson LL, Blood DK, Barr ML. Myocardial perfusion scintigraphy in heart transplant recipients with and without allograft atherosclerosis: a comparison of thallium-201 and technetium 99m sestamibi. *J Heart Lung Transplant* 1994; 13: 173-80.
27. Redonnet M, Derumeaux G, Mouton-Schleifer D, et al. Noninvasive detection of cardiac graft vascular disease. *Transplant Proc* 1995; 27: 2530-1.
28. Carlsen J, Toft JC, Mortensen SA, Arendrup H, Aldershvile J, Hesse B. Myocardial perfusion scintigraphy as a screening method for significant coronary artery stenosis in cardiac transplant recipients. *J Heart Lung Transplant* 2000; 19: 873-8.
29. De Chiara B, Bigi R, Devoto E, et al. Usefulness of chronotropic incompetence to dipyridamole in predicting myocardial perfusion defects in heart transplant recipients. *Am J Cardiol* 2003; 92: 1001-4.
30. Muehling OM, Wilke NM, Panse P, et al. Reduced myocardial perfusion reserve and transmural perfusion gradient in heart transplant arteriopathy assessed by magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 1054-60.
31. Fang JC, Rocco T, Jarcho J, Ganz P, Mudge GH. Noninvasive assessment of transplant-associated arteriosclerosis. *Am Heart J* 1998; 134 (Part 1): 980-7.