



Università degli Studi di Palermo
Facoltà di Medicina e Chirurgia



**DIPARTIMENTO DI BIOPATOLOGIA E BIOTECNOLOGIE MEDICHE E
FORENSI**
- SEZIONE DI SCIENZE RADIOLOGICHE -
Prof. MASSIMO MIDIRI

Dottorato di Ricerca in
“FISIOPATOLOGIA E DIAGNOSTICA PER IMMAGINI IN
AMBITO CARDIOVASCOLARE, RENALE E DELLO SPORT”
XXIII ciclo - MED09

**Valutazione del circolo coronarico in pazienti
con Ipercolesterolemia Familiare
Eterozigotica mediante Tomografia
Computerizzata a 64 strati**

Dottoranda
Dott.ssa ADELE TAIBBI

Relatore e Coordinatore
Ch.mo Prof. MASSIMO MIDIRI

Co-relatore
Dott. TOMMASO VINCENZO BARTOLOTTA

Anno Accademico 2010/2011

INDICE

Introduzione _____	pag. 3
Materiali e metodi	
<i>Popolazione di studio</i> _____	pag. 9
<i>Tecnica d'esame</i> _____	pag. 10
<i>Analisi delle immagini</i> _____	pag. 11
<i>Follow-up</i> _____	pag. 13
<i>Analisi statistica</i> _____	pag. 14
Risultati _____	pag. 15
Discussione _____	pag. 17
Conclusioni _____	pag. 20
Bibliografia _____	pag. 21
Immagini _____	pag. 26
Tabelle _____	pag. 28

Introduzione

L'Ipercolesterolemia Familiare (IF) è una malattia ereditaria del metabolismo delle lipoproteine a trasmissione autosomica dominante, caratterizzata dal difetto di un singolo gene, quello del recettore per le lipoproteine a bassa densità (LDL) [1]. Ne consegue un progressivo incremento del livello di colesterolo LDL nel plasma. Tale aumento rappresenta un fattore di rischio elevato ed indipendente di malattia coronarica e si associa, seppur con un indice di correlazione meno marcato, ad un eccesso di morbilità e mortalità per patologie cerebrovascolari e di mortalità per tutte le cause [2,3].

L'IF può presentarsi in forma eterozigote (IFE), con un'incidenza di 1/500 individui nella popolazione generale o in forma omozigote, con un'incidenza pari a 1/1.000.000 [4]. Circa 10 milioni di persone in tutto il mondo sono stimate essere affette da ipercolesterolemia familiare, di cui solo il 10% correttamente diagnosticato [5]. I criteri clinici usualmente presi in considerazione nella diagnosi di IFE sono costituiti, soprattutto, da una storia di precoce aterosclerosi coronarica, dall'aumento della concentrazione di colesterolo totale e dalla presenza di xantomi tendinei [6].

Più in particolare due sono gli algoritmi diagnostici più impiegati per la diagnosi e qui di seguito illustrati:

1. Criterio AIFA (2 condizioni):

- a. $LDL > 200$ + uno solo dei seguenti criteri

- b. Anche 1 solo familiare 1° grado con LDL > 200 (o CT > 290)
- c. Presenza di xantomatosi tendinea nel paziente
- d. Anamnesi positiva nei familiari di I grado per cardiopatia ischemica precoce (prima dei 55 anni negli uomini, prima dei 60 nelle donne);
- e. Età prepubere

2. **Algoritmo MedPed** , per il quale è necessario disporre almeno del colesterolo LDL del paziente, e se possibile anche di quello dei familiari:

STORIA FAMILIARE		ESAME FISICO	
Malattie vascolari e coronariche premature nei parenti di 1° grado	1	Xantoma	6
Livelli di colesterolo-LDL > 95° percentile nei parenti di 1° grado	2	Arco corneale	2
Xantomi e/o arco corneale nei parenti di 1° grado	2	Colesterolo-LDL > 320 mg/dL	8
Figli di età < 18 anni con livelli di colesterolo > 95° percentile	2	Colesterolo-LDL 250-319 mg/dL	5
STORIA PERSONALE		Colesterolo-LDL 193-249 mg/dL	3
Malattie vascolari e coronariche premature	2	Colesterolo-LDL 155-192 Mg/Dl	1
Malattie cerebrali o vascolari periferiche premature	1	Diagnosi clinica di ipercolesterolemia familiare	>4

Superato il cut-off di 4 si pone la necessità di valutare accuratamente il paziente dal punto di vista cardiovascolare al fine di evidenziare sia le

alterazioni funzionali che la patologia aterosclerotica (in sede coronarica o periferica) allo stadio più precoce possibile e, se già presenti, scegliere i trattamenti più adeguati e programmare controlli nel tempo [7,8].

Recentemente, la scoperta di terapie farmacologiche efficaci ha posto grande enfasi sulla diagnosi precoce di IFE, soprattutto al fine di prevenire i fenomeni aterosclerotici, particolarmente infausti quando a localizzazione coronarica, a causa dell'aumentato rischio di eventi ischemici mortali suggerendo un atteggiamento terapeutico aggressivo e mirato ad una drastica riduzione dell'ipercolesterolemia [2,3,9,10].

La ricerca epidemiologica ha da tempo messo a disposizione del mondo clinico strumenti per la stima del rischio coronarico o cardiovascolare globale, basati su dati ottenuti dall'osservazione prolungata nel tempo di coorti di soggetti. Questi strumenti ("algoritmi di rischio") permettono di stimare, in base al valore di alcuni parametri in genere di agevole raccolta (essenzialmente sesso, età, valore della colesterolemia totale ed HDL, pressione arteriosa sistolica, fumo di sigaretta e presenza o assenza di diabete; in alcuni casi anche IMC e familiarità per malattia coronarica precoce) la probabilità di malattia coronarica o cardiovascolare nei dieci anni successivi. Tuttavia i soggetti portatori di alcune dislipidemie su base genetica (Ipercolesterolemia Familiare, Dislipidemia Familiare Combinata, Iperlipidemia di tipo III secondo Fredrickson), vanno classificati

automaticamente, senza utilizzare l'algoritmo di rischio, nel gruppo ad alto rischio.

Dal punto di vista diagnostico, il gold standard nell'identificazione della presenza, della sede e del grado della patologia coronarica, determinante per le scelte terapeutiche, è rappresentato dalla coronarografia convenzionale che consente la valutazione dell'anatomia vascolare coronarica, l'identificazione delle componenti stenotiche e delle loro caratteristiche.

Nonostante il cateterismo coronarico comporti una morbilità ed una mortalità assai ridotte, rispettivamente nell'ordine dell'1% e dello 0,1%, è alto l'interesse verso procedure diagnostiche alternative. Due sono infatti gli obiettivi: l'abbattimento dei costi economici e la non-invasività, conservando un'equivalente accuratezza diagnostica.

Per tali ragioni, negli ultimi anni, le tecniche non invasive di imaging cardiaco hanno subito una significativa spinta evolutiva, grazie ad uno sviluppo tecnologico sia delle apparecchiature hardware sia dei programmi software dedicati, migliorando notevolmente la qualità dell'imaging cardiaco con tempi di acquisizione minimi.

L'ultima generazione di Tomografi Computerizzati Multidetettore (MDCT) introdotta recentemente consente l'acquisizione contemporanea di 64 strati per rotazione, con incremento decisivo sia della risoluzione spaziale che di quella temporale [11].

Nella maggior parte degli articoli riportati in letteratura sono state prese in considerazione le stenosi emodinamicamente significative, vale a dire quelle lesioni di parete che comportano una riduzione $> 50\%$ del calibro coronarico (occludenti, se pari al 100%).

Oggi con l'utilizzo di scanner a 64 strati si iniziano a valutare anche stenosi $< 50\%$ [12].

Il miglioramento della risoluzione spaziale riguarda numerosi aspetti dell' "imaging" coronarico non invasivo:

- aumenta le capacità di visualizzazione dei rami coronarici distali di diametro minore [13];
- aumenta la capacità di quantificare il calcio in quanto riduce l'artefatto da «blooming»;
- permette di definire meglio la presenza e il grado di placche coronariche e di meglio quantificare le loro caratteristiche.

Il miglioramento della risoluzione temporale, invece:

- aumenta la capacità di bloccare le immagini nel ciclo cardiaco;
- permette di trovare finestre di ricostruzione ancora più performanti all'interno del ciclo cardiaco;
- aumenta l'abilità diagnostica del sistema quando deve essere valutata la funzione ventricolare sinistra;
- riduce il tempo di scansione;

— riduce gli artefatti da movimento.

Recentemente sono stati pubblicati i risultati dei primi studi TC sulle coronarie effettuati con apparecchiature TCMD 64 canali (AC-TCMD): sensibilità del 94% e specificità del 97% con valore predittivo negativo del 99% e ulteriore riduzione del numero dei segmenti non valutabili.

L'obiettivo del nostro studio è stato quello di analizzare la reale efficacia della TC multistrato a 64 strati con software dedicato nell'identificazione di stenosi emodinamicamente significative (cioè superiori al 50%) delle arterie coronarie in soggetti con IFE e, secondariamente, di valutare, in base ai dati ottenuti e considerato l'elevato valore predittivo negativo della metodica, la possibilità di attribuire alla coronaro-TC un ruolo specifico nell'algoritmo diagnostico di questa classe di pazienti, vale a dire come metodica (integrata ad esempio da un test da sforzo) capace di porre indicazioni più accurate per la successiva esecuzione di un esame invasivo come la coronarografia convenzionale.

Materiali e Metodi

Popolazione di studio

Durante un periodo compreso tra Dicembre 2008 e Ottobre 2011 19 pazienti consecutivi (13 uomini e 6 donne; età: 42-65 anni; media: 54,3 anni \pm 6,3 anni) sono stati inclusi in questo studio prospettico e sono stati sottoposti ad AC-TCMD sulla base dei seguenti criteri di inclusione: 1) età > 40 anni, 2) test da sforzo dubbio o positivo, 3) frequenza cardiaca < 70 bpm (spontanea ovvero indotta dalla somministrazione di β -bloccanti) e 4) capacità di apnea per un periodo compatibile col tempo di scansione [14] al fine di evitare artefatti da movimento.

Per ciascun paziente è stata, inoltre, valutata la presenza dei seguenti fattori di rischio cardiovascolare: ipertensione sistemica ($\geq 140/90$ mmHg o trattamento antipertensivo in atto); diabete mellito; abitudine al fumo e obesità (BMI ≥ 30 kg/m²). Sono, inoltre, stati considerati i valori sierici di LDL al momento della diagnosi ([LDL] > 130 mg/dl o assunzione di statine) e l'eventuale presenza di xantomi tendinei e/o corneali.

I criteri di esclusione sono stati: 1) rifiuto di fornire il consenso informato, 2) grave compromissione renale (FGM ≤ 30 ml/min), 3) allergia nota ai mezzi di contrasto iodati, 4) possibile gravidanza, 5) presenza di aritmie ipercinetiche, 6) grave compromissione della funzione respiratoria, 7) nota

malattia coronarica (pazienti con pregresso infarto miocardico acuto o pregresse procedure di rivascolarizzazione miocardica mediante stent o by-pass aorto-coronarici).

Tutti i pz sono stati messi a conoscenza del progetto di studio e hanno fornito il consenso all'esecuzione dell'esame TCMD.

Tecnica d'esame

Tutte le indagini sono state eseguite mediante TC a 64-strati (Brilliance 64, Philips Medical Systems, Cleveland, Ohio, USA). Le scansioni AC-TCMS sono state effettuate con i seguenti parametri: strati/collimazione 64/0,6 mm, tempo di rotazione 420 ms, effettiva risoluzione temporale (con algoritmo a 180°) 210 ms, 120 kV, 800–1040 mAs, avanzamento del tavolo 11,9 mm/s, spessore effettivo di strato 0,8 mm, incremento di ricostruzione 0,4 mm, FOV 140–240 mm. I pazienti con frequenza cardiaca >65 battiti per minuto (bpm) hanno ricevuto una dose di 20–40 mg di propranololo cloridrato per via orale (Inderal, AstraZeneca Reims, Reims, Cedex, Francia) un'ora prima della scansione per ridurre la frequenza cardiaca. Nella nota informativa preliminare di preparazione all'esame era stato consigliato un trattamento con 20–40 mg due volte al giorno sotto controllo medico nei tre giorni precedenti l'indagine per ridurre e regolarizzare la frequenza cardiaca nei pazienti con tachicardia. All'intera popolazione è stata, altresì, somministrata una dose di

2,5 mg di diazepam (Tranquirit, Aventis Pharma, Waterford, Irlanda) un'ora prima della scansione. Un bolo di 100–120 ml di mezzo di contrasto iodato non-ionico (iomeprol, Iomeron 400, Bracco, Milano, Italia), è stato iniettato con un flusso di 5 ml/s mediante iniettore automatico (Stellant, MedRAD, Pittsburgh, USA) collegato ad un'agocannula da 18 gauge, posizionata in una vena antecubitale destra. Allo scopo di ottimizzare l'enhancement intracoronarico, la sincronizzazione dell'inizio della scansione con il passaggio del bolo di mezzo di contrasto è stata eseguita mediante bolus tracking, con una region of interest (ROI) posizionata al livello dell'aorta ascendente. La scansione è partita automaticamente con un ritardo di 8 secondi dopo il raggiungimento all'interno della ROI di una soglia di 120 UH. I dati sono stati ricostruiti con tecnica retrospettiva in fase telediastolica (dal 65% all'80% dell'intervallo R-R) e telesistolica (40%–45%).

Analisi delle immagini

Gli esami TC sono stati valutati indipendentemente da due radiologi con almeno 5 anni di esperienza in TC coronarica, trasferendo i dati acquisiti su una workstation dedicata (Extended Brilliance TM Workspace, Version 3.0.1.3200, Philips Medical Systems, Cleveland, Ohio, USA). Tutti i dati sono stati sottoposti a post-processing [ricostruzioni multiplanari (MPR), MPR curve (cMPR), proiezioni di massima intensità (MIP) e volume

rendering (VR)] per identificare le placche aterosclerotiche eventualmente presenti.

In particolare, le proiezioni di massima intensità sono state utilizzate per identificare le lesioni coronariche e quelle multiplanari per classificare le stenosi come significative o non-significative.

I 16 segmenti sono stati classificati secondo lo schema modificato dell'American Heart Association (AHA) [15].

La malattia aterosclerotica è stata classificata come segue:

1. no aterosclerosi;
2. rimodellamento positivo;
3. placca non emodinamicamente significativa (riduzione del calibro del lume <50%);
4. placca emodinamicamente significativa (riduzione del calibro del lume >50%).

Le placche coronariche sono state definite come strutture >1 mm dentro o adiacenti al lume coronarico, che possono essere chiaramente distinte dal lume del vaso e dal circostante tessuto epicardico [16, 17].

Le placche sono state distinte in: a) non calcifiche (placche che hanno una densità inferiore rispetto al lume del vaso in condizioni di base), b) placche calcifiche (placche con alta densità [UH>120]) e c) placche miste (con parti calcifiche e non calcifiche). Le eventuali calcificazioni presenti – definite

come aree di iper-attenuazione sul margine del lume vascolare sono state classificate come: a) nodulari o b) estese.

I pazienti sono stati, pertanto, suddivisi come appartenenti ai seguenti gruppi sulla base dei risultati della AC-TCMD in: a) pazienti con coronarie normali, b) pazienti con malattia coronarica non ostruttiva (non emodinamicamente significativa), c) pazienti con malattia coronarica ostruttiva (emodinamicamente significativa).

Anche il grado di visualizzazione dei segmenti coronarici è stato oggetto di valutazione e distinto in: a) buono (assenza di artefatti o di severe calcificazioni), b) sufficiente (presenza di artefatti che però non inficiano la valutazione), o c) insufficiente (presenza di artefatti che rendono impossibile un'adeguata valutazione).

I casi dubbi sono stati risolti in consenso.

Follow-up

Il follow-up è stato effettuato mediante contatto telefonico con ulteriore verifica negli ambulatori di riferimento. Tutti i pazienti sono stati inclusi in un follow-up di durata variabile compatibilmente con la durata del progetto di ricerca con attenzione ai seguenti eventi cardiaci maggiori: morte cardiaca, infarto miocardico, ospedalizzazione ed eventuali interventi di rivascolarizzazione miocardica.

Analisi statistica

Sono state effettuate le analisi univariata e multivariata per identificare potenziali predittori di malattia tra le caratteristiche cliniche e TCMS dei pazienti attraverso il modello di Cox.

La variabilità interosservatore tra i radiologi preposti alla valutazione di ciascuna lesione prima e dopo somministrazione di mdc è stata calcolata utilizzando il k ponderato con pesi calcolati in modo lineare.

La valutazione statistica è stata eseguita con software dedicato (SPSS 12.0, SPSS, Chicago, Illinois).

Risultati

Le caratteristiche generali dei 19 pazienti inclusi nello studio sono riportate nella Tabella 1.

Nessuno dei 19 pazienti ha mai riferito una sintomatologia dolorosa di tipo anginoso in condizioni di riposo. La frequenza cardiaca media durante la scansione è stata pari a 65,3 bpm. Il grado di visualizzazione è risultato essere buono in 287/304 segmenti (94,4%) di diametro maggiore o uguale a 2 mm. Non è stato possibile esaminare i rimanenti 17 segmenti (5,6%) a causa di artefatti da movimento o per le esigue dimensioni dei vasi più distali e il grado di visualizzazione è stato considerato, infatti, insufficiente.

In 10/19 casi (52,6%) è stata identificata una stenosi mentre nei rimanenti nove pazienti (47,4%) non sono state identificate placche aterosclerotiche. Nel primo gruppo la stenosi era non emodinamicamente significativa in sette pazienti (36,8%) e significativa nei restanti tre (15,8%). Le placche non emodinamicamente significative sono state localizzate alla AC-TCMD in corrispondenza dell'arteria discendente anteriore in quattro su 10 casi (40%) e in corrispondenza dell'arteria circonflessa in due pazienti su 10 (20%) mentre una stenosi > 50% correlata, anch'essa, alla presenza di placche calcifiche è stata evidenziata in corrispondenza dell'a.discendente anteriore in un paziente (10%) ed in corrispondenza dell'a.circonflessa in un altro caso (10%). I suddetti otto pazienti (80%) con stenosi coronarica presentavano

malattia monovasale mentre nei rimanenti due (20%) la malattia era di tipo trivasale (Tabella 2). La stenosi è stata giudicata emodinamicamente significativa in uno di questi ultimi due pazienti ed era associata a placche fibrocalcifiche e fibrolipidiche mentre nell'altro la stenosi non era ostruttiva ed era associata a placche fibrocalcifiche (Fig. 1 e 2).

La concordanza tra gli osservatori è risultata essere molto buona ($k=0.89$).

I risultati dell'analisi univariata e multivariata delle caratteristiche cliniche e TCMS dei pazienti sono riportati nella Tabella 3. La presenza di ipertensione, l'abitudine al fumo ed i livelli di LDL nel plasma sono stati identificati come i fattori di rischio correlati in modo statisticamente significativo con il riscontro di CAD in questa particolare classe di pazienti.

I pazienti sono stati sottoposti ad un periodo di follow-up variabile tra 5 e 34 mesi (media: 18,1 mesi \pm 18,1 [DS]) ma solo in un pz con malattia trivasale si è verificato un infarto del miocardio.

Discussione

La AC-TCMS fornisce risultati eccellenti nella valutazione della malattia aterosclerotica coronarica (MAC) con elevata sensibilità e notevole valore predittivo negativo [18, 19]. Offre la possibilità di studiare in modo non invasivo l'albero coronarico permettendo, potenzialmente, di selezionare i pazienti con IFE da destinare ad indagini più invasive (coronarografia convenzionale) al fine di prevenire eventi ischemici maggiori.

Consente di studiare sia il lume vascolare che la parete arteriosa, dando la possibilità sia di individuare e caratterizzare le placche aterosclerotiche sia di evidenziare quei fenomeni di rimodellamento positivo che la coronarografia convenzionale non è in grado di far apprezzare [12, 20,21]. Pazienti sintomatici valutati per sospetta MAC con AC-TCMS negativa hanno un eccellente outcome prognostico (0% di eventi). La presenza di malattia aterosclerotica coronarica ostruttiva assume invece un significativo valore predittivo riguardo eventi cardiaci nel follow-up [22] .

Lo scopo del nostro lavoro non è stato quello di approfondire l'analisi dell'accuratezza diagnostica della AC-TCMD, bensì, sulla base dei presupposti sopracitati, di valutare in una classe di pazienti considerati ad alto rischio per malattia cardiovascolare l'incidenza di malattia coronarica e di correlare, se possibile, il riscontro di stenosi, significative e non, con i più frequenti fattori di rischio associati.

In poco più della metà della nostra popolazione è stata evidenziata la presenza di una stenosi. Più frequentemente la stenosi è dovuta alla presenza di placche fibrocalcifiche con interessamento prevalentemente monovasale (80%).

L'analisi univariata e multivariata ha evidenziato una più alta correlazione tra il riscontro di placche nei pazienti affetti da IFE con ipertensione, abitudine al fumo ed elevati livelli di LDL al momento della diagnosi.

Solo in un paziente, tuttavia, nel corso del follow-up si è verificato un infarto e questo, nonostante il riscontro di MAC sia avvenuto in poco più del 50% della nostra casistica, pone dei dubbi sull'inserimento dell'AC-TCMD tra gli esami di "routine" cui sottoporre i pazienti con IFE nonostante vengano considerati ad alto rischio. Il riscontro di un evento avverso in un solo caso potrebbe forse essere correlato al fatto che il range di follow-up è molto variabile e che se per alcuni pazienti quest'ultimo fosse stato più lungo se ne sarebbero registrati altri e questo sarebbe più in accordo con l'elevata incidenza di eventi cardiovascolari maggiori riportati in letteratura in questa tipologia di pazienti.

Il nostro studio presenta alcune limitazioni: la diagnosi non è stata confermata dall'esame coronarografico convenzionale. In secondo luogo la casistica è limitata ma questo è giustificato dalla rarità della IFE per cui nasce l'esigenza di trial multicentrici nazionali ed internazionali che possano confermare i dati ottenuti in questo studio. Infine, il periodo di follow-up ha un range di

variabilità molto ampio compreso tra 5 mesi e 34 mesi ma questo aspetto è vincolato unicamente alla durata del progetto di ricerca.

Conclusioni

In conclusione, i nostri risultati mostrano come in più della metà dei pazienti con IFE inclusi nel nostro studio l'AC-TCMD abbia evidenziato la presenza di MAC ma nella rimanente non trascurabile percentuale ciò non si è verificato. Inoltre, solo in un paziente con MAC nel corso del follow-up si è verificato un evento cardiovascolare maggiore. Pertanto, anche in base alla popolazione ristretta studiata, non si pone in atto l'indicazione ad includere l'AC-TCMD nei programmi di screening dei pazienti affetti da IFE anche in relazione alla non trascurabile dose di radiazioni ionizzanti impiegata.

Bibliografia

1. Wiegman A, Rodenburg J, de Jongh S, et al (2003) Family history and cardiovascular risk in familial hypercholesterolemia: data in more than 1000 children. *Circulation* 25;107:1473-1478
2. Hutter CM, Austin MA, Humphries SE (2004) Familial hypercholesterolemia, peripheral arterial disease, and stroke: a HuGE minireview. *Am J Epidemiol* 160:430-435
3. Neil HA, Huxley RR, Hawkins MM, et al (2003) Comparison of the risk of fatal coronary heart disease in treated xanthomatous and non-xanthomatous heterozygous familial hypercholesterolaemia: a prospective registry study. *Atherosclerosis* 170:73-78
4. Bude RO, Adler RS, Bassett DR, et al (1993) Heterozygous Familial Hypercholesterolemia: Detection of Xanthomas in the Achilles Tendon with US. *Radiology* 188:567-571
5. Civeira F, International Panel on Management of Familial Hypercholesterolemia (2004) Guidelines for the diagnosis and management of heterozygous familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 173:55-68
6. Descamps OS, Leysen X, Van Leuven F, et al (2001) The use of Achilles tendon ultrasonography for the diagnosis of familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 157:514-518

7. Koivisto PV, Koivisto UM, Miettinen TA et al. (1992) Diagnosis of heterozygous familial hypercholesterolaemia. DNA analysis complements clinical examination and analysis of serum lipid levels. *Arterioscler Thromb*; 12:584-92
8. Williams RR, Hunt SC, Schumacher MC et al (1993). Diagnosing heterozygous familial hypercholesterolaemia using new practical criteria validated by molecular genetics. *Am J Cardiol*; 72:171-176
9. Scientific Steering Committee on behalf of the Simon Broome Register Group (1999) Mortality in treated heterozygous familial hypercholesterolaemia: implications for clinical management. *Atherosclerosis* 142:105-112
10. Civeira F, Castillo S, Alonso R, et al (2005) Tendon xanthomas in familial hypercholesterolemia are associated with cardiovascular risk independently of the low-density lipoprotein receptor gene mutation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 25:1960-1965
11. Cademartiri F, Runza G, Belgrano M, et al (2005) Introduzione all'imaging coronarico con tecnologia TC a 64 strati- *Radiol Med* 110: 16-41
12. Leber AW, Knez A, von Ziegler F, et al (2005) Quantification of obstructive and nonobstructive coronary lesions by 64-slice computed tomography: a comparative study with quantitative coronary angiography and intravascular ultrasound. *J Am Coll Cardiol*;46:155-157

13. Ropers D, Baum U, Pohle K, et al (2003). Detection of coronary artery stenoses with thin slice MDCT and MPR. *Circulation* 107: 664-666
14. Tognini G, Arisi A, Ferrozzi F, et al (2004) Stato attuale delle applicazioni diagnostiche della TC multistrato a 16 canali in ambito cardiologico. *Radiol Med* 108: 470-486
15. Austen WG, Edwards JE, Frye R et al. (1975) A reporting system on patients evaluated for coronary artery disease. Report of the Ad Hoc Committee for grading of Coronary Artery Disease, Council on Cardiovascular Surgery, American Heart Association. *Circulation*;51:5–40
16. Achenbach S, Moselewski F, Ropers D et al (2004) Detection of calcified and noncalcified coronary atherosclerotic plaque by contrast-enhanced, submillimeter multidetector spiral computed tomography: a segmentbased comparison with intravascular ultrasound. *Circulation* 109:14–17
17. Schroeder S, Kuettner A, Leitritz M et al (2004) Reliability of differentiating human coronary plaque morphology using contrast-enhanced multislice spiral computed tomography: a comparison with histology. *J Comput Assist Tomogr* 28:449–454
18. Pugliese F, Mollet NR, Runza G et al (2006) Diagnostic accuracy of non-invasive 64-slice CT coronary angiography in patients with stable angina pectoris. *Eur Radiol* 16:575–582

19. Raff GL, Gallagher MJ, O'Neill WW, Goldstein JA (2005) Diagnostic accuracy of noninvasive coronary angiography using 64-slice spiral computed tomography. *J Am Coll Cardiol* 46:552–557
20. Hoffmann U, Moselewski F, Nieman K et al (2006). Noninvasive assesment of plaque morphology and composition in culprit and stable lesion in acute coronary syndrome and stable lesions in stable angina by multidetector computed tomography. *J Am Coll Cardiol*; 47:1655–1662
21. Cademartiri F, Romano M, Seitun S, Maffei E, Palumbo A et al (2008) Prevalence and characteristics of coronary artery disease in a population with suspected ischaemic heart disease using CT coronary angiography: correlations with cardiovascular risk factors and clinical presentation. *Radiol med*; 113:363–372
22. Aldrovandi A, Maffei E, Palumbo A et al (2009) Prognostic value of computed tomography coronary angiography in patients with suspected coronary artery disease: a 24-month follow-up study. *Eur Radiol* 19:1653–1660

Fig.1. Malattia fibrocalcifica con stenosi <50% in pz con malattia trivasale

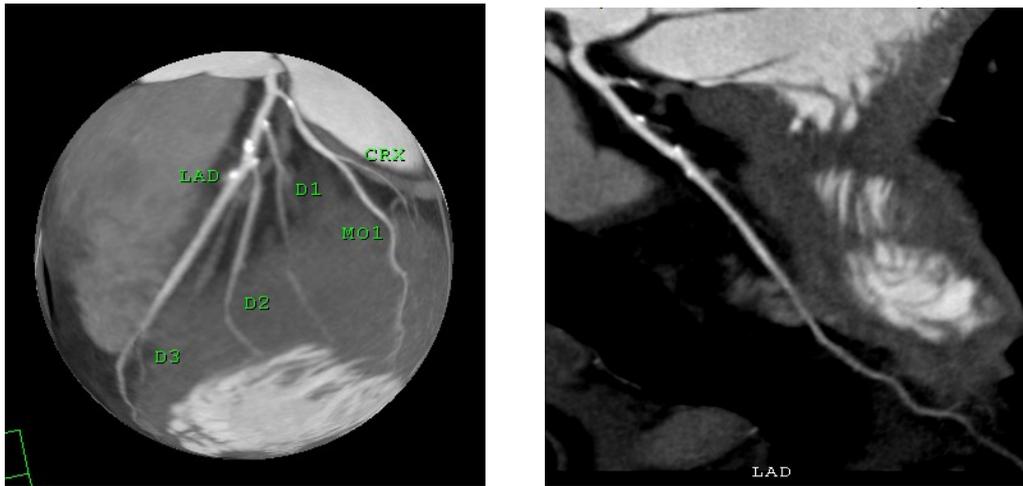


Fig.2. Malattia trivasale fibrocalcifica-fibrolipidica con stenosi >50%

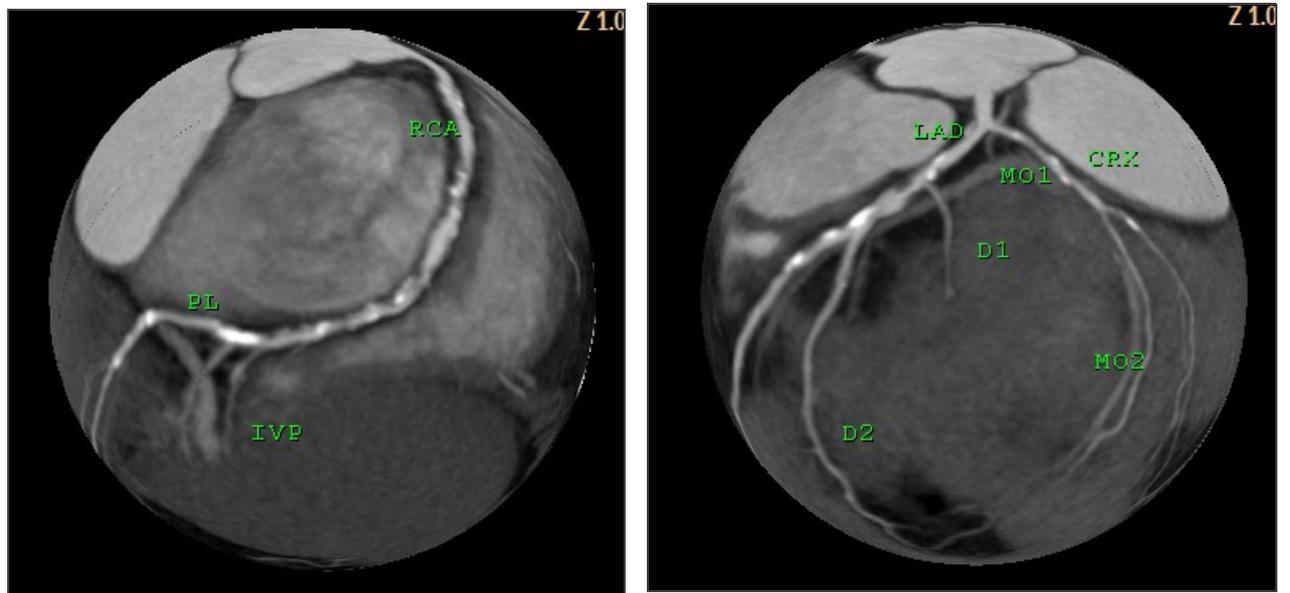


Tabella 1 Caratteristiche generali dei 19 pazienti con IFE

Paziente	Sesso	Età	Ipertensione	Diabete	Fumo	Obesità	LDL(mg/dl) alla diagnosi di IFE	Xantom i tendinei e/o corneali	Follow- up (mesi)
1	M	55	Si	No	No	No	255	Si	34
2 [§]	M	61	Si	No	No	No	270	Si	33
3	M	48	No	No	No	No	220	Si	31
4	F	56	No	Si	Si	No	246	Si	31
5*	M	63	Si	No	Si	No	312	Si	29
6	M	60	Si	No	No	No	232	Si	25
7	M	47	No	Si	Si	No	258	Si	23
8 [§]	M	65	Si	Si	Si	No	248	Si	20
9	M	57	No	No	No	No	262	Si	20
10 [§]	F	54	Si	No	No	No	235	Si	17
11	F	48	No	Si	Si	No	224	Si	16
12*	M	61	Si	No	Si	No	342	Si	15
13	M	55	Si	No	No	No	240	Si	12
14 [§]	M	56	Si	Si	Si	No	300	Si	8
15*	M	47	No	Si	Si	No	280	Si	7
16	F	48	No	No	No	No	223	Si	7
17 [§]	F	53	Si	No	Si	No	240	Si	6
18 [§]	M	42	Si	No	Si	No	332	Si	5
19 [§]	F	55	Si	No	No	No	234	Si	5

*Pz con stenosi emodinamicamente significativa § Pz con stenosi non emodinamicamente significativa

Tabella 2 Caratteristiche generali dei 10 pazienti con malattia coronarica evidenziata alla AC-TCMD

Paziente	Sesso	Età	Ipertensione	Diabete	Fumo	Obesità	LDL(mg/dl) alla diagnosi di IFE	Xantomi tendinei e/o corneali	Sede della stenosi	Tipologia di placca
2 [§]	M	61	si	no	No	No	270	si	monovasale	fibrocalcifica
5*	M	63	si	no	Si	No	312	si	monovasale	fibrolipidica
8 [§]	M	65	si	si	si	No	248	si	monovasale	fibrocalcifica
10 [§]	F	54	si	no	no	No	235	si	monovasale	fibrocalcifica
12*	M	61	si	no	si	No	342	si	trivasale	fibrocalcifica/ fibrolipidica
14 [§]	M	56	si	si	si	No	300	si	monovasale	fibrocalcifica
15*	M	47	no	si	si	No	280	si	monovasale	fibrocalcifica
17 [§]	F	53	si	no	si	No	240	si	monovasale	fibrocalcifica
18 [§]	M	42	si	no	si	no	332	si	trivasale	fibrocalcifica
19 [§]	F	55	si	no	no	no	234	si	monovasale	fibrocalcifica

*Pz con stenosi emodinamicamente significativa [§] Pz con stenosi non emodinamicamente significativa

Tabella 3 Analisi univariata e multivariata secondo il modello di Cox

	Analisi univariata (95% IC)	P	Analisi multivariata (95% IC)	P
Età	1.0067 (0.9695–1.0453)	0.7309	0.9274 (0.8627–0.9971)	0.04249
Sesso	0.9667 (0.4327–2.1598)	0.9345	1.7432 (0.669–4,5422)	0.2578
Ipertensione	1.0043 (1.0034–1.0051)	<0.0001	1.0023 (1.0012–1.0033)	<0.0001
Diabete	2.0679 (0.9024–4.7383)	0.08752	0.5337 (0.1681–1.6944)	0.2892
Fumo	1.0056 (1.0032–1.0066)	<0.0001	1.0048 (1.0044–1.0052)	<0.0001
Obesità	0.5493 (0.2458–1.2276)	0.1463	0.7257 (0.2901–1.8151)	0.4952
LDL(mg/dl) alla diagnosi di IFE	1.0021 (1.0001–1.0044)	<0.0001	1.0027(1.0018–1.0031)	<0.0001