

# UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

Corso di Laurea Magistrale in Medicina e Chirurgia

Dipartimento di Scienze Cardio-Toraco-Vascolari e Sanità Pubblica

Direttore: Chiar.mo Prof. Federico Rea

Clinica Cardiologica

Direttore: Chiar.mo Prof. Sabino Iliceto

TESI DI LAUREA

## **Prolasso valvolare mitralico aritmico e fibrosi miocardica: studio di quantificazione mediante risonanza magnetica cardiaca**

Relatore: Prof.ssa Martina Perazzolo Marra

Correlatore: Dott.ssa Annagrazia Cecere

Laureando: Marco Putti

Anno Accademico 2021/2022



# SOMMARIO

<b>1. RIASSUNTO .....</b>	<b>1</b>
<b>2. ABSTRACT.....</b>	<b>3</b>
<b>3. INTRODUZIONE.....</b>	<b>6</b>
3.1. IL PROLASSO VALVOLARE MITRALICO .....	6
3.1.1. <i>Prolasso valvolare mitralico classico</i> .....	6
3.1.1.1. Definizione ed epidemiologia.....	6
3.1.1.2. Anatomia della valvola mitrale.....	7
3.1.1.3. La patologia del prolasso valvolare mitralico.....	9
3.1.1.4. Eziologia del prolasso valvolare mitralico .....	10
3.1.1.5. Fisiopatologia del prolasso valvolare mitralico.....	11
3.1.1.6. Quadro clinico del prolasso valvolare mitralico.....	12
3.1.1.7. Diagnostica strumentale del prolasso valvolare mitralico.....	12
3.1.1.8. Evoluzione del prolasso valvolare mitralico .....	13
3.1.1.9. Trattamento del paziente con prolasso valvolare mitralico .....	15
3.1.2. <i>Prolasso valvolare mitralico aritmico</i> .....	16
3.1.2.1. Introduzione ed epidemiologia .....	16
3.1.2.2. Aritmogenesi nel prolasso valvolare mitralico aritmico.....	18
3.1.2.3. Stratificazione del rischio di aritmogenicità maligna .....	20
3.2. RISONANZA MAGNETICA CARDIACA E PROLASSO VALVOLARE MITRALICO.....	23
3.2.1. <i>La risonanza magnetica nelle principali cardiomiopatie</i> .....	24
3.2.1.1. Risonanza magnetica nella cardiopatia ischemica.....	25
3.2.1.2. Risonanza magnetica nella cardiomiopatia dilatativa .....	28
3.2.1.3. Risonanza magnetica nella cardiomiopatia ipertrofica.....	31
3.2.1.4. Risonanza magnetica nella cardiomiopatia aritmogena .....	34
3.2.1.5. Risonanza magnetica nell'amiloidosi cardiaca.....	36
3.2.2. <i>Risonanza magnetica nel prolasso valvolare mitralico</i> .....	37
3.3. LA FIBROSI IN RISONANZA MAGNETICA CARDIACA .....	46
3.3.1. <i>Dati di correlazione istologica</i> .....	48
3.3.2. <i>Metodiche di quantificazione della fibrosi miocardica in RM cardiaca</i> .....	53
<b>4. SCOPO DELLO STUDIO.....</b>	<b>55</b>
<b>5. MATERIALI E METODI.....</b>	<b>56</b>
5.1. POPOLAZIONE DELLO STUDIO .....	56
5.2. IMAGING CON RISONANZA MAGNETICA CARDIACA .....	57
5.3. RACCOLTA DEI DATI .....	59
5.4. ANALISI STATISTICA .....	62

<b>6. RISULTATI</b> .....	<b>63</b>
6.1. CARATTERISTICHE DELLA POPOLAZIONE.....	63
6.1.1. <i>Caratteristiche demografiche e cliniche</i> .....	63
6.1.2. <i>Reperti elettrocardiografici</i> .....	66
6.1.3. <i>Reperti di risonanza magnetica cardiaca</i> .....	66
6.2. METODICHE DI QUANTIFICAZIONE DI LGE IN RMC .....	74
6.2.1. <i>Quantificazione di LGE in RMC</i> .....	74
6.2.2. <i>Confronto tra le metodiche di quantificazione di LGE</i> .....	76
6.2.3. <i>Variabilità intra-osservatore ed inter-osservatore nella quantificazione di LGE</i> .....	79
6.3. ANALISI DEI DATI DI FOLLOW-UP DEI PAZIENTI .....	81
6.3.1. <i>Confronto tra caratteristiche della storia clinica secondo l'endpoint del follow-up</i> .....	84
6.3.2. <i>Confronto tra caratteristiche elettrocardiografiche secondo l'endpoint composito del follow-up</i> .....	84
6.3.3. <i>Confronto dei dati di analisi morfologica e tissutale ottenuti mediante RMC secondo l'endpoint composito del follow-up</i> .....	85
6.3.4. <i>Confronto delle metodiche di RMC per la quantificazione di LGE secondo l'endpoint del follow-up</i> .....	86
6.4. PRESENTAZIONE DI CASI CLINICI RILEVANTI .....	87
<b>7. DISCUSSIONE</b> .....	<b>99</b>
7.1. IMPATTO DELLE CARATTERISTICHE CLINICHE, ELETTROCARDIOGRAFICHE E DI RMC RISCONTRATE NELLA POPOLAZIONE STUDIATA .....	100
7.2. CONFRONTO TRA LE METODICHE DI QUANTIFICAZIONE DI LGE IN RMC .....	103
7.3. VALIDAZIONE CLINICA DELLE METODICHE DI QUANTIFICAZIONE DI LGE IN RMC .....	108
7.4. LIMITAZIONI DELLO STUDIO.....	110
<b>8. CONCLUSIONI</b> .....	<b>113</b>
<b>9. BIBLIOGRAFIA</b> .....	<b>114</b>





# **LISTA DELLE ABBREVIAZIONI**

**AM:** anello della valvola mitrale

**AV:** aritmia ventricolare

**BBDX:** blocco di branca destra

**BBSX:** blocco di branca sinistra

**CMD:** cardiomiopatia dilatativa

**CMI:** cardiomiopatia ipertrofica

**CPV:** contrazione prematura ventricolare

**DAM:** disgiunzione dell'anello mitralico

**ECG:** elettrocardiogramma

**ETE:** ecocardiografia transesofagea

**ETT:** ecocardiografia transtoracica

**FA:** fibrillazione atriale

**FV:** fibrillazione ventricolare

**ICD:** defibrillatore cardiaco impiantabile

**IQR:** intervallo interquartile

**IR:** inversion recovery

**LAM:** lembo anteriore mitralico

**LGE:** late gadolinium enhancement

**LPM:** lembo posteriore mitralico

**LV:** ventricolo sinistro

**LV EF:** frazione d'eiezione del ventricolo sinistro

**LV ESD:** diametro ventricolare sinistro telesistolico

**LV EDVi:** volume ventricolare sinistro telediastolico indicizzato

**LV ESVi:** volume ventricolare sinistro telesistolico indicizzato

**MCI:** morte cardiaca improvvisa

**MINOCA:** infarto miocardico senza ostruzione coronarica significativa

**PM:** muscolo papillare

**PVM:** prolasso valvolare mitralico

**PVMa:** prolasso valvolare mitralico aritmico

**RMC:** risonanza magnetica cardiaca

**RMC con MdC:** risonanza magnetica cardiaca con mezzo di contrasto

**ROI:** regione d'interesse

**RV:** ventricolo destro

**RV EDVi:** volume ventricolare destro telediastolico indicizzato

**RV ESVi:** volume ventricolare destro telesistolico indicizzato

**SD:** deviazione standard

**SSFP:** steady state free precession

**TPSV:** tachicardia parossistica sopraventricolare

**TV:** tachicardia ventricolare

**TVNS:** tachicardia ventricolare non sostenuta

**TVS:** tachicardia ventricolare sostenuta



## 1. RIASSUNTO

**INTRODUZIONE.** Il prolasso valvolare mitralico (PVM), con una prevalenza pari al 2-3% a livello mondiale, è la prima causa di insufficienza mitralica nei Paesi Industrializzati. Da sempre considerata a prognosi benigna, recenti evidenze hanno dimostrato che la presenza di fibrosi a livello di ventricolo sinistro aumenta il rischio di aritmie ventricolari (AV) e morte cardiaca improvvisa (MCI) in pazienti con PVM. Ruolo importante ha la risonanza magnetica cardiaca (RMC) che, grazie al mdc al gadolinio, permette di quantificare la presenza di fibrosi miocardica in vivo come late gadolinium enhancement (LGE). La cicatrice fibrosa appare iperintensa nelle sequenze per l'analisi di LGE e può essere identificata con metodiche semiautomatizzate che rilevino e quantifichino la presenza di LGE. Nessuno studio su pazienti con PVM aritmico ha ancora confrontato le metodiche di quantificazione di LGE in RMC al fine di stabilire la tecnica migliore da utilizzare.

**SCOPO DELLO STUDIO.** Lo scopo del nostro studio è stato quantificare la fibrosi presente in una popolazione di pazienti con prolasso valvolare mitralico aritmico mediante utilizzo di RMC. In secondo luogo, negli stessi pazienti si sono confrontate le differenti metodiche semiautomatizzate di quantificazione di LGE al fine di identificare quella più riproducibile. Infine, si è valutato il follow-up di tali pazienti in relazione alla quantificazione della fibrosi alla RMC.

**MATERIALI E METODI.** Lo studio ha incluso 66 pazienti consecutivi indirizzati alla Clinica Cardiologica di Padova dal gennaio 2012 al gennaio 2020 con diagnosi ecocardiografica di PVM isolato e riscontro di AVs. I pazienti sono stati sottoposti a RMC con Mdc per l'identificazione e quantificazione di LGE (sia in grammi sia in percentuale rispetto alla massa miocardica totale) mediante le metodiche di visual assessment, full width at half maximum (FWHM) e con soglie di intensità di segnale pari a 2, 3 e 5 SDs al di sopra del segnale medio del miocardio sano, per le

quali è poi stata eseguita un'analisi sulla variabilità intra- ed inter-osservatore. I pazienti sono poi stati sottoposti a follow-up in cui si sono andati a ricercare eventi clinicamente rilevanti correlabili a PVM (sincope, MCI o MCI abortita, shock di ICD ed intervento cardiocirurgico di riparazione della valvola mitrale).

**RISULTATI.** La popolazione di 66 pazienti ha presentato età media di 44 anni, con una maggiore prevalenza di pazienti di sesso femminile (71%). I sintomi sono stati rilevati nel 61% ed i più frequenti sono stati cardiopalmo (53%) e sincope (11%). Arresto cardiocircolatorio è avvenuto nel 3% e nel 39% l'anamnesi patologica era positiva per aritmie ventricolari. All'ECG eseguito nella valutazione clinica il riscontro più frequente è stato la presenza di onde T invertite (12%), soprattutto alle derivazioni inferiori. Alla RMC con MdC, LGE è stato rilevato in 41 pazienti (62%). La massa totale di LGE misurata ha riportato valori diversi dipendentemente dalla metodica usata, con il maggior quantitativo riscontrato con il metodo a 2 SDs [mediana del 9% di massa ventricolare (IQR=6,8%-10,9%)] ed il minore con il metodo a 5 SD [mediana del 2,1 % di massa ventricolare (IQR=1,6%-3,1%)]. Nessuna differenza statisticamente significativa è stata riscontrata tra i valori di LGE rilevati dal visual assessment ed il metodo a 5 SDs ( $p=0,543$ ), le altre tecniche sono risultate discordi in maniera statisticamente rilevante. Il metodo a 5 SDs ha poi ottenuto il migliore accordo intra- ed inter-osservatore. Al follow-up i principali eventi riscontrati sono stati una sincope, una morte cardiaca improvvisa abortita, uno shock dell'ICD al fine di defibrillare una FV e necessità di valvuloplastica mitralica in un paziente. All'analisi dei dati di RMC alla luce del follow-up si è dimostrato che nessuna delle metodiche abbia prodotto dei falsi negativi nella ricerca e quantificazione di LGE.

**CONCLUSIONI.** La quantificazione di LGE con il metodo che utilizza una soglia di 5 SDs al di sopra del segnale del miocardio sano risulta essere la tecnica che produce dati statisticamente in accordo con quelli del visual assessment, caratterizzata dalla maggiore riproducibilità e non gravata, sotto il punto di vista clinico, da falsi negativi che possano mettere a rischio la vita del paziente.

## 2. ABSTRACT

**BACKGROUND.** PVM, with a prevalence of 2-3% in the general population, is the first cause of MR in the Industrialized Countries. Historically MVP was considered to have a benign prognosis, but it has been recently demonstrated that MVP patients with LV fibrosis presented a greater risk of ventricular arrhythmias (VA) and sudden cardiac death (SCD). CMR played an important role in the detection of LV fibrosis. CMR allowed also to quantify LV fibrosis as presence of late gadolinium enhancement (LGE). The fibrotic scar appears bright in sequences for LGE analysis, and it can be easily distinguished as SI above normal myocardium by CMR semi-automated methods. Although LV fibrosis demonstrated to be associated with adverse arrhythmic events, the quantification of LGE in arrhythmic MVP patients has not been yet evaluated in order to determine the best method to be used in this clinical context.

**AIMS OF THE STUDY.** The present study aimed to quantify LV fibrosis in a population of arrhythmic MVP patients with normal systolic function and absent/trivial MR using CMR. The secondary aim was to compare different semi-quantitative methods of LGE quantification in arrhythmic MVP patients to identify the most reproducible one. The last aim was to obtain a clinical validation for the different methods of LGE quantification through the analysis of the follow-up of these patients with arrhythmic MVP.

**METHODS.** The study included 66 consecutive arrhythmic MVP patients referred to Cardiology Clinic in Padua from January 2012 to January 2020 with echocardiographic diagnosis of MVP and who underwent CMR for the identification and quantification of LGE (myocardial mass in grams and percentage of total LV myocardial mass). The presence of LV LGE was firstly visually identified and, consequently, assessed with semi-automated methods using a 2-SD, 3-SD and 5-SD above the mean SI for the normal myocardium, and with FWHM

(full width at half maximum). Intra-observer and inter-observer analysis were performed. All patients underwent a clinical follow-up in which we looked for clinical events which can be correlated to MVP (syncope, SCD, aborted SCD, ICD shock and MV repair)

**RESULTS.** A total of 66 patients represented our study group. Mean age was 44 years and 71% were female. Clinical symptoms were found in 40 patients (61%), the most frequent being palpitations (53%) and dyspnea (11%). Cardiac arrest occurred in 2 patients (3%) and 26 patients (39%) had an history of ventricular arrhythmias. On the ECG the most frequent finding was inverted T waves (12%), mostly in inferior leads. On CE-CMR LGE was present in 41 (62%) patients. The mean value LGE mass varied depending on the quantification method used. The greatest amount of LGE was measured with the 2-SD method [median: 9% (IQR=6,8%-10,9%)] and the lowest with the 5-SD method [median: 2,1% (IQR=1,6%-3,1%)]. There was no difference in mass of LGE (expressed as “% of LV mass) assessed with the 5-SD threshold when compared to visual assessment ( $p=0,543$ ) while all other thresholding techniques provided significant differences when compared to visual assessment. Intra-observer and inter-observer agreement were very good with various methods and 5-SD provided the best agreement between semi-automated methods. During the follow-up relevant clinical events were one case of syncope, one aborted cardiac arrest, one case of ICD shock and one surgical procedure of MV repair. No relevant cases of false negative results emerged when we compared clinical data of the patients with the LGE mass values quantified in them by CE-CMR.

**CONCLUSIONS.** LGE quantification with the use of a threshold of 5-SD above the mean SI of the remote myocardium provided no significant difference compared to visual assessment and a very good intra-observer and inter-observer agreement in patients with MVP, also this method has not been burdened by false negative results that may pose a risk to patient’s life. Other thresholding techniques yielded a significant difference in LGE quantification when compared to visual assessment.





## 3. INTRODUZIONE

### 3.1. IL PROLASSO VALVOLARE MITRALICO

#### 3.1.1. Prolasso valvolare mitralico classico

##### *3.1.1.1. Definizione ed epidemiologia*

Il prolasso della valvola mitrale (PVM) è una patologia degenerativa della valvola mitrale definita come la presenza di protrusione (prolasso) dei lembi valvolari mitralici in atrio sinistro durante la sistole, con o senza rigurgito di sangue.

Per definire la presenza di prolasso della valvola mitrale patologico è necessario il riscontro ecocardiografico di prolasso in sistole di un singolo o di entrambi i lembi in atrio sinistro per una distanza  $> 2\text{mm}$ , con o senza aumento del materiale valvolare da degenerazione mixomatosa (ispessimento valvolare  $> 5\text{ mm}$ ) (1).

Il lembo posteriore della mitrale è quello più frequentemente coinvolto, tuttavia un interessamento di entrambi i lembi è possibile in circa il 75% dei casi.

La patologia è molto comune, avendo una prevalenza nella popolazione generale di circa il 2-3% e rappresentando la più comune causa di insufficienza mitralica primaria nei paesi industrializzati; inoltre, da un punto di vista epidemiologico la patologia interessa maggiormente la popolazione femminile, con un rapporto donna/uomo pari circa a 2. (2)

Il prolasso della mitrale in una ridotta percentuale di casi può andare incontro a complicanze anche gravi quali aritmie e morte improvvisa cardiaca, ictus, endocarditi o insufficienza mitralica e successivo sviluppo di insufficienza cardiaca, essendo tuttavia la patologia molto diffusa a livello mondiale, va a costituire un'importante fonte di morbidità e mortalità.

### 3.1.1.2. Anatomia della valvola mitrale

La valvola mitrale, in quanto valvola atrioventricolare, appare dotata di un complesso apparato valvolare tridimensionale il quale include svariati elementi:

- anello mitralico (AM): anello fibroso appartenente allo scheletro fibroso del cuore, ha forma ovale ed a sella e funge da sito di inserzione dei due lembi valvolari;
- lembi valvolari: la valvola ha due lembi, uno anteriore o aortico (LAM) ed uno posteriore (LPM). Ciascun lembo possiede una superficie assiale, rivolta verso l'atrio ed una superficie ventricolare. Il lembo posteriore ha una base d'impianto maggiore, pari a circa i 2/3 dell'anello ed un'altezza minore, con forma a semiluna ed è diviso da due fessure a livello del margine libero che lo dividono in 3 segmenti o scallops P1, P2, P3); il lembo anteriore si inserisce sul terzo rimanente, in posizione contigua alla cuspidè non coronarica della valvola aortica ed ha un'altezza maggiore, assumendo forma semicircolare; non presenta fessure evidenti, ma viene comunque convenzionalmente suddiviso in 3 scallops (A1, A2, A3) corrispondenti a quelli di LP. I lembi non si affrontano a livello del margine libero, bensì lungo una linea situata a livello della faccia assiale dei lembi definita linea di chiusura o di coaptazione, mentre si definisce area di apposizione la regione di sovrapposizione dei lembi. Una minima protrusione dei lembi in atrio durante la sistole è normalmente presente e definita billowing. Dal punto di vista istologico si distinguono tre strati nella valvola: l'atrialis (dal lato atriale, foglietto denso e ricco di fibre elastiche), la spongiosa (lo strato centrale, ricco di glicosamminoglicani e collagene all'interno di un network di elastina, funziona da cuscinetto) e la fibrosa (dal lato ventricolare, ricca di fibre collagene al fine di resistere alle forze tensive);
- corde tendinee: sottili tendini costituiti da tessuto fibroso denso che originano dall'apice dei muscoli papillari e si inseriscono sul margine libero e sulla faccia ventricolare dei lembi. Possono essere di tre tipi a seconda

della loro inserzione: marginali (o primarie), intermedie (o secondarie) o basali (o terziarie);

- muscoli papillari (PM): trabecole muscolari di primo ordine che hanno base d'impianto a livello della parete ventricolare e si proiettano all'interno della cavità ventricolare. Dal loro margine libero originano le corde tendinee. Si riconoscono due muscoli papillari: uno anterolaterale e l'altro posteromediale che, insieme alle corde tendinee, costituiscono l'apparato tensore della valvola, strettamente connesso alla funzione ventricolare. (3,4)

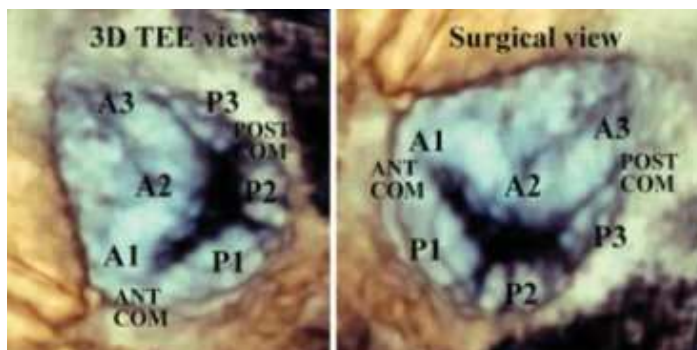


Figura 1 - Valvola mitrale visualizzata mediante immagini real-time 3D di ecocardiografia transesofagea (ETE). L'immagine a sinistra mostra la visualizzazione classica della valvola in ETE, l'immagine a destra mostra la visualizzazione dal punto di vista chirurgico. A1, A2, A3: scallops del lembo anteriore; P1, P2, P3: scallops del lembo posteriore; ANT COMM: commissura anterolaterale; POST COMM: commissura posteromediale. (4)

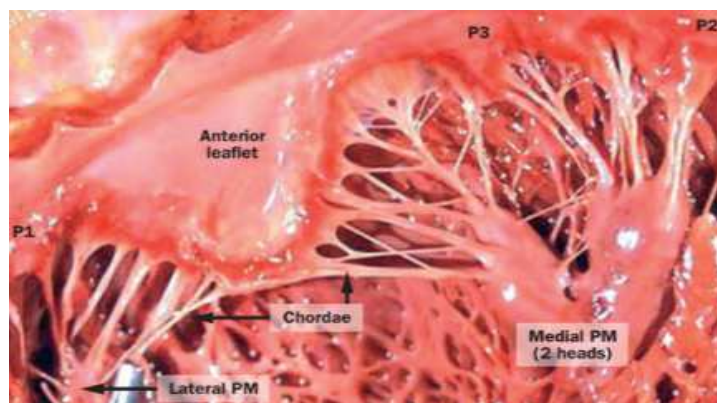


Figura 2 - Struttura della valvola mitrale. La valvola mitrale presenta due lembi: il lembo anteriore (anterior leaflet), prospiciente la valvola aortica ed il lembo posteriore composto dei tre scallops P1, P2 e P3. A livello dei margini dei lembi prendono inserzione le corde tendinee (chordae) le quali connettono i lembi ai muscoli papillari (Medial PM e Lateral PM) ad origine dalla parete del ventricolo sinistro. (3)

### *3.1.1.3. La patologia del prolasso valvolare mitralico*

Il reperto auscultatorio di “click mid-sistolico” fu descritto per la prima volta nel 1887 da Cuffer e Barbillon, inizialmente attribuito ad adesioni pleuropericardiche e per questo descritto come un reperto innocente extracardiaco (5).

Il click mid-sistolico ha iniziato ad avere una corretta spiegazione patogenetica a partire dagli anni '60 nel lavoro di Barlow et al. (6) in cui, grazie all'uso di ventricolografia, veniva associata la presenza di insufficienza mitralica al riscontro, in alcuni pazienti di una sindrome caratterizzata da reperti auscultatori quali click mid-sistolico e soffio telesistolico. L'ipotesi iniziale che il meccanismo fisiopatologico sottostante fosse da imputare ad una malattia reumatica venne corretta da Criley et al. (7), i quali rivelarono come che il rigurgito mitralico fosse in realtà dovuto ad un eccessivo spostamento del lembo posteriore in atrio sinistro in sistole, chiamando tale anomalia “prolasso della valvola mitrale”. Successive indagini sia in corso di esplorazione chirurgica, sia come analisi istopatologica di pezzi autoptici confermarono le tipiche caratteristiche macroscopiche di una valvola in grado di dare prolasso mitralico, quali abnorme aumento del materiale valvolare, ispessimento dei lembi, allungamento con fusione o calcificazione delle corde tendinee ed aumento del diametro dell'anello mitralico, generalmente sostenuti da un processo patologico di degenerazione mixomatosa a carico della valvola. D'altro canto, a fianco a lavori che confermavano l'associazione tra reperti auscultatori tipici e riscontro di valvola mitrale colpita da degenerazione mixomatosa, altri studi, quale ad esempio quello di Carpentier et al.(8), suggerivano la possibilità che potessero esistere un'altra forma di prolasso della mitrale senza presenza di tessuto valvolare ridondante e principalmente dovute a rottura di corde tendinee, denominata deficienza fibroelastica (FED).

L'avanzamento delle conoscenze ha permesso di comprendere che il prolasso della valvola mitrale corrisponde ad un ampio spettro di condizioni patologiche degenerative che va dalla deficienza fibroelastica alla ben distinta malattia di Barlow (9), a causa delle quali la valvola si ritrova a protrudere nell'atrio sinistro,

con o senza perdita della continenza e con possibile sviluppo di complicanze associate che verranno trattate in seguito.

Il prolasso mitralico per anomalia è esemplificato dalla malattia di Barlow, condizione patologica riscontrata in genere in pazienti giovani (< 60 anni) e di sesso femminile. Il coinvolgimento della valvola è in genere diffuso, con un prolasso che coinvolge segmenti multipli a livello di entrambi i lembi. Si ha infiltrazione mixoide che va a scompaginare l'architettura a tre strati della valvola: le fibre collagene e di elastina sono frammentate e lo strato spongioso si espande a causa di un eccessivo accumulo di proteoglicani, caratteristico della degenerazione mixomatosa, ed infila lo strato della fibrosa. A causa dell'infiltrazione mixomatosa si ha un abnorme aumento di materiale valvolare (la valvola colpita è sovrabbondante e non più correttamente contenuta all'interno del diametro dell'anello mitralico) ed ispessimento dei lembi, al quale può contribuire anche la deposizione di tessuto fibroso a livello del lato atriale, dovuto principalmente a stress meccanico. Le corde possono essere assottigliate o, più spesso, ispessite, fuse o addirittura calcificate; è più frequente, inoltre, l'allungamento piuttosto che la rottura delle corde. L'anello può andare incontro a severa dilatazione con o senza calcificazione; possono essere inoltre presenti disgiunzione anulare mitralica (DAM) e curling sistolico due entità che verranno approfondite in seguito, parlando del prolasso mitralico aritmico.

#### *3.1.1.4. Eziologia del prolasso valvolare mitralico*

Nonostante la maggioranza dei casi di PVM sia sporadico, una base familiare per questa patologia è da tempo riconosciuta (10): pazienti con PVM hanno un rischio di generare prole con la stessa patologia di 4-5 volte superiore rispetto al resto della popolazione sana.

La principale modalità di trasmissione genetica del PVM è autosomica dominante ed è associata a tre loci genetici riconosciuti: MMPV1 sul cromosoma 16 (11), MMPV2 (mutazione del gene DCHS1) sul cromosoma 11 (12) e MMPV3 sul

cromosoma 13 (13). Altre forme di prolasso sono state associate a mutazioni X-linked del gene FLNA (1,14).

Il prolasso mitralico può associarsi a malattie del connettivo quali la sindrome di Marfan (in cui il prolasso è riscontrabile in circa il 20-40% dei casi in associazione ad aumentato diametro della radice aortica) e la sindrome di Loeys-Dietz (nel 10-20%), evidenziando la possibilità che difetti in proteine del connettivo possano essere coinvolti nell'eziopatogenesi (2).

Si può evidenziare, inoltre, l'associazione tra PVM e cardiomiopatie, soprattutto la forma ipertrofica (1).

### *3.1.1.5. Fisiopatologia del prolasso valvolare mitralico*

Il prolasso inizia quando il volume ventricolare diminuisce in sistole, non potendo più contenere la valvola sovrabbondante. La mitrale prolassa, quindi, in atrio sinistro ed i lembi possono perdere coaptazione, dando luogo ad insufficienza. Allo stesso tempo le corde tendinee ed i muscoli papillari vengono stirati dalla valvola che si gonfia "a paracadute" in atrio e la tensione si propaga ad i papillari ed alla loro zona d'impianto (soprattutto a livello di parete infero-laterale), questo meccanismo può causare aumento di lavoro di tali strutture, con ischemia e sintomi simil-anginosi ed a lungo termine portare allo sviluppo di fibrosi, potenzialmente causa di aritmie.

Tempistica del prolasso e di eventuale insufficienza mitralica dipendono dal volume ventricolare: un aumento del volume telediastolico (ad esempio per via di aumentato ritorno venoso) ritarda il prolasso ed il rigurgito e viceversa.

Il prolasso della mitrale può sussistere senza che esso causi particolari conseguenze dal punto di vista emodinamico; in una ridotta percentuale di pazienti l'incontinenza della valvola può essere rilevante e la storia clinica della patologia diventa quella di un'insufficienza mitralica con lenta evoluzione verso l'insufficienza cardiaca.

Raramente possono poi essere presenti anche altre complicanze quali aritmie ventricolari, rottura di corda tendinea (con conseguente insufficienza valvolare

acuta), sviluppo di endocarditi ed eventuali embolizzazioni micotiche o di emboli da trombi sviluppatasi su una valvola dalla geometria alterata e per questo passibile di microlesioni.

#### *3.1.1.6. Quadro clinico del prolasso valvolare mitralico*

Molti pazienti risultano essere asintomatici per tutta la loro vita. Il sintomo per il quale si è trovata un'associazione significativa con PVM sono le palpitazioni, potenziale spia di aritmie quali tachicardia parossistica sopra-ventricolare (TPSV) e tachiaritmie ventricolari (quest'ultime più rare).

La sindrome da prolasso mitralico consiste nel riscontro di sintomi quali dolore toracico, dispnea, sincope ed ansietà (fino a crisi di panico) in associazione a reperti auscultatori ed ecocardiografici indicativi di prolasso della mitrale.

All'obiettività clinica è tipico il riscontro di habitus astenico, con anomalie scheletriche (pectus excavatum, scoliosi e ridotto diametro anteroposteriore del torace), ridotto peso corporeo e ridotta pressione arteriosa con possibile sintomatologia vertiginosa e sincope posturale.

All'auscultazione il primo tono è mantenuto e spesso forte, in fase sistolica si presenta un click eiettivo più frequentemente in mesosistole accompagnato poi da un soffio telesistolico che dura fino alla fine della sistole e che può irradiarsi verso l'apice cardiaco sia anteriormente che posteriormente a seconda dell'interessamento del lembo rispettivamente posteriore o anteriore. Il timing di click e soffio dipende, come già detto, dal volume telediastolico del ventricolo sinistro.

#### *3.1.1.7. Diagnostica strumentale del prolasso valvolare mitralico*

L'elettrocardiogramma non presenta reperti specifici.

L'ecocardiografia transtoracica (ETT) risulta essere la principale modalità diagnostica. Il PVM è definito ecocardiograficamente in asse lungo parasternale o in 4 camere apicale come prolasso in sistole di un singolo od entrambi i lembi di



almeno 2 mm oltre il piano definito dall'anello valvolare, associato o meno ad ispessimento dei lembi valvolari: se si riscontra un ispessimento  $> 5$  mm si parla di prollasso classico, se l'ispessimento non supera tale cutoff si parla di prollasso non classico.

Altri reperti fondamentali da individuare sono la dislocazione atriale del punto di coaptazione dei lembi, l'inarcamento sistolico al di sopra del piano valvolare di uno o entrambi i lembi o la presenza di disgiunzione annulare mitralica (mitral annulus disjunction, DAM) e di curling sistolico, due entità che risultano essere spesso associate a sviluppo di eventi aritmici e di cui si discuterà nel prossimo paragrafo. L'utilizzo dell'ecocardiografia transesofagea (ETE) con metodica 3D o della risonanza magnetica cardiaca (RMC) permette una più accurata definizione della localizzazione del prollasso a livello dei singoli scallops oltre che eventuale quantificazione di fibrosi miocardica mediante accumulo tardivo (LGE) del mezzo di contrasto al gadolinio in risonanza.

#### *3.1.1.8. Evoluzione del prollasso valvolare mitralico*

La progressione e gli outcomes del PVM sono molto variabili. Generalmente il decorso della patologia è benigno, senza sintomi o complicazioni rilevanti.

Anche nel paziente asintomatico, tuttavia, è necessario ricercare eventuali fattori di rischio identificati da Avierinos et al. (15), in quanto associati a maggiore morbilità e mortalità cardiologica legata a sviluppo di complicanze (seppur rare) quali insufficienza mitralica rilevante, endocardite infettiva, ictus cardioembolici ed aritmie con possibile morte improvvisa.

Tali fattori sono stati distinti in:

- primari (predittori indipendenti di mortalità cardiaca):
  - insufficienza mitralica moderata-severa a riposo;
  - frazione di eiezione del ventricolo sinistro (LVEF)  $< 50\%$ ;
- secondari (predittori indipendenti di morbilità cardiaca):
  - diametro dell'atrio sinistro  $> 4$  cm;
  - fibrillazione atriale;

- età > 50 anni;
- insufficienza mitralica lieve;
- presenza di *flail* (termine usato in relazione alle forme di insufficienza mitralica più severe, in cui uno o più segmenti del lembo protrudono nell'atrio sinistro a causa di rottura di un papillare o di una corda tendinea, con perdita completa dell'attacco di tale segmento che si ritrova libero di fluttuare in atrio in sistole).

Nel sopra citato studio di Avierinos et al. soggetti con almeno un fattore di rischio primario hanno visto un'incidenza di mortalità cardiovascolare a 10 anni del 34% ed un'incidenza di complicanze di PVM a 10 anni del 78%, indipendentemente dalla presenza di fattori di rischio secondari.

Le principali complicanze del PVM possono essere:

- A. aritmie ventricolari e morte improvvisa: saranno oggetto del prossimo paragrafo;
- B. insufficienza mitralica: un'insufficienza mitralica da PVM risulta essere un'insufficienza primitiva (la non continenza della valvola dipende da un'anomalia della valvola stessa, in tal caso dovuta a degenerazione mixomatosa, e non da alterazioni del ventricolo, come nel caso di forme ischemiche) e di tipo II secondo la classificazione di Carpentier (caratterizzata da movimento eccessivo di uno o due lembi che si posizionano al di sopra del piano valvolare);
- C. eventi cerebrovascolari: l'associazione con PVM è controversa.

In uno studio più recente (16) si è riscontrato un rischio due volte superiore per accidenti cerebrovascolari in pazienti con PVM rispetto ad una popolazione dello stesso sesso ed età ma senza patologia valvolare, ma in ogni caso il rischio di sviluppo dell'accidente in un periodo di sorveglianza di 10 anni era bassa (7%) e strettamente collegata ad altri fattori come età e presenza di fibrillazione atriale, i quali sono fattori di rischio per malattie cerebrovascolari ischemiche indipendenti dalla presenza di PVM;

D. endocardite: più studi hanno riscontrato un rischio aumentato di endocardite in pazienti con PVM (17,18), in particolare in presenza di soffio sistolico precordiale, rigurgito moderato o severo e di flail di uno o più lembi. Verosimilmente la geometria valvolare alterata espone la mitrale ad un più facile sviluppo di microlesioni con successiva deposizione di microtrombi piastrinici, facilitando l'inizio di un processo endocarditico. L'utilizzo di profilassi antibiotica in pazienti con PVM è soggetto a controversie e non regolamentata a livello internazionale.

#### *3.1.1.9. Trattamento del paziente con prolasso valvolare mitralico*

Il trattamento chirurgico (riparazione della valvola o sostituzione protesica della valvola stessa) va concepito in pazienti con patologia sintomatica, frazione d'eiezione del ventricolo sinistro  $> 30\%$  o se  $< 30\%$ , associata a refrattarietà alla terapia medica (classe I secondo European Society of Cardiology, ESC) oppure in pazienti asintomatici, ma in presenza di LVEF  $< 60\%$ , diametro telesistolico (LVESD)  $> 4-4,5$  cm, presenza di FA (classe I per i precedenti) o di ipertensione polmonare intesa come pressione sistolica in arteria polmonare (SPAP)  $> 50$  mmHg (classe IIa).

In assenza di markers di rischio avverso non è indicata la chirurgia, è opportuno però andare sempre a trattare eventuali altri sintomi presenti mediante terapia medica: palpitazioni con aritmie all'ECG con antiaritmici (Beta-bloccanti, in primis), utili anche per episodi anginosi. Per eventuali episodi cardioembolici in assenza di FA è indicato il trattamento con aspirina (ASA). In assenza di altri sintomi al di fuori di eventuale ansietà è indicato un semplice follow-up clinico ed ecocardiografico ogni 2-3 anni. (19)

### **3.1.2. Prolasso valvolare mitralico aritmico**

#### *3.1.2.1. Introduzione ed epidemiologia*

Sin dall'originale descrizione della patologia del prolasso valvolare mitralico da parte di Barlow negli anni '60 è stata riconosciuta più volte la presenza di varianti di PVM associate ad eventi aritmici ventricolari e morte cardiaca improvvisa.

In uno studio del 1968 su 90 pazienti con segni auscultatori tipici di PVM e successiva diagnosi di PVM, Barlow et. al (20) riscontrarono anomalie elettrocardiografiche suggestive di ischemia o pregresso infarto in sede posterolaterale in 14 soggetti, in 5 di questi 14 era stato possibile riscontrare contrazioni ventricolari premature (CPVs) le quali possono alternativamente essere chiamate battiti ectopici ventricolari (BEV) ed in un paziente, la cui autopsia postuma ha dimostrato la presenza di PVM con lembo posteriore molto voluminoso è avvenuta morte cardiaca improvvisa. I dati raccolti erano in linea con quelli di un precedente studio di Hancock e Cohn (21) nel definire la PVM come una patologia in cui aritmie ventricolari (AVs) e morte cardiaca improvvisa (MCI) potessero avvenire ed in cui ulteriori studi fossero necessari prima di banalizzarne la prognosi riferendola come "benigna" in qualsiasi caso.

Da parte di Gulotta et al. nel 1974 (22) è stato prodotto uno studio su 26 pazienti con reperti auscultatori tipici e prolasso dei lembi mitralici, in quanto avevano manifestato dolore toracico e preoccupanti aritmie. Effettivamente in 20 dei suddetti pazienti i riscontri ECG erano anomali (bradicardia sinusale, blocchi atrioventricolari di primo, secondo o terzo tipo, aritmie atriali quali FA e contrazioni premature, aritmie ventricolari con CPVs polimorfe ed anomalie del segmento ST ed onda T soprattutto alle derivazioni inferiori) ed in un paziente con pregresse contrazioni atriali premature (APC) e CPVs si era verificata MCI, spingendo per la prima volta a pensare che il prolasso si potesse associare ad una possibile cardiomiopatia con coinvolgimento del ventricolo sinistro che si estendesse oltre alla semplice valvola mitrale.

DeMaria et al. nel 1976 (23) hanno studiato mediante ECG a riposo, ECG sotto sforzo ed Holter 24h una popolazione di 31 pazienti con PVM, confrontandola con 40 controlli normali: i pazienti con PVM avevano un'incidenza superiore di anomalie del tratto ST ed inversione dell'onda T nelle derivazioni inferiori, oltre che di CPVs, aritmie sopraventricolari e bradiaritmie.

Altrettanto, Campbell et al. (24) confermavano i riscontri di anomalie al tratto ST ed onda T invertita i quali potevano anticipare temporalmente eventi quali CPVs accoppiate o multiformi, tachicardie ventricolari (in tre pazienti) o fibrillazioni ventricolari (in un paziente). Ulteriori studi di follow-up in coorti pazienti con PVM vennero eseguiti negli anni '80 e '90, i quali sostenevano l'ipotesi di associazione tra PVM ed eventi aritmici nell'ambito di una cardiomiopatia non ancora identificata (25–27).

Nishimura et al. nel 1985 (28) produssero i risultati di un follow-up durato in media 6 anni a carico di 237 pazienti con PVM ecocardiograficamente diagnosticato, riscontrando MCI in 6 di questi. Risultati analoghi vennero confermati dai dati del follow-up pubblicato da Doren et al. nel 1988 (29), in cui su 300 pazienti seguiti, in 56 di essi si riscontrò tachicardia ventricolare, in 2 fibrillazione ventricolare e 3 pazienti furono colpiti da MCI. I dati dei due studi sopra citati indicano un'incidenza annuale di MCI pari a 0,2-0,4% la quale viene tuttora ritenuta un'ottima stima dell'incidenza di eventi cardiaci fatali in pazienti con PVM.

Una relazione di tipo causa-effetto è identificabile in pazienti in cui la patologia sia causa di insufficienza mitralica severa a cui consegua un'importante disfunzione ventricolare (30,31) la quale può esitare in una progressiva dilatazione della camera ventricolare sfiancata, a livello della quale si possono facilmente generare substrati aritmogenici. Tuttavia, aritmie ventricolari potenzialmente fatali possono riscontrarsi anche in pazienti in cui l'insufficienza mitralica in corso di PVM sia lieve o completamente assente come evidenziato da Vohra et al. (32), di nuovo riprendendo il sospetto, già avanzato nel corso degli anni '70 ed '80, di un interessamento ventricolare derivante dalla patologia valvolare ed in grado di causare la genesi di un substrato pro-aritmogeno.

Recentemente alcuni studi (33,34) hanno rivolto l'attenzione al prolasso mitralico aritmico ed alla sua correlazione con le aritmie ventricolari (AV) e ad un potenziale aumentato rischio di morte improvvisa cardiaca (MCI), producendo nuovo interesse attorno al concetto di prolasso valvolare mitralico aritmico (PVMA).

Il prolasso valvolare mitralico ha un andamento benigno nella maggior parte dei pazienti in cui viene identificato. Come già detto, l'incidenza stimata di eventi quali MCI si attesta attorno allo 0,2-0,4% all'anno. Va però tenuto in considerazione che il PVM è una condizione con una prevalenza abbastanza elevata nella popolazione mondiale (2-3%), comportando il fatto che il numero di pazienti colpiti da eventi aritmici potenzialmente correlabili alla patologia valvolare sia alto.

### *3.1.2.2. Aritmogenesi nel prolasso valvolare mitralico aritmico*

Le conoscenze sull'aritmogenesi ventricolare prevedono che per il verificarsi di un evento aritmico sia presente una triade di fattori che interagiscano tra loro. Prima di tutto un substrato anatomico che causi un'alterazione della normale conduzione dell'impulso elettrico (presenza di cicatrice fibrotica, ipertrofia della parete ventricolare, disfunzione dei canali ionici che generano il potenziale d'azione cardiaco o una scorretta gestione degli ioni calcio). Serve poi un meccanismo aritmogenico, ovvero l'interazione patologica tra la corrente elettrica che si sta propagando ed il substrato, che poi degenera nell'aritmia. I principali sono il rientro localizzato, l'automatismo anomalo e l'attività triggerata. Infine, serve un trigger aritmico, ovvero l'evento che slantizza il potenziale aritmogenico del substrato in questione; ciò può avvenire a causa di un'alterazione elettrolitica, di un aumento della concentrazione o della sensibilità alle catecolamine, per via di uno stiramento meccanico ad una porzione di muscolatura o per uno squilibrio emodinamico con ischemia transiente associata.

La storia delle progressive scoperte che hanno portato a sviluppare un'ipotesi pressoché solida in merito all'aritmogenesi nel PVM vede un ruolo fondamentale svolto dalla risonanza magnetica cardiaca e dalla correlazione istopatologica dei dati ottenuti da quest'ultima con studi autoptici di pazienti con PVM e che siano

stati colpiti da MCI, motivo per cui verrà trattata in maniera più estesa nel successivo capitolo dedicato alla risonanza magnetica più nel dettaglio.

La **sindrome del prolasso valvolare mitralico aritmico** si caratterizza, dal punto di vista elettrocardiografico, per la presenza di CPVs di morfologia complessa e ad insorgenza da uno o entrambi i PMs, dal tratto di efflusso del ventricolo sinistro o dal tessuto fascicolare. In alcuni pazienti tali CPVs possono degenerare in tachiaritmie ventricolari (TV o FV) anche potenzialmente fatali.

Nel prolasso valvolare mitralico aritmico quanto si riscontra è la presenza di fibrosi, soprattutto a carico di muscoli papillari e parete basale inferolaterale, verosimilmente causata dall'azione di trazione meccanica ad opera dei lembi prolassanti, la quale può agire come substrato aritmogenico, aumentando la vulnerabilità di tali pazienti allo sviluppo e poi mantenimento di tachiaritmie ventricolari sostenute (TV, FV) causate da meccanismi quali attività triggerata o rientro. Il trigger per lo sviluppo di simili aritmie deriva probabilmente da CPVs ad origine dal tessuto di conduzione in vicinanza delle zone in cui si riscontra fibrosi: la trazione meccanica subita da muscoli papillari e parete inferobasale si ripercuote anche sulle fibre del Purkinje, in cui causa attivazione di recettori sensibili allo stiramento meccanico, inducendo post-depolarizzazioni ed anomala automaticità. Si segnala infine il potenziale ruolo giocato da un aumentato tono catecolaminergico, il quale è noto possa caratterizzare pazienti con PVM, che può modulare i canali ionici del cardiomiocita ed il carico di ioni  $\text{Ca}^{2+}$  nel reticolo sarcoplasmatico, inducendo post-depolarizzazioni ritardate che contribuiscono all'insorgenza di AVs. In *Figura 3* è presentato uno schema riassuntivo dei fattori che entrano in gioco nell'aritmogenesi del prolasso valvolare mitralico aritmico (35)

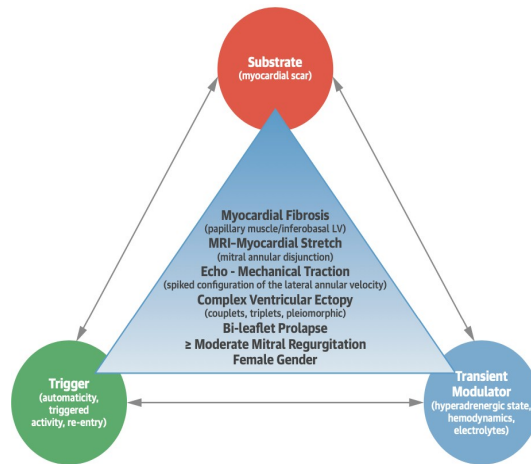


Figura 3 - Interazioni e fattori di rischio per morte cardiaca improvvisa correlata a prolasso valvolare mitralico. Il triangolo interno include variabili cliniche e markers che sono stati associati ad aumentato rischio di sviluppare aritmie e morte improvvisa in pazienti con PVM. I cerchi esterni rappresentano l'interazione reciproca tra i fattori che potrebbero contribuire a morte improvvisa in pazienti con PVM: substrati (fibrosi miocardica), trigger (ectopia ventricolare) e modulatori transienti. LV: ventricolo sinistro; MRI: magnetic resonance imaging. (35)

### 3.1.2.3. Stratificazione del rischio di aritmogenicità maligna

Nell'ambito del prolasso valvolare mitralico aritmico, la sfida principale è costituita dall'identificazione precoce, all'interno di un'ampia popolazione di pazienti con diagnosi ecocardiografica di PVM, degli individui asintomatici che possano essere ad effettivo rischio elevato di sviluppo di aritmie ventricolari e MCI, il tutto per ridurre ulteriormente morbilità e mortalità del PVM, ma anche per contenere i costi a carico del Sistema Sanitario, inviando ad approfondimento diagnostico solo i pazienti in cui sia effettivamente necessario farlo, ed infine anche per evitare di creare apprensione nella larghissima percentuale di pazienti in cui il PVM avrà solo ed esclusivamente decorso benigno.

Il classico profilo clinico del paziente potenzialmente a rischio di PVMA è quello di un paziente generalmente giovane e di sesso femminile, con una malattia valvolare che spesso colpisce entrambi i lembi, con click mid-sistolico all'auscultazione.

All'ECG deve indurre all'approfondimento diagnostico il riscontro di anomalie della ripolarizzazione (inversione onde T) nelle derivazioni inferiori e VAs



complesse a morfologia da blocco di branca destra (BBDX) o polimorfe e senza insufficienza mitralica significativa.

L'ecocardiogramma transtoracico (ETT) rappresenta un esame di prima linea in pazienti con sospetto PVM al fine di produrre una diagnosi.

Nello specifico del prolasso mitralico aritmico, il riscontro di una patologia con interessamento a carico di entrambi i foglietti, i quali risultino estremamente ridondanti ed ispessiti (forma classica), deve far suonare un campanello d'allarme e spingere ad un ulteriore approfondimento.

Ulteriori reperti da ricercare e quantificare sono la DAM (calcolato come distanza tra l'apice della parete libera ventricolare e la giunzione tra parete dell'atrio sinistro e l'anello mitralico) e l'associato curling sistolico. Per nessuno dei due esiste un cutoff di riferimento, ma il loro riscontro impone sicuramente un approfondimento diagnostico.

Recentemente alcuni studi hanno aggiunto nuovi reperti ecocardiografici il cui riscontro sembra associarsi maggiormente con forme aritmiche di prolasso mitralico.

Il primo è stato denominato Pickelhaube sign (36), ovvero il riscontro al Doppler tissutale nell'anello mitralico (soprattutto nelle porzioni posteriori e laterali) di uno spike di velocità  $> 16$  cm/s, tipico di pazienti con degenerazione mixomatosa a carico di entrambi i lembi, probabilmente causato dallo straripamento dei muscoli papillari e del miocardio postero-basale adiacente ad opera del lembo prolassato.

L'utilizzo dell'ecocardiografia speckle-tracking è utile in quanto anomalie riscontrate con tale metodica anticipano eventuali peggioramenti della funzione cardiaca. In particolare, una riduzione marcata del global longitudinal strain (GLS) ed un' aumentata dispersione meccanica (intesa come numero di deviazioni standard dell'unità di tempo necessarie per arrivare al picco di GLS in tutti i segmenti del ventricolo sinistro) correlano con aumentata fibrosi miocardica e rischio aritmico (37).

La risonanza magnetica cardiaca permette di indagare in maniera ottimale la struttura e la funzione cardiaca, quantificando con precisione il prolasso dei lembi, il DAM ed il curling nelle sequenze SSFP (steady-state free precession) cine.

Mediante l'utilizzo del mezzo di contrasto al gadolinio rappresenta un importante strumento diagnostico, in quanto in grado di identificare un substrato pro-aritmico in termini di presenza di accumulo di gadolinio.

In *Figura 4* viene presentato un riassunto dei principali reperti clinici e strumentali indicativi di aumentato rischio di sviluppo di aritmie maligne tratto dal lavoro di Muthukumar et al. (38)

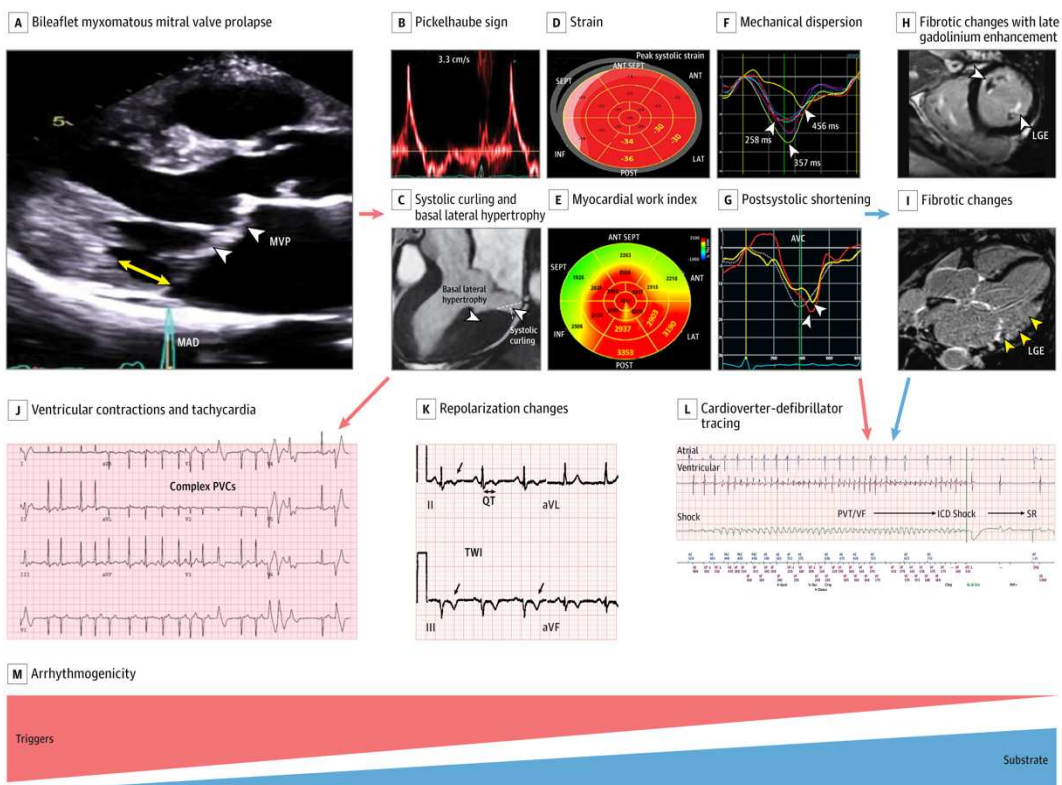


Figura 4 - Progressione dell'aritmogenicità e ruolo di trigger e substrati nel prolasso valvolare mitralico aritmico. (A) PVM (punte di freccia) e DAM (freccia gialla) associato ad ipermobilità dell'anello mitralico e stratonamento dei muscoli papillari e del miocardio ventricolare sinistro. L'ipermobilità dell'anello (trigger) determina cambiamenti a carico del ventricolo sinistro quali aumento della velocità dell'anello al Doppler tissutale (B), curling sistolico ed ipertrofia (C), valori di strain aumentati a livello posterolaterale e diminuiti a livello del settore basale (D), aumentato valore di indice di lavoro miocardico a livello posterolaterale (E), dispersione meccanica (SD di unità di tempo al picco) (F) ed accorciamento post-sistolico nelle regioni laterali basale e mediale (teste di freccia ad indicare il picco di strain) (G). La fibrosi (substrato) che si sviluppa a seguito della ripetuta trazione viene visualizzata come accumulo tardivo di gadolinio (LGE) alla risonanza magnetica cardiaca (H ed I). Contrazioni ventricolari premature complesse (CPVs) (J), alterazioni della ripolarizzazione con inversione dell'onda T (K) e registrazione a partire da defibrillatore cardiaco impiantabile (ICD) (L). (38)

## 3.2. RISONANZA MAGNETICA CARDIACA E PROLASSO VALVOLARE MITRALICO

La risonanza magnetica cardiaca (RMC) ha vissuto un rapido e progressivo sviluppo negli scorsi tre decenni. La sua storia è iniziata verso la fine degli anni '70 come mezzo per studiare, in cuori di ratto, il metabolismo miocardico di composti di fosfato ad alta energia mediante  $^{31}\text{P}$ . Negli anni '80 la sua importanza in quanto metodica di imaging è andata via via aumentando, con la possibilità di garantire uno studio dettagliato della morfologia e della funzione cardiaca ed una caratterizzazione precisa del tessuto miocardico utilizzando i protoni (nuclei degli atomi di idrogeno) come particelle da mettere in risonanza ed andando poi a sfruttarne le specifiche proprietà relative ai tempi di rilassamento longitudinale (T1) e trasversale (T2).

Successivamente, con lo sviluppo di mezzi di contrasto paramagnetici (gadolinio) è stato possibile impiegare la RMC nello studio della perfusione del miocardio e della vascolatura (coronarie, aorta e vasi periferici) nei primi anni '90 e tra la fine dello stesso decennio ed i primi anni 2000 anche nella ricerca di aree con presenza di cicatrici fibrose. Gli sviluppi tecnologici più recenti hanno portato all'introduzione del T1 mapping per la quantificazione di fibrosi extracellulare diffusa e per lo studio di danno precoce nelle patologie a carico del muscolo cardiaco, del T2 mapping, per esaminare la presenza di infiammazione/edema (riscontrabile nelle cardiomiopatie infiammatorie acute), di siderosi o di emorragia e dello strain imaging, tecnica che garantisce informazioni dirette sul grado di deformazione miocardica e può essere utile nella identificazione precoce della disfunzione cardiaca, prima che questa produca un effetto in termini di riduzione della frazione di eiezione.

La RMC è una metodica di imaging preziosa, in grado da sola di garantire un esame cardiaco comprensivo, valutando contemporaneamente la funzione ventricolare, la morfologia, l'albero vascolare, la perfusione, la vitalità ed il metabolismo cardiaco,

il tutto senza necessità di utilizzo di radiazioni ionizzanti e garantendo elevata risoluzione spaziale in tutte e tre le dimensioni (2).

### **3.2.1. La risonanza magnetica nelle principali cardiomiopatie**

Le cardiomiopatie sono un eterogeneo gruppo di malattie del miocardio associate a disfunzioni elettrica e/o meccanica che abitualmente (ma non necessariamente) mostrano un'ipertrofia o una dilatazione ventricolare inappropriata e sono dovute ad una varietà di cause, spesso di natura genetica ed in assenza di significative malattia arteriosa coronarica ischemica, ipertensione arteriosa, malattia valvolare primitiva o malattia cardiaca congenita. Le cardiomiopatie vengono poi distinte in primitive, quando l'interessamento patologico è confinato strettamente o prevalentemente al muscolo cardiaco, e secondarie, quando il coinvolgimento miocardico è parte di un disordine generalizzato sistemico, multiorgano (39).

L'imaging cardiovascolare nelle cardiomiopatie ha principalmente tre scopi: stabilire diagnosi ed eziologia, stratificare il rischio e stabilire la prognosi e la valutazione di risposta alla terapia e di evoluzione della patologia nel singolo paziente.

La risonanza magnetica cardiaca trova grande utilizzo nell'ambito delle cardiomiopatie. Le principali tecniche di RMC impiegate sono:

- *modalità steady-state free precession (SSFP) cine*, in cui, grazie all'acquisizione di immagini con alta risoluzione spazio-temporale, è possibile delineare i bordi endocardici ed epicardici dei due ventricoli, garantendo la quantificazione dei volumi ventricolari e della massa miocardica;
- *quantificazione dell'accumulo di gadolinio in fase tardiva (late gadolinium enhancement, LGE) in sequenze inversion recovery (IR)*: il mezzo di contrasto a gadolinio si accumula a livello di aree in cui lo spazio extracellulare si sia espanso (ad esempio a causa di fibrosi) e comporta riduzione del tempo di inversione T1, risultando in un'area iperintensa in immagini T1-pesate. Nelle cardiomiopatie la più comune causa di LGE è la

presenza di fibrosi sostitutiva, la quale può da un lato avere caratteristiche patognomoniche, aiutando nella diagnosi differenziale, e dall'altro andare ad impattare sulla prognosi del paziente;

- *mapping parametrico*: tecnica basata sull'assegnare a ciascun voxel dell'immagine un colore diverso in base al suo valore in termini di tempo di rilassamento (T1, T2 o T2\*). Il mapping T1 pre- e post-contrasto analizzato in associazione all'ematocrito permette di calcolare il volume extracellulare (ECV) a livello di una determinata porzione di miocardio. Il mapping del T1 nativo (pre-contrasto) e dell'ECV correla con la presenza di fibrosi interstiziale diffusa. Il mapping di T2 serve ad analizzare la presenza di edema, quello di T2\* per la ricerca di accumulo di ferro o emorragie;
- *feature tracking*: utilizzato per valutare lo strain miocardico, il quale costituisce una misura della deformazione del miocardio rispetto ad un punto di riferimento durante il ciclo cardiaco, offrendo un dato sulla performance contrattile del ventricolo alternativo alla frazione di eiezione.

### 3.2.1.1. Risonanza magnetica nella cardiopatia ischemica

Per definizione la cardiopatia ischemica non rientra tra le cardiomiopatie, tuttavia rappresenta la cardiopatia con maggiore morbilità e mortalità, ma soprattutto la patologia in cui la risonanza magnetica trova un'estesissima applicazione, per cui la si menziona prima di iniziare a parlare delle altre cardiomiopatie.

Per cardiopatia ischemica si intende un processo patologico a carico del miocardio che comporti alternativamente perdita irreversibile di muscolo cardiaco o ibernazione o stunning miocardico come conseguenza dell'ischemia causata da malattia coronarica significativa (40).

Nonostante nella cardiopatia ischemica l'ecocardiografia sia la colonna portante del processo diagnostico, la RMC risulta essere fondamentale nello studio comprensivo di struttura e funzione cardiaca, fornendo immagini di perfusione miocardica, di

LGE e di edema tissutale, con cui è possibile valutare l'area a rischio, l'area ipoperfusa e l'area necrotica-cicatrizziale, riuscendo a quantificare l'entità dell'infarto e le sue complicanze oltre che a fornire informazioni sulla prognosi.

La risonanza magnetica da stress è un protocollo in uso sin dal 1987 (41) per diagnosticare la presenza di ischemia miocardica, quantificare la riserva contrattile ed identificare pazienti a rischio di outcome sfavorevole: si basa sull'utilizzo di sequenza SSFP cine pre- e post-somministrazione di agente farmacologico in grado di aumentare l'attività contrattile del cuore (dobutamina), andando a ricercare aree in cui siano presenti discinesie di parete (wall motion abnormalities, WMAs). Un altro protocollo da stress, utilizzabile, in tal caso, in associazione al mezzo di contrasto a gadolinio prevede l'utilizzo di un vasodilatatore quale adenosina, dipiridamolo o regadenoson: a seguito della sua somministrazione si va ad analizzare l'uptake del contrasto, il quale sarà rallentato in aree ischemiche o infartuate (in cui il flusso sanguigno arterioso sia ridotto o assente).

La RMC risulta essere fondamentale nello studio dell'infarto miocardico in vivo. Le aree ipoperfuse appaiono nere nelle sequenze per il first-pass del gadolinio e, se associate a discinesia di parete, rappresentano aree di miocardio ibernato ma vitale e recuperabile mediante tempestivo trattamento di rivascolarizzazione. LGE risulta essere gold-standard per l'analisi della cicatrice infartuale: aree ormai necrotiche appaiono iperintense nella sequenza per LGE e tipicamente coinvolgono il subendocardio con progressiva estensione transmurale (a seconda di gravità e durata dell'evento ischemico) secondo il fenomeno dell'"ischemic wave-front". La loro distribuzione rispecchia il territorio perfuso da una particolare arteria coronarica ("watershed pattern" (40)) e la percentuale di transmuralità è inversamente correlata con la possibilità di recupero. In *Figura 5* vengono riportate immagini di risonanza magnetica di pazienti diversi che mostrano, il pattern di estensione transmurale di LGE.

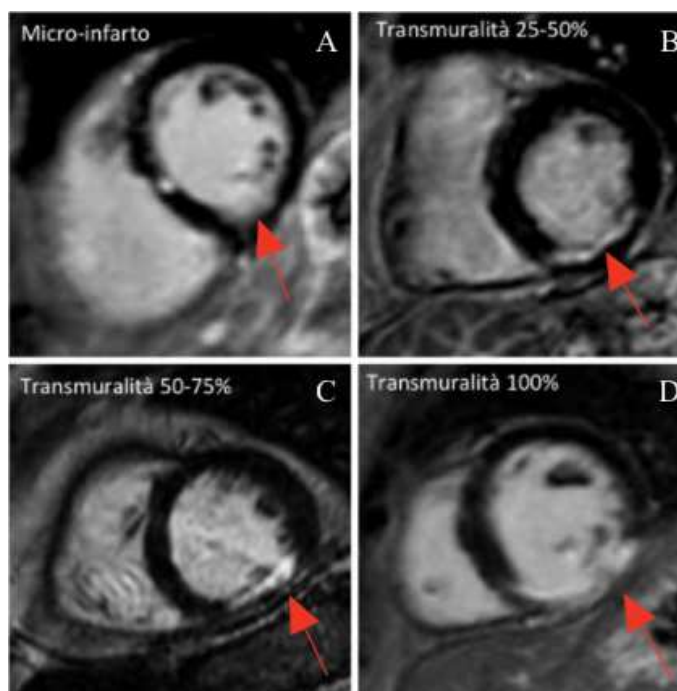


Figura 5 – Immagini post-contrasto RMC con MdC (sequenze inversion recovery). Estensione trasmurale dell'area infartuata, visualizzata come accumulo di LGE e conseguente iperintensità nelle sequenze inversion recovery (IR) in asse corto. (A) microinfarto a coinvolgimento subendocardico. (B) infarto con trasemuralità del 25-50%. (C) infarto con trasemuralità del 50-75%. (D) infarto con trasemuralità completa del 100%. (42)

La RMC è utile anche per valutare la presenza di complicanze dell'infarto quali trombi ventricolari a livello di aree discinetiche/acinetiche, aneurismi o pseudoaneurismi, difetti a livello di parete libera che possano degenerare in rottura (suggerite dalla presenza di pareti emorragiche ed ispessite con associato versamento ematico visibile soprattutto in sequenze T1- e T2-pesate) o complicanze valvolari.

Un altro ruolo in cui risulta essere fondamentale è la diagnosi differenziale con patologie quali la miocardite, la quale può presentarsi con sintomatologia simile all'infarto, avendo tuttavia in RMC caratteristiche tipiche quali pattern LGE a spot ed intramiocardico/subepicardico, associato alla presenza di edema in sequenza pesate in T2; altra diagnosi differenziale viene fatta con la cardiomiopatia dilatativa, di cui si tratta nel successivo sottoparagrafo, con la Sindrome Tako-Tsubo, simile per presentazione clinica ma caratterizzata da tipico ballooning apicale associato ad edema nei segmenti acinetici. Utile risulta poi essere in casi di infarto miocardico

senza ostruzione coronarica (MINOCA), causati ad esempio da vasospasmo, embolia coronarica o dissezione di un ramo secondario, in cui LGE avrà pattern ischemico pur in presenza di coronarie sane.

Per la valutazione dell'ostruzione microvascolare (OMV), conseguenza del processo di rivascolarizzazione, si usano le sequenze first-pass, dove le aree con OMV appaiono ipointense per un tempo maggiore di 2 minuti rispetto alle adiacenti aree sane o infartuate e le sequenze LGE dove l'area con MVO appare ipocaptante all'interno dell'area ipercaptante dell'infarto. La ricerca di emorragia intramiocardica si esegue con sequenze T2\* pesate, in cui si rileva deposito di ferro come ridotta intensità di segnale. (41)

### *3.2.1.2. Risonanza magnetica nella cardiomiopatia dilatativa*

La cardiomiopatia dilatativa non-ischemica (CMD) è una malattia primitiva del miocardio, caratterizzata da dilatazione del ventricolo sinistro (prevalentemente) associata a deficit sistolico, in assenza di malattia coronarica o di condizioni che causino alterato riempimento ventricolare. La definizione include sotto il suo ombrello un'eterogenea gamma di patologie con diversa eziologia, anche se in ultima analisi si riscontra sempre un'interazione tra suscettibilità genetica e trigger ambientale (miocardite, gravidanza, patologie endocrine, tossine quali alcool o chemioterapici o tachicardia cronica). Si stima una prevalenza nella popolazione di circa 1:250, con una mortalità a 5 anni pari a circa il 20%, principalmente per insufficienza cronica o per morte cardiaca improvvisa.

Nella diagnosi della CMD la RMC, grazie alle sequenze SSFP cine, risulta essere la tecnica gold-standard per l'analisi volumetrica delle camere ventricolari e della massa miocardica, oltre che per l'indagine della cinetica ventricolare e di una sua eventuale compromissione: tipici riscontri sono la dilatazione globale del LV, con assottigliamento delle pareti e deficit sistolico. Nella CMD, inoltre, alla RMC è in genere assente l'edema miocardico, si possono avere insufficienza mitralica funzionale e concomitante dilatazione di RV ed atri.



Il LGE è in genere di tipo diffuso, per quanto il pattern più frequente sia quello di enhancement lineare mid-murale, soprattutto a livello del setto, il tutto visibile in

*Figura 6*

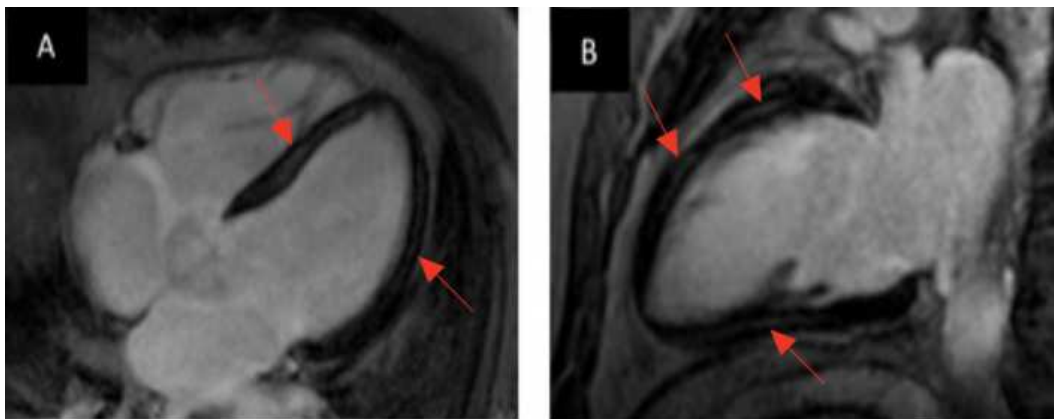


Figura 6 - Sequenze inversion recovery di RMC con MdC per la visualizzazione di LGE (freccie rosse). (A) Sezione a 4 camere che mostra presenza di LGE con pattern intramurale diffuso e particolarmente evidente nel setto. (B) Sezione a 2 camere con presenza di LGE intramurale diffuso. (42)

La presenza di LGE (indipendente dalla massa di LGE riscontrata) è fortemente associata con un rischio di MCI o di MCI abortita, risultando essere un ottimo fattore predittivo di rischio di aritmie potenzialmente fatali anche in pazienti con forme di CMD lievi o moderate.

Similmente il riscontro al T1 mapping di valori T1 nativo aumentati può essere indice di fibrosi diffusa, rappresentando un fattore predittivo affidabile di rischio di sviluppo di insufficienza cardiaca e di aumento della mortalità da tutte le cause.

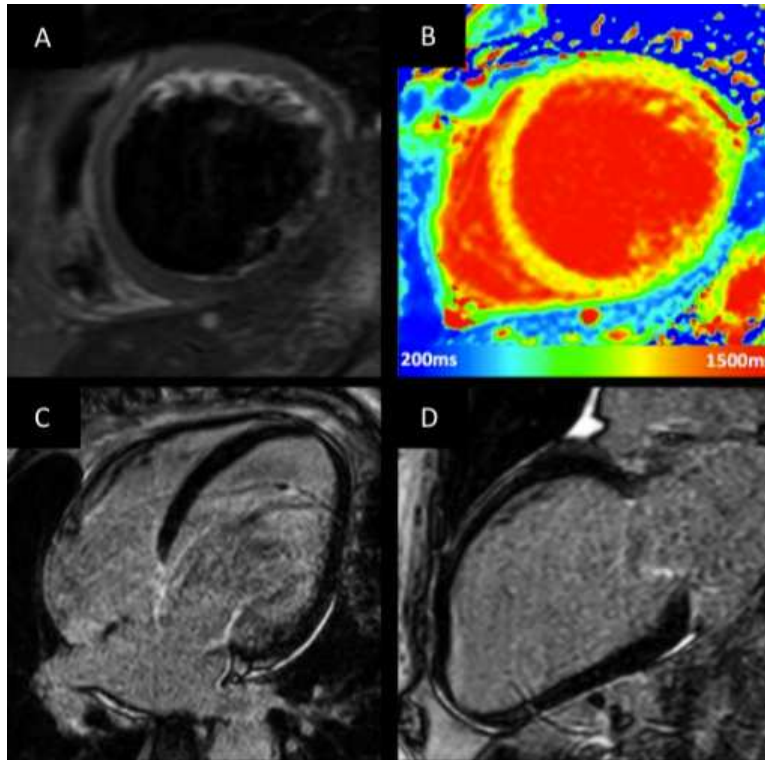


Figura 7 - Immagini di RMC per la caratterizzazione tissutale di una cardiomiopia dilatativa. (A) Sezione in asse corto, pesata in T2 che non mostra presenza di edema. (B) Sezione asse corto con mapping parametrico di T1 che mostra valori di T1 lievemente aumentati. (C e D) Sequenze inversion recovery per LGE in sezione 4 camere e 2 camere, le quali non mostrano presenza di LGE. (42)

La diagnosi beneficia dell'uso della RMC anche per la possibilità di escludere la presenza di MINOCA (infarto silente con coronarografia negativa come in spasmo coronarico o embolia coronarica), le quali sono da escludere per la diagnosi di cardiomiopia: ciò è possibile analizzando il pattern di discinesia/acinesia ventricolare (che nell'infarto sarà soprattutto di tipo regionale, legato al pattern ischemico) ed utilizzando dei test di stress (con dobutamina) o perfusione (con adenosina o dipiridamolo) oltre che grazie all'analisi dell'accumulo del gadolinio in fase tardiva (LGE-RMC).

Nella diagnosi differenziale la RMC serve a differenziare la CMD:

- dalla miocardite, in cui è tipico il riscontro di edema iperintenso nelle immagini pesate in T2 o nel T2 mapping, di leak capillare all'enhancement

precoce di gadolinio (EGE) e di un pattern di LGE non ischemico, bensì irregolare, a chiazze e prevalentemente a livello subepicardico o intramurale nella parete inferolaterale del LV. Comune con la CMD può essere il deficit sistolico di RV o LV, mentre l'eventuale presenza di pericardite o versamento pericardico (iperintenso in T2) è più associato a miocardite;

- dalla sarcoidosi, in cui il coinvolgimento cardiaco è raro (5% dei casi) e può essere suggerito dal riscontro di edema miocardico in immagini T2-pesate, di un pattern LGE non tipico per CMD e per la presenza all'imaging di reperti peculiari della sarcoidosi (linfadenopatia ilare)
- dalle cardiomiopatie da accumulo di ferro (emosiderosi cardiaca): più frequentemente causate da terapia con trasfusioni di sangue, nonostante possa rappresentare la manifestazione cardiaca della malattia ereditaria nota come emocromatosi. In tal caso la RMC risulta essere essenziale, in quanto unica metodica in grado di misurare in maniera non invasiva l'eventuale accumulo di ferro mediante tecniche T2\*, le quali mostrano valori T2\* ridotti a livello cardiaco (misurato a livello del setto) e concomitantemente a livello epatico, ridotta funzione ventricolare sinistra ed ipertrofia del LV.

Relativamente all'utilizzo della RMC nella gestione clinica del paziente, questa risulta essere utile nel guidare la procedura di impianto degli elettrocateri in caso di terapia di resincronizzazione ventricolare (CRT), in modo tale che questi vengano posizionati a livello di aree di miocardio sano e senza cicatrice fibrotica. (43)

### *3.2.1.3. Risonanza magnetica nella cardiomiopatia ipertrofica*

La cardiomiopatia ipertrofica (CMI) è una cardiomiopatia ereditaria definita dalla presenza di aumentati spessori parietali a carico del ventricolo sinistro o di entrambi i ventricoli, non giustificata da condizioni di sovraccarico emodinamico.

Secondo la classificazione di Maron si possono riscontrare 4 forme a seconda dell'interessamento asimmetrico di setto anteriore (I), setto completo (II), ipertrofia

estesa anche alla parete anterolaterale (III) e forme apicali (IV). L'interessamento del RV si ha in circa il 20% e la presenza di ostruzione (CMI ostruttiva), definita come riscontro in LV di gradiente intraventricolare o sottovalvolare aortico  $> 30$  mmHg si ha nel 40-70% delle forme.

La prevalenza nella popolazione è di circa 1:500.

Si riconosce anche in questo caso un'eziologia multifattoriale in cui la genetica sfavorevole (mutazioni a proteine sarcomeriche presenti nel 60% dei casi) si accoppia a trigger ambientali. Nel 5-10% CMI è causata da altre eziologie quali disordini neuromuscolari (atassia di Friederich), sindromi ereditarie (sindromi di Leopold o Noonan) o malattie d'accumulo (malattia di Anderson-Fabry).

Sequela della CMI possono essere fibrillazione atriale (FA) fino ad interessamenti più severi con insufficienza cardiaca e MCI.

La diagnostica della CMI vede nell'ecocardiografia mono e bidimensionale la metodica più utilizzata. La RMC assume sicuramente un ruolo di rilievo nello studio morfologico, dove consente di calcolare con precisione la massa miocardica, i volumi ventricolari e la frazione d'eiezione, soprattutto in pazienti con finestre acustiche ostili. La RMC risulta poi essere gold-standard per l'identificazione e la quantificazione dell'ipertrofia ventricolare, soprattutto nel caso di forme apicali o con interessamento isolato della parete anterolaterale del LV. Consente, inoltre, una più accurata valutazione del RV e risulta superiore all'ecocardiografia nel definire la presenza di eventuali aneurismi apicali.

Lo studio dinamico permette la valutazione di ispessimento e contrattilità di ciascun segmento ventricolare oltre che il calcolo dello strain miocardico; permette poi una precisa valutazione del grado di ostruzione all'efflusso ventricolare oltre che dell'eventuale spostamento anteriore del lembo anteriore mitralico (SAM del LAM).

L'importanza della RMC emerge soprattutto nella quantificazione dell'accumulo del mezzo di contrasto al gadolinio, il quale vede un aumento del suo volume di distribuzione legato non solo alla fibrosi, ma anche a condizioni quali disarray dei miociti, necrosi miocitaria, edema, alterazioni della matrice extracellulare o danno microvascolare: l'analisi dell'effetto di primo passaggio (first-pass) fornisce

informazioni sulla perfusione miocardica a riposo o sotto stress, ma è soprattutto lo studio dell'enhancement tardivo (LGE) l'apporto più prezioso della RMC nell'ambito della CMI, in quanto indice di eventuale presenza di necrosi o fibrosi. I principali pattern di distribuzione di LGE sono subendocardico, a tutto spessore (transmurale) o, più frequentemente, focale (patchy) intraparietale soprattutto a livello di quei segmenti maggiormente colpiti da ipertrofia, come visibile in *Figura 8*. LGE è presente in un'alta percentuale di affetti (circa 75%), correla con il grado di ipertrofia e di funzione ventricolare e rappresenta un fattore di rischio per MCI (aumento del RR pari a 3,4), per mortalità cardiovascolare (RR 2,9) e per mortalità in generale (RR 1,9).

In alcuni casi può essere presente fibrosi diffusa, visualizzato come aumento dei valori di T1 nativo e di ECV.

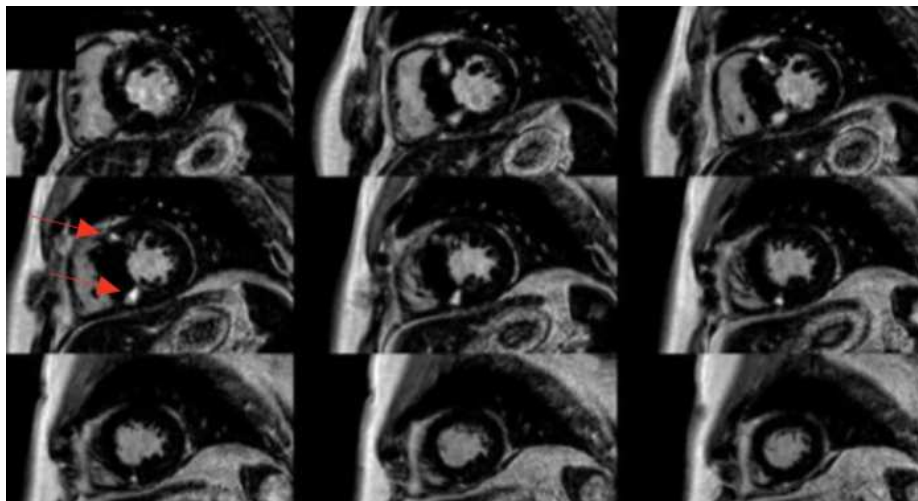


Figura 8 – Immagini di RMC con MdC: sequenze inversion recovery in asse corto per la ricerca di LGE in paziente con CMI. Le frecce rosse indicano la presenza di prominente fibrosi di tipo focale a livello dei punti di inserzione RV-LV. LGE è confermato dal suo riscontro in più sezioni successive. (42)

La RMC è utile poi anche nella diagnosi differenziale con eventuali fenocopie causate da:

- malattia di Anderson-Fabry, in cui però è tipico il riscontro di valori di T1 nativo ridotti (in quanto in questo caso non si ha fibrosi bensì accumulo di lipidi) e di LGE midmurale a livello della parete basale inferolaterale del LV;

- amiloidosi cardiaca, caratterizzata da marcato aumento dei valori di T1 nativo e soprattutto da LGE subendocardico circonferenziale diffuso associato ad anomala cinetica ventricolare;
- cardiopatia ipertensiva: la diagnosi differenziale può essere difficile soprattutto nelle forme di CMI ad interessamento diffuso, tuttavia nelle cardiopatie ipertensive il ventricolo sinistro risulta essere iperdinamico, LGE è in genere assente e l'ipertrofia è più diffusa.

Nella gestione clinica della CMI la risonanza magnetica può aiutare nella valutazione della progressione, mediante acquisizione seriata di imaging negli anni, nella pianificazione pre-chirurgica in pazienti che debbano sottoporsi ad alcolizzazione del setto interventricolare o miectomia in forme ostruttive severe o per valutare l'eventuale regressione di patologia o la presenza di cicatrice fibrosa a seguito di miectomia o alcolizzazione del setto. (43)

#### *3.2.1.4. Risonanza magnetica nella cardiomiopatia aritmogena*

La cardiomiopatia aritmogena (AC) è una malattia geneticamente determinata, a trasmissione prevalentemente autosomica dominante, penetranza incompleta e fenotipo variabile sia in termini di età d'esordio che di gravità, dovuta ad un difetto delle proteine desmosomiali che costituiscono le strutture di connessione intercellulare tra cardiomiociti. Tale difetto comporta ridotta resistenza meccanica dei miociti che vanno progressivamente incontro a morte lasciando il posto a tessuto fibroadiposo sostitutivo. Ha una prevalenza di circa 1:2000.

Il processo di necrosi e sostituzione fibroadiposa inizia a livello subepicardico con progressione verso il subendocardio, fino a dare una parete assottigliata ed aneurismatica, soprattutto nelle forme a livello del ventricolo destro. La AC non interessa il cuore in maniera diffusa, bensì ha un coinvolgimento perlopiù regionale. La forma più comune e studiata è ad interessamento destro (ARVC) con sostituzione fibroadiposa soprattutto a carico di tratto d'efflusso, apice e regione inferobasale, tuttavia esistono anche forme ad interessamento sinistro (ALVC) che

possono avere fenotipo parzialmente sovrapposto a quello delle CMD o forme ad interessamento biventricolare.

La diagnostica della AC non può basarsi solo sull'imaging e deve rispettare i criteri aggiornati al 2010 stilati da una Task Force Internazionale di esperti, i quali prevedono l'integrazione di dati provenienti da istologia, ECG/Holter, anamnesi familiare ed imaging (ecocardiografia, RMC o angiografia ventricolare) (45).

La RMC è considerata modalità gold-standard per la valutazione del RV ed è molto più sensibile dell'ecocardiografia per la identificazione di dilatazione del RV, disfunzione sistolica, discinesie di parete ed assottigliamento di parete. Il valore della RMC emerge, però, nell'ambito della ricerca di cicatrici fibroadipose, la quale viene eseguita mediante utilizzo di sequenze fast spin-echo per la ricerca di infiltrazione adiposa (per quanto tale tecnica si sia dimostrata di scarsa sensibilità ed in grado di riconoscere infiltrazione adiposa in stadi in cui questa sia associata ad altre anomalie più evidenti quali discinesie contrattili), ma soprattutto con l'utilizzo del mezzo di contrasto a gadolinio, il cui accumulo tardivo (LGE) a livello subepicardico può essere indice di fibrosi, vedi *Figura 9*. In tal caso si deve però anche evidenziare il limite di tale metodica: la ricerca di LGE a livello di una parete assottigliata risulta essere difficoltosa, motivo per cui i criteri diagnostici della Task Force non tengono conto della RMC nella ricerca della cicatrice, bensì la sfruttano solo per la quantificazione dei volumi ventricolari e per la ricerca di anomalie contrattili. (43)

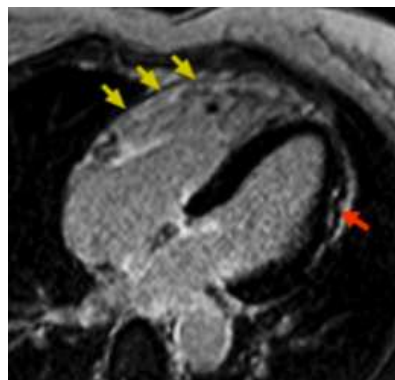


Figura 9 – Immagini di RMC con MdC: sequenza inversion recovery 4 camere in paziente con cardiomiopatia aritmogena. Presenza di LGE con pattern non-ischemico a livello di parete libera di RV (freccie gialle) e con coinvolgimento della parete laterale di LV (freccia rossa). (42)

### *3.2.1.5. Risonanza magnetica nell'amiloidosi cardiaca*

L'amiloidosi cardiaca (CA) rientra nel gruppo delle cardiomiopatie restrittive, patologie cardiache in cui si è in presenza di irrigidimento del miocardio per cause differenti dall'ipertrofia cardiaca e che includono, invece, fibrosi endomiocardica, malattie da accumulo e patologie infiltrative (tra cui figura l'amiloidosi). Tali cardiomiopatie si caratterizzano per la presenza di disfunzione diastolica con pattern restrittivo, ridotto volume diastolico in genere a carico di entrambi i ventricoli, conservata funzione diastolica nelle fasi iniziali e spessore parietale normale o leggermente aumentato (40).

Nell'amiloidosi la patogenesi prevede la presenza di una proteina dotata di una conformazione strutturale anomala che favorisce la sua progressiva deposizione a livello extracellulare. I due principali sottotipi di amiloidosi con interessamento cardiaco (accanto all'interessamento sistemico tipico della patologia) sono l'amiloidosi AL, generalmente associata a discrasia plasmacellulare con eccessiva produzione di catene leggere delle immunoglobuline, le quali poi vanno a generare l'amiloide AL, e l'amiloidosi cardiaca da transtiretina (ATTR), dovuta a produzione epatica di una forma anomala di transtiretina (o prealbumina).

Nella diagnostica della CA l'importanza del ruolo della RMC sta progressivamente emergendo. Le sequenze inversion recovery per l'analisi dell'accumulo tardivo di mezzo di contrasto al gadolinio mostrano nell'80% dei casi la presenza di pattern LGE subendocardico circonferenziale a livello basale e medio del ventricolo sinistro (il riscontro di tale pattern ha una specificità di circa il 95% per la diagnosi di CA) e nel 20% dei casi la presenza di pattern alternativo (in particolare pattern a chiazze o "patchy"). Altra caratteristica rilevante è l'alterazione del tempo d'inversione miocardico dovuto alla presenza di amiloide: nel miocardio normale nelle sequenze inversion recovery la cavità del ventricolo sinistro ha un tempo di inversione minore rispetto a quello del miocardio ed è possibile stabilire un tempo di inversione in grado di annullare il segnale del miocardio stesso. Nella CA la cavità ventricolare ed il miocardio hanno spesso lo stesso tempo d'inversione o, in alcuni casi, il tempo d'inversione del miocardio è paradossalmente minore per via



della presenza di amiloide extracellulare che funge da spugna catturando precocemente ed accumulando il gadolinio. Il tempo d'inversione in grado di annullare il miocardio è difficilmente rilevabile e, conseguentemente, la qualità delle immagini nelle sequenze inversion recovery è ridotta (*Figura 10*)

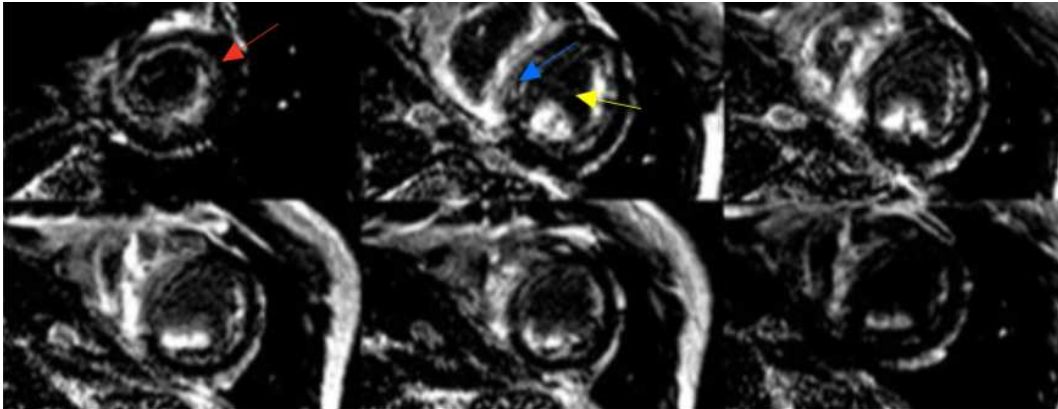


Figura 10 – Immagini di RMC con MdC: sequenze inversion recovery asse corto in paziente con amiloidosi cardiaca. Si nota subito una scarsa qualità dell'immagine per la difficoltà nel trovare un tempo d'inversione adeguato ad annullare il segnale miocardico che, infatti, in alcune sezioni risulta ancora presente (freccia blu). Il tempo d'inversione della cavità risulta paradossalmente minore rispetto a quello del miocardio, con il mezzo di contrasto velocemente assorbito dall'amiloide extracellulare del miocardio ed assente a livello intracavitario (freccia gialla). LGE con pattern prevalentemente subendocardico circonfenziale, ma visualizzabile con difficoltà. (42)

La differenza di tempo d'inversione tra cavità e miocardio, così come la transmuralità d'estensione di LGE sono fattori prognostici per la patologia (46)

### 3.2.2. Risonanza magnetica nel prolasso valvolare mitralico

Nella patologia valvolare l'ecocardiografia rimane la prima e più importante modalità di imaging da utilizzare nel processo diagnostico. Tuttavia, la RMC ha visto un aumento progressivo del suo impiego, soprattutto in casi di pazienti con scarse finestre acustiche o al fine di ottenere informazioni aggiuntive e più dettagliate su dimensioni di camere cardiache, massa ventricolare e volumi di rigurgito, oltre che informazioni di caratterizzazione tissutale.

Nella patologia del prolasso mitralico la RMC ha grande valore nella quantificazione precisa dei tratti distintivi della patologia: distanza dei lembi prolassati rispetto al piano valvolare, diametro dell'anello mitralico, spessore dei lembi, eventuale volume di rigurgito e, se presenti, valore di DAM e curling sistolico. A partire dall'ultimo decennio i riflettori sono stati puntati sulla associazione tra prolasso valvolare mitralico e la genesi di aritmie ventricolari potenzialmente maligne all'interno della cosiddetta sindrome del prolasso valvolare mitralico aritmico ed in tale contesto la RMC ed in particolare le sequenze LGE ed il mapping per T1 e per ECV hanno assunto un ruolo di primo piano nel tentativo di spiegare la genesi di tali aritmie grazie alla capacità di identificare in vivo la presenza di fibrosi.

Nel 2013, Sriram et al. (33) hanno studiato un gruppo di 24 pazienti con arresto cardiaco sul territorio (out of hospital cardiac arrest, OHCA) documentato, in cui l'eziologia dell'arresto cardiaco rimaneva non spiegata e l'unica anomalia cardiaca riscontrata era la presenza di prolasso valvolare mitralico. All'analisi clinica approfondita era emerso un fenotipo aritmico maligno caratterizzato da pazienti generalmente di sesso femminile, con prevalente presenza di prolasso a carico di entrambi i lembi e con riscontro di anomalie elettrocardiografiche quali inversione delle onde T nelle derivazioni inferiori e frequenti aritmie ventricolari (battiti prematuri ventricolari, bigeminismo ventricolare, TV o FV) ad origine a partire dal ventricolo sinistro (morfologia a blocco di branca destro), in particolare soprattutto dal tratto di efflusso del ventricolo sinistro, dai muscoli papillari o dalla regione fascicolare.

A seguire nel 2015 è lo studio di Basso et al. (34) in cui, correlando i dati istopatologici derivanti dall'analisi autoptica di 43 casi di MCI in pazienti giovani (< 40 anni) con PVM con i dati ottenuti in vivo mediante quantificazione di LGE su RMC eseguite in pazienti con diagnosi ecocardiografica di PVM e riscontro all'Holter 24h di aritmie ventricolari complesse (FV e TV sia sostenuta che non sostenuta), si è riusciti a produrre una prova ben definita della presenza di fibrosi miocardica a carico soprattutto dei muscoli papillari (PM) e della parete libera

inferobasale del ventricolo sinistro, subito sotto l'attacco del lembo posteriore all'anello mitralico. Per la correlazione tra immagini di RMC ed istologia si veda la *Figura 11*.

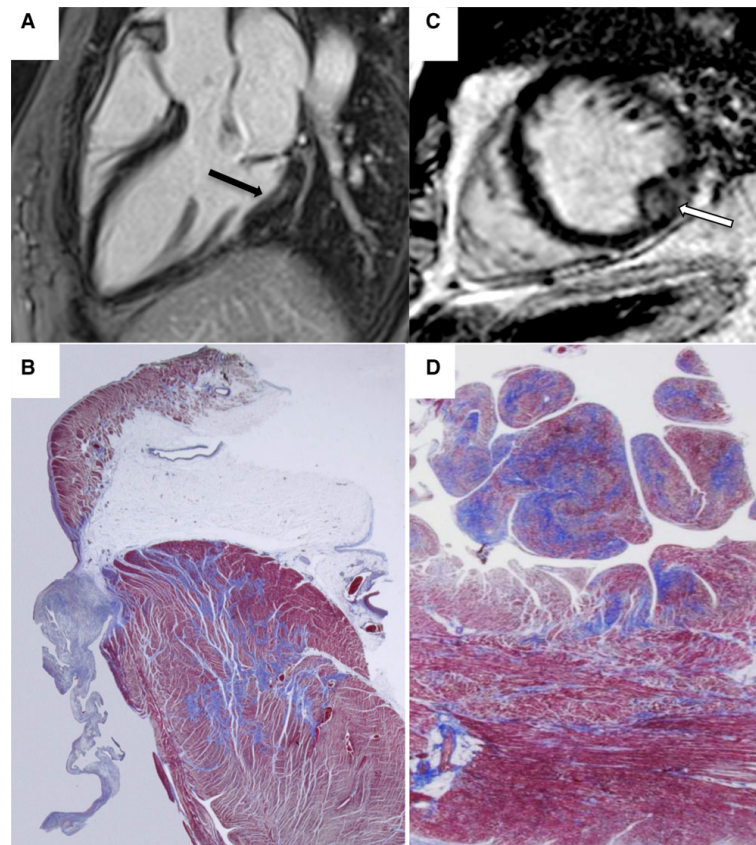


Figura 11 - Fibrosi miocardica in pazienti con PVM aritmico: comparazione tra istologia e risonanza magnetica cardiaca. (A) Sequenza inversion recovery, sezione a 3 camere: presenza di LGE a livello della parete libera inferobasale di LV subito sotto al lembo mitralico posteriore (freccia nera). (B) Istopatologia: fibrosi miocardica (azzurino alla colorazione tricromica di Masson) a livello della parete libera inferobasale di LV sotto al lembo mitralico posteriore. (C) Sequenza inversion recovery, sezione asse corto a livello medio-ventricolare: LGE visibile a livello del muscolo papillare (freccia bianca) e dell'adiacente parete libera del LV. (D) Istopatologia: fibrosi sostitutiva del miocardio evidente a livello dei muscoli papillari e dell'adiacente miocardio (azzurino alla colorazione tricromica di Masson). (47)

La presenza di fibrosi in tali sedi ben si accordava con il riscontro, all'ECG a 12 derivazioni o all'Holter delle 24h, di onde T negative nelle derivazioni inferiori, di battiti ventricolari prematuri (CPVs) e di aritmie ventricolari complesse (FV o TV

sia sostenute che non sostenute) a morfologia di blocco di branca destra (BBDX), sia ad asse inferiore (ad indicare l'origine a partire da aree associate al tratto di efflusso del ventricolo sinistro), ma soprattutto ad asse superiore, suggerendo, di nuovo, l'origine delle aritmie a partire dal ventricolo sinistro (in particolare anello mitralico e miocardio adiacente o muscoli papillari), il tutto confermato anche da studi di elettrofisiologia (33) e dai dati di Sheppard et. al (48).

Nella ricerca del substrato aritmogenico emerge il ruolo primario giocato dalla presenza di fibrosi a livello del ventricolo sinistro in aree strettamente connesse con la valvola mitrale quali i muscoli papillari e la parete libera adiacente e la parete libera inferobasale del ventricolo sinistro.

Sono stati riscontrati, inoltre, una relativa ipertrofia della parete inferobasale del ventricolo sinistro, la quale può rappresentare una conseguenza di un'anomala funzione dell'apparato valvolare mitralico ed a sua volta può costituire la base per un successivo sviluppo di fibrosi miocardica.

La presenza di tessuto di Purkinje danneggiato (49) aggiunge un altro pezzo al puzzle: il riscontro di fibre di Purkinje frazionate, divise e con rallentata conduzione dell'impulso in vicinanza all'apparato sottovalvolare mitralico fa pensare ad un'associazione di tipo strutturale tra la malattia valvolare e questa anomalia del tessuto di conduzione, la quale si è vista essere in grado di favorire l'insorgenza di CPVs potenziali trigger di FV in pazienti che avevano sperimentato arresto cardiaco.

Nel caso del prolasso valvolare mitralico aritmico svariati trigger sono stati ipotizzati (50). Maggior credito viene dato alla presenza di un'eccessiva trazione a livello dei muscoli papillari, in grado di indurre cambiamenti elettrofisiologici nella funzione dei muscoli papillari e potenzialmente delle fibre di Purkinje, agendo da trigger per AVs in aree di fibrosi miocardica (35).

Altri potenziali trigger sono una stimolazione meccanica dell'endocardio da parte delle corde ridondanti con induzione di post-depolarizzazioni e depolarizzazioni diastoliche di miociti a livello dei lembi ridondanti con trigger di automatismo anomalo.

Un contributo da citare deriva dallo studio di Bui et al. (51) in cui è stata eseguita un'analisi retrospettiva di pazienti con PVM confrontati con pazienti sani: il riscontro è stato che PVM è associato a ridotto tempo T1 nelle sequenze post contrasto, suggestivo di fibrosi miocardica diffusa. In aggiunta pazienti con PVM associato ad aritmie ventricolari complesse hanno valori di T1 post-contrasto ancora più ridotti. La fibrosi interstiziale diffusa può causare disfunzione sistolica e può favorire l'insorgenza di aritmie ventricolari complesse in pazienti con PVM, anche in assenza di fibrosi focale documentabile con LGE, ribadendo l'importanza del mapping di T1 ed ECV in aggiunta alle sequenze per LGE.

Il possibile anello di congiunzione tra la patologia del prolasso valvolare mitralico e lo sviluppo delle alterazioni in grado di causare le aritmie maligne secondo un'ipotesi patogenetica proposta da Basso et al. (*Padua hypothesis*) (47,52) è la disgiunzione dell'anello mitralico (DAM).

L'entità nota come DAM è stata originalmente descritta da Bahrati et al. (53) e poi sistematicamente indagata da Hutchins et al. (54) i quali hanno contribuito a darne una definizione precisa quale presenza di dislocamento spaziale del punto di inserzione del lembo posteriore della valvola mitrale, il quale comporta un'ampia separazione tra la giunzione tra parete di atrio sinistro e anello mitralico da una parte e parete ventricolare dall'altra (*Figura 12*).

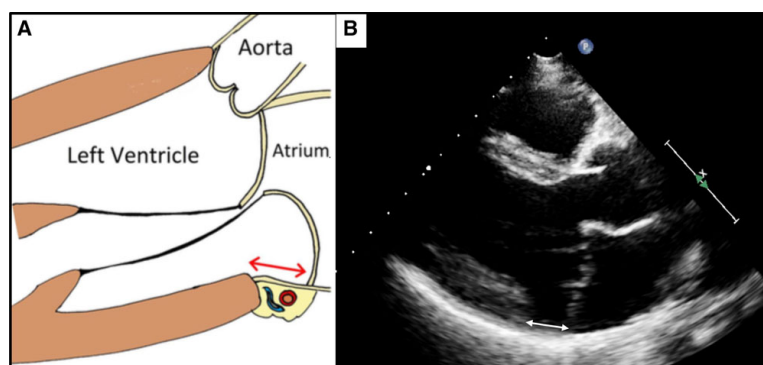


Figura 12 – Misurazioni del DAM. (A) Rappresentazione grafica della sezione ecocardiografica parasternale, asse lungo, con DAM misurato in fase telesistolica, dalla giunzione tra anello mitralico ed atrio sinistro alla sommità della parete posteriore del LV (freccia rossa). (B) Immagini di ecocardiografia transtoracica (ETT) in sezione parasternale, asse lungo che mostrano PVM a carico di entrambi i lembi e DAM misurato in fase telesistolica (freccia bianca). (47)

Come già introdotto precedentemente, durante il ciclo cardiaco l'anello mitralico (AM) cambia di dimensione e morfologia in maniera passiva, dipendentemente dalle forze che vengono applicate su di esso dalla parete libera ventricolare e dai muscoli papillari tramite le corde tendinee oltre che dai movimenti della radice aortica. In presenza di struttura valvolare normale, il movimento di AM è diretto verso l'apice ventricolare in sistole e verso l'atrio sinistro in diastole. Inoltre, AM prevede la presenza di una contrazione sistolica precoce che acuisce le curve della forma a sella di AM, favorendone la continenza. Successivamente durante la sistole, AM si espande e raggiunge dimensioni quasi diastoliche, limitato in ciò, dal legame con la sottostante parete ventricolare (55–57).

In presenza di DAM (*Figura 13*) l'anello è funzionalmente disaccoppiato dal ventricolo sinistro, muovendosi in maniera concorde con l'atrio sinistro e dando origine ad una dinamica paradossa: in sistole l'anello si espande ed appiattisce (totalmente opposto alla dinamica normale), causando una trazione, sul miocardio sottostante, diretta verso l'esterno in sistole e verso l'interno in diastole (58). L'appiattimento dell'anello mitralico in sistole comporta un aumento di stress a carico di strutture quali muscoli papillari e lembi valvolari, favorendone la degenerazione mixomatosa (59). Si consideri poi che la zona posta tra la radice aortica anteriormente ed il lembo mitralico anteriore posteriormente è costituita da robusto tessuto fibroso (continuità mitro-aortica) posto tra i due trigoni fibrosi e conseguentemente sarà meno suscettibile di dilatazione. Di conseguenza DAM si riscontra soprattutto a livello del lembo posteriore e la porzione posteriore dell'anello mitralico rappresenta un punto debole in cui si sfogano gli stress meccanici derivanti dalla presenza di DAM (60).

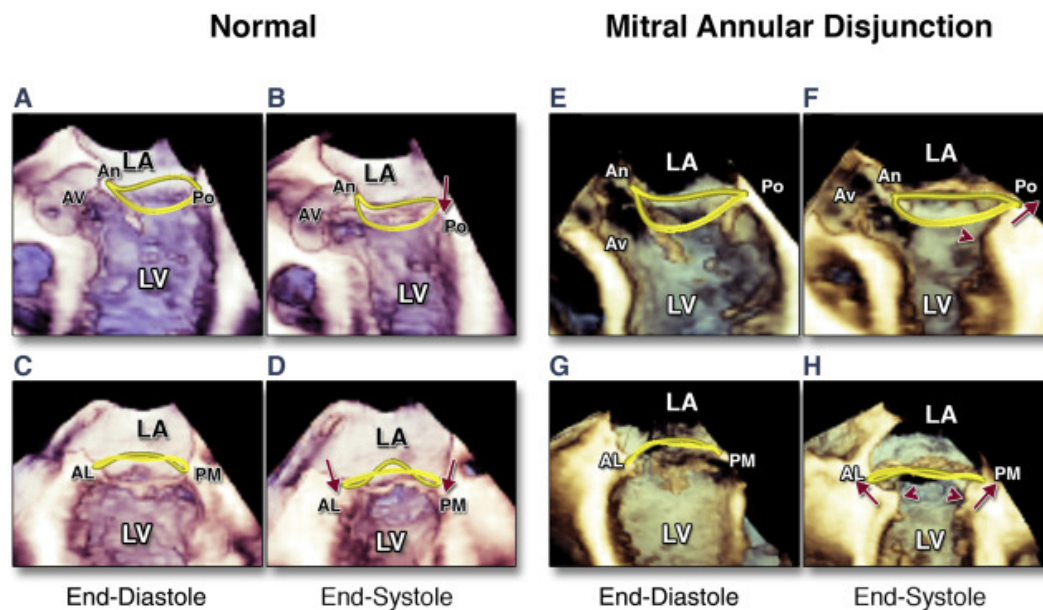


Figura 13 - Dinamiche di movimento dell'anello mitralico in presenza di anatomia normale (Normal) e di disgiunzione dell'anello mitralico (DAM). In un soggetto normale (A e B), il movimento della porzione posteriore dell'anello (Po) è accoppiata con la deformazione di LV. Po viene mosso verso l'apice ventricolare dalla contrazione longitudinale del ventricolo (freccia rossa), mentre la porzione anteriore dell'anello (An) è fissata alla radice aortica. (C e D) Le porzioni anterolaterale (AL) e posteromediale (PM) dell'anello vengono tirate verso il basso e verso l'interno (freccie rosse): tali movimenti del ventricolo sinistro muovono l'anello e lo piegano aumentando le profondità della conformazione a sella. (E e F) Diversamente, in presenza di DAM Po è scollegato rispetto a LV e segue il movimento (freccie rosse) dell'atrio sinistro (LA). (G e H) La dinamica anulare è disaccoppiata da LV, con conseguente aumento paradossale del diametro anulare in fase sistolica e perdita della conformazione a sella. (58)

In aggiunta a ciò, nel 1976 Gilbert et al. (61) avevano identificato in pazienti con PVM la presenza di una peculiare anomalia funzionale dell'anello mitralico, ossia un anomalo movimento dell'anello mitralico posteriore rispetto al miocardio adiacente, tale per cui il movimento in sistole dell'anello stesso non era più verso il basso ed anteriormente, quanto più quasi esclusivamente verso il basso, con assente movimento anteriore. Il movimento anomalo descritto da Gilbert et al. e poi ribattezzato curling è tipicamente associato alla presenza di DAM e comporta un'eccessiva mobilità dell'anello mitralico, come evidenziato dallo studio di Perazzolo Marra et al. (52).



Nello stesso studio di Perazzolo Marra et al. è poi stata portata all'attenzione la possibile associazione tra DAM, curling e prolasso valvolare aritmico maligno: i valori di DAM e dei diametri telediastolici e telesistolici dell'anello mitralico e la prevalenza di curling sistolico sono aumentati in pazienti aritmici con PVM e riscontro di LGE alla RMC (i quali presentavano, inoltre, maggiore degenerazione mixomatosa della valvola mitrale, intesa come aumentato spessore del lembo e maggiore distanza di prolasso in atrio sinistro) rispetto a pazienti senza riscontro di LGE in RMC (Figura 14). Inoltre, in pazienti con DAM è stata rilevata una maggiore incidenza di battiti ventricolari prematuri (CPVs) e di tachicardia ventricolare non sostenuta (TVNS).

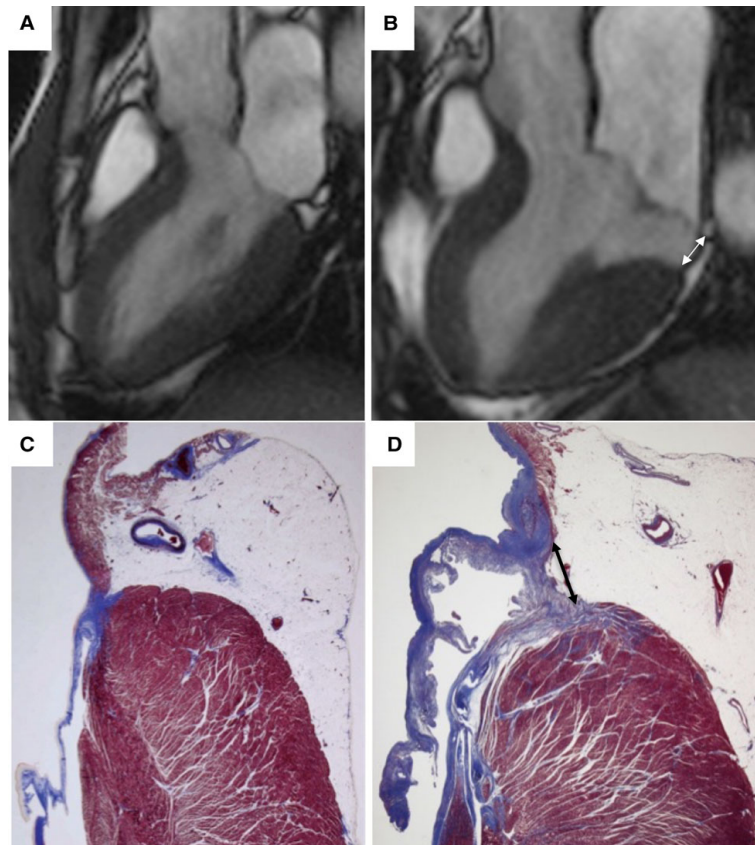


Figura 14 – DAM in RMC ed istologia in pazienti con PVM (a destra) ed in controlli sani (a sinistra). (A) Immagine di RMC con sequenza SSFP cine 3 camere in soggetto sano. (B) Immagine di RMC con sequenza SSFP cine 3 camere in paziente con PVM e DAM misurato in fase telesistolica (freccia bianca). (C) Istopatologia: sezione a livello dell'anello mitralico, colorata con colorazione tricromica di Masson; in soggetto sano si nota l'assenza di DAM. (D) Istologia: sezione a livello dell'anello mitralico, colorata con colorazione tricromica di Masson; in un paziente con PVM e DAM (freccia nera), morto per MCI. (47)



Sulla base di tutti questi riscontri è stata prodotta la *Padua hypothesis* sulla patogenesi degli eventi aritmici nel prolasso valvolare mitralico aritmico: DAM e curling sistolico comportano eccessiva motilità dell'anello mitralico ed anomala trazione a carico dei lembi mitralici (la quale ha come correlato all'auscultazione la presenza di "click" mesosistolico), andando a costituire la base per l'aumento paradossale del diametro dell'anello mitralico in telesistole e telediastole, per la degenerazione mixomatosa progressiva dei lembi e lo stiramento miocardico anomalo a carico dei muscoli papillari e del segmento inferobasale del ventricolo sinistro. Ne consegue l'aumento di stress parietale a carico delle suddette regioni, con sviluppo di ipertrofia e poi di fibrosi sostitutiva (34).

La genesi delle aritmie maligne vede, quindi, la presenza di un substrato (fibrosi miocardica), di un trigger (stiramento meccanico) che provochi PVBs e di un meccanismo patogenetico che colleghi il tutto.

Lo stiramento/frizione del miocardio a livello regionale, unito al possibile stimolo meccanico da parte di lembi prollassanti o di corde sovrabbondanti può essere trigger per lo sviluppo di PVBs ad origine fascicolare o dal tessuto di Purkinje.

Il riscontro, nello studio di Hutchins et al. (54), di pazienti con DAM e curling ma senza significativa presenza di PVM con un'età minore rispetto ai pazienti con DAM e PVM, depone a favore del possibile ruolo patogenetico del DAM nel favorire lo sviluppo di degenerazione mixomatosa a carico della valvola mitrale.

Simili rilievi vengono confermati dallo studio di DeJegard et al. (62), supportando il concetto di PVM quale patologia progressiva, con un fenotipo che si correla all'età ed al cui sviluppo contribuisce la presenza di DAM, il quale, però, anche in assenza di PVM può fungere da substrato in grado di favorire l'insorgenza di aritmie.

### 3.3. LA FIBROSI IN RISONANZA MAGNETICA CARDIACA

Una delle più comuni caratteristiche istologiche di un cuore colpito da patologia è la presenza di fibrosi miocardica. (63)

I meccanismi fisiopatologici che portano alla comparsa della stessa sono variabili, alcuni acuti, come nell'infarto, altri progressivi e potenzialmente reversibili, come nella cardiopatia ipertensiva.

Le principali tipologie di fibrosi cardiaca riscontrabili sono tre: fibrosi reattiva interstiziale, con distribuzione interstiziale diffusa e ad insorgenza progressiva, tipica di pazienti con cardiopatia ipertensiva e diabete mellito; fibrosi infiltrativa interstiziale, indotta da deposito di proteine insolubili (amiloidosi) o glicosfingolipidi (malattia di Anderson-Fabry); fibrosi sostitutiva, plessiforme, composta soprattutto di collagene I e che va a sostituire miociti danneggiati e morti per necrosi, può avere distribuzione localizzata (infarto, miocardite, CMI) o diffusa (insufficienza renale cronica). I primi due tipi di fibrosi nei loro stadi tardivi possono evolvere a fibrosi sostitutiva.

La presenza di fibrosi cardiaca, sia in modelli animali che nell'uomo, si associa a peggioramento della funzione cardiaca, dapprima diastolica e poi anche sistolica, con anormale rimodellamento cardiaco ed aumento della rigidità parietale, oltre che ad aumentata morbilità e mortalità cardiaca ed insorgenza di aritmie anche potenzialmente fatali. Conseguentemente tecniche diagnostiche che ne permettano la ricerca in vivo possono avere un importante impatto sulla prognosi del paziente. La prima modalità emersa per la ricerca di fibrosi cardiaca in vivo è stata la biopsia endomiocardica con successiva valutazione qualitativa del preparato istologico colorato con colorazione tricromica di Masson, gravata però da evidenti limitazioni quali l'invasività della tecnica, l'eventuale errore di campionamento e l'impossibilità di garantire una valutazione globale del ventricolo. Negli ultimi 20 anni la risonanza magnetica cardiaca è emersa quale metodica di imaging non invasiva che permetta una valutazione comprensiva dell'anatomia e della funzione cardiaca con livelli di accuratezza e riproducibilità inarrivabili e l'utilizzo dei mezzi di contrasto extracellulari a gadolinio nelle sequenze LGE hanno ulteriormente

ampliato la possibilità di descrivere con precisione la composizione tissutale del miocardio.

Nella RMC l'intensità di segnale dei singoli voxel dipende dalla densità di protoni (nuclei di idrogeno) presenti al loro interno e dai diversi tempi di rilassamento T1 e T2 dei singoli protoni, proprietà influenzate dall'ambiente molecolare che circonda gli stessi protoni: ciò comporta variazioni di T1 e T2 tra tessuti diversi, ma anche a livello dello stesso tessuto in dipendenza del suo stato fisiopatologico (infiammazione, edema o fibrosi).

A partire dalla fine degli anni '90 è stato introdotto l'utilizzo di mezzi di contrasto extracellulari a base di gadolinio, una sostanza altamente paramagnetica e che riduce il tempo di rilassamento T1 dei protoni del tessuto in cui si accumula, comportando un aumento di intensità delle stesse zone in sequenze T1-pesate. Il mdc utilizzato nella RMC è un mezzo di contrasto ad accumulo extracellulare, appositamente chelato a composti organici che ne limitino l'eccessiva distribuzione nello spazio extracellulare con conseguente tossicità (es. acido dietilentriamminopentacetico, Gd-DTPA). Esso viene trasportato dal flusso sanguigno al muscolo miocardico, dove entra a livello dello spazio extracellulare. I principali parametri che ne determinano l'accumulo (e conseguentemente l'intensità dei voxel nelle sequenze apposite) sono: perfusione tissutale e permeabilità dei vasi a livello locale, volume di distribuzione extracellulare e cinetica di wash-in e wash-out del mezzo di contrasto. In un tessuto cardiaco sano lo spazio extracellulare è ridotto e wash-in e wash-out sono relativamente rapidi.

In presenza di fibrosi miocardica, la base fisiopatologica per l'accumulo di mdc è data da una combinazione di aumento del volume di distribuzione extracellulare per l'agente e prolungati wash-in e wash-out a causa di una diminuita densità capillare nel tessuto fibrotico. Ciò comporta accumulo di gadolinio, riduzione del tempo di rilassamento T1 ed aumento di intensità in sequenze *inversion recovery (IR)*, le quali permettono di pesare l'immagine in T1 e di enfatizzare la differenza di segnale tra aree in cui si accumula il gadolinio ed aree sane mediante adeguata scelta del tempo di inversione (TI) nelle sequenze TI-scout, il quale permette di annullare il segnale proveniente dal miocardio sano.

Da notare che i mezzi di contrasto a gadolinio non sono marker specifici di fibrosi miocardica. LGE è causato da modificazioni della farmacocinetica del mezzo di contrasto dovute al processo fisiopatologico della fibrosi (63).

### **3.3.1. Dati di correlazione istologica**

La capacità della RMC di rilevare e quantificare la presenza di fibrosi miocardica in termini di accumulo di mezzo di contrasto al gadolinio è stata sfruttata e validata negli anni da più studi. In studi su animali si è indotto infarto miocardico con conseguente fibrosi riparativa e si è visto che la distribuzione del LGE in RMC correlava bene con l'effettiva presenza di fibrosi all'istologia. (64,65). LGE è stato inoltre osservato in cardiomiopatie non ischemiche dove è stato correlato con rimodellamento cardiaco patologico ed aumentato rischio di aritmie maligne (66,67).

Nello studio di Gulati et al. (68), 472 pazienti con cardiomiopatia dilatativa non ischemica (NIDC), diagnosticata secondo i criteri della World Health Organization (WHO) sono stati arruolati e seguiti in follow-up per una durata media di 5,3 anni al fine di stabilire se la presenza di fibrosi miocardica (rilevata mediante LGE-RMC) potesse risultare un fattore prognostico indipendente di mortalità per MCI nella cardiomiopatia dilatativa. In 142 (30%) pazienti si è riscontrata, a livello ventricolare, presenza di fibrosi mid-murale con un'estensione media pari al 2,5% della massa ventricolare, la quale si associava maggiormente a sesso maschile, storia di aritmie maligne ventricolari, ridotte pressioni arteriose sistolica e diastolica ed insufficienza cardiaca maggiormente sintomatica con necessario maggiore impegno terapeutico. In 7 pazienti con fibrosi mid-murale i cuori erano stati espantati (a seguito di morte o trapianto cardiaco) ed in tutti i casi si è riscontrato grande accordo tra i pattern di fibrosi riportati in vivo da LGE-RMC e le regioni di fibrosi riparativa evidenziate dall'analisi istologica. Altrettanto, 9 cuori da pazienti con RMC negativa per LGE mid-murale, espantati per morte o trapianto, sono risultati negativi per fibrosi anche all'analisi istologica (*Figura 15*).

Lo studio ha dimostrato che la presenza di fibrosi mid-murale riscontrata alla LGE-RMC si associa ad un aumento della mortalità da tutte le cause, indipendentemente dal valore di EF del ventricolo sinistro o da altri fattori prognostici noti e si associa inoltre ad aumento di rischio per MCI, MCI abortita, HF o trapianto cardiaco. La conclusione deponeva a favore della capacità di RMC con MdC di riscontrare efficacemente fibrosi miocardica in vivo in pazienti con cardiomiopatia dilatativa non ischemica, fornendo un fattore prognostico indipendente (ulteriore rispetto a LVEF) per mortalità da tutte le cause e MCI.

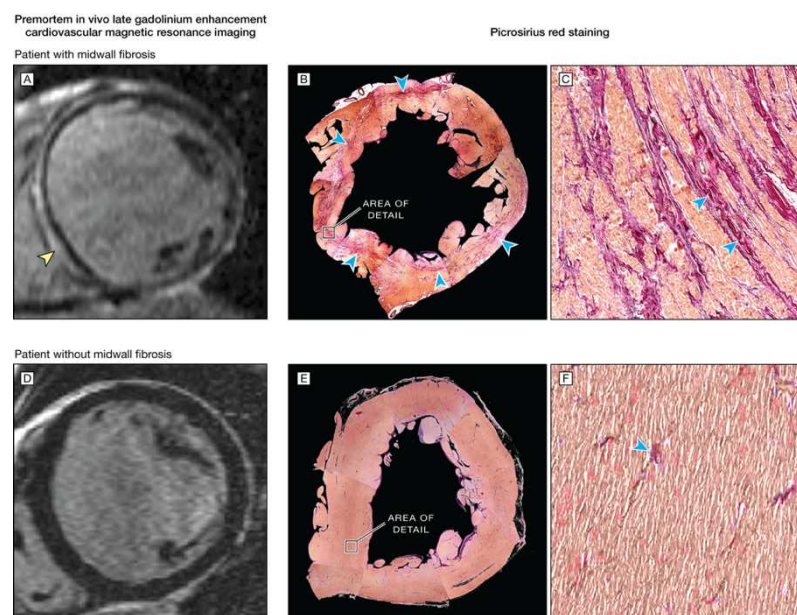


Figura 15 - Confronto tra paziente con CMD e fibrosi intramurale alla RMC con MdC morto improvvisamente (sopra) e paziente con CMD ed assenza di fibrosi intramurale alla RMC con MdC sottoposto a trapianto cardiaco (sotto). (A) RMC con MdC eseguita premortem in paziente con CMD mostra LGE con pattern quasi circonfrenziale (segmenti anteriore, settale, inferiore ed inferolaterale) a livello medio in LV (testa di freccia gialla). (B) Corrispondente sezione cardiaca in asse corto eseguita postmortem e colorata con picrosirius red per l'analisi macroscopica che mostra prominenti bande lineari di collagene (teste di freccia blu) che rispecchiano la distribuzione di LGE alla RMC con MdC. (C) Istopatologia della precedente sezione, colorata con picrosirius red: viene confermata la presenza di fibrosi sostitutiva (teste di freccia blu) nelle aree evidenziate dall'analisi macroscopica (area of detail); ingrandimento x300. (D) RMC con MdC premortem di paziente con CMD senza riscontro di LGE. (E) Corrispondente sezione cardiaca in asse corto eseguita postmortem e colorata con picrosirius red per l'analisi macroscopica che mostra assenza di regioni con sostituzione fibrosa. (F) Istopatologia della precedente sezione, colorata con picrosirius red: viene confermata l'assenza di fibrosi sostitutiva; nell'area evidenziata (area of detail) presenza di fibrosi perivascolare non sostitutiva (testa di freccia blu); ingrandimento x 300. Le immagini macroscopiche (B ed E) sono state ricomposte a partire da 156 immagini digitali sovrapposte prese ad ingrandimento x100. (68)

Sulla scorta del sopracitato lavoro, Perazzolo Marra et al. hanno prodotto uno studio simile (69) su pazienti con cardiomiopatia dilatativa, la cui natura non ischemica, però, in questo caso era stata stabilita in maniera inequivocabile mediante angiografia.

Sono stati inclusi 137 pazienti con NIDC angiograficamente accertata, sottoposti ad un follow-up della durata media di 3,1 anni basato su valutazioni cliniche seriate (ECG a 12 derivazioni, ETT, RMC con MdC ed angiografia coronarica, Holter delle 24h ogni 6 mesi, ECG registrati nel momento in cui fossero comparsi sintomi) con l'obiettivo di valutare l'impatto clinico (in termini di endpoint composito dato da tachicardia ventricolare sostenuta (TV), impianto di ICD appropriato, fibrillazione ventricolare o MCI) della presenza e del quantitativo di fibrosi miocardica sulla predizione del rischio aritmico nella NIDC. Nello studio la presenza di LV-LGE è stata riscontrata nel 55,5% dei pazienti, con pattern mid-murale prevalente ed estensione media pari al 9% della massa ventricolare. L'endpoint aritmico primario è stato riscontrato nel 16% dei pazienti, maggiormente presente in pazienti con LV-LGE alla RMC (77% contro il 51% in pazienti LV-LGE negativi), senza associazione con un pattern specifico di LGE e senza differenze associate alla % di massa di LGE misurata. La presenza di LV-LGE è stata confermata essere un predittore efficace ed indipendente di eventi aritmici maggiori e MCI in pazienti con NIDC, addirittura superiore all'utilizzo di LVEF <35%: RMC con MdC garantisce l'identificazione della fibrosi miocardica che può agire da potenziale substrato aritmogenico.

Iles et al. (70) hanno pubblicato uno studio di correlazione tra LGE e fibrosi all'istologia: 11 pazienti in lista d'attesa per trapianto cardiaco ed 8 pazienti con CMI ostruttiva in attesa di eseguire miectomia chirurgica sono stati sottoposti a RMC con MdC, i cuori trapiantati ed i pezzi chirurgici della miectomia sono poi stati sottoposti ad analisi istologica a seguito di colorazione con colorazione tricromica di Masson e picrosirius rosso. Nell'identificazione della fibrosi regionale lo studio ha dimostrato ottima correlazione tra le aree identificate con LGE alla RMC e le aree di fibrosi istologica (*Figura 16*), in particolare un'intensità di segnale di LGE pari a 6 deviazioni standard (SD) sopra al segnale del miocardio normale è

risultata essere quella con migliore correlazione istologica. Nella ricerca della fibrosi interstiziale diffusa il ruolo delle sequenze per LGE è minoritario, mentre maggiore importanza viene assunta dal mapping di T1 in fase post-contrastografica, dove si è riscontrata elevata correlazione istologica.

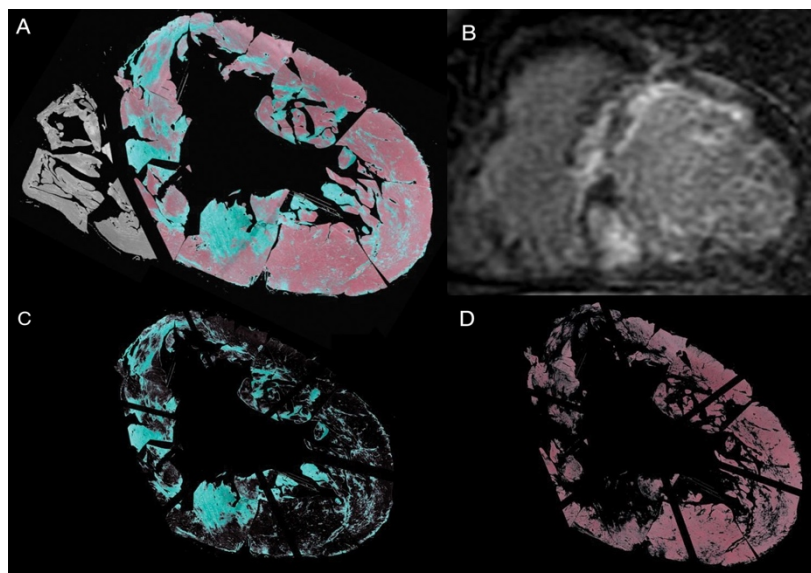


Figura 16 - Analisi istologica della fibrosi miocardica. (A) Sezione cardiaca in asse corto condotta a livello medio-ventricolare, colorata con colorazione tricromica di Masson e ricostruita con Adobe Photoshop CS6 Extended (PS6) che mostra presenza di fibre miocardiche (rosso) accanto a fibrosi sostitutiva (azzurro). (B) Immagine di RMC con MdC equivalente alla sezione precedente. Sequenza inversion recovery in asse corto condotta a livello medio-ventricolare che mostra presenza di LGE che ben correla con il riscontro macroscopico di fibrosi nell'immagine A. (C) Pixel rappresentativi di sola fibrosi. (D) Pixel rappresentativi solo di fibre miocardiche sane. (70)

Infine, anche gli stessi studi di Basso et al. (34) e di Perazzolo Marra et al. (52) sul prolasso valvolare mitralico aritmico, da cui il lavoro oggetto di questa tesi prende le sue mosse, ha dimostrato una sovrapposizione tra le aree in cui si riscontrava LGE alla RMC eseguita in pazienti vivi e con pregresse aritmie ventricolari complesse e le aree di fibrosi istologica riscontrata all'analisi autoptica dei cuori di pazienti morti improvvisamente.

In *Figura 17* si riporta un'immagine riassuntiva dei pattern più frequenti riscontrati nelle principali cardiopatie e cardiomiopatie non ischemiche.

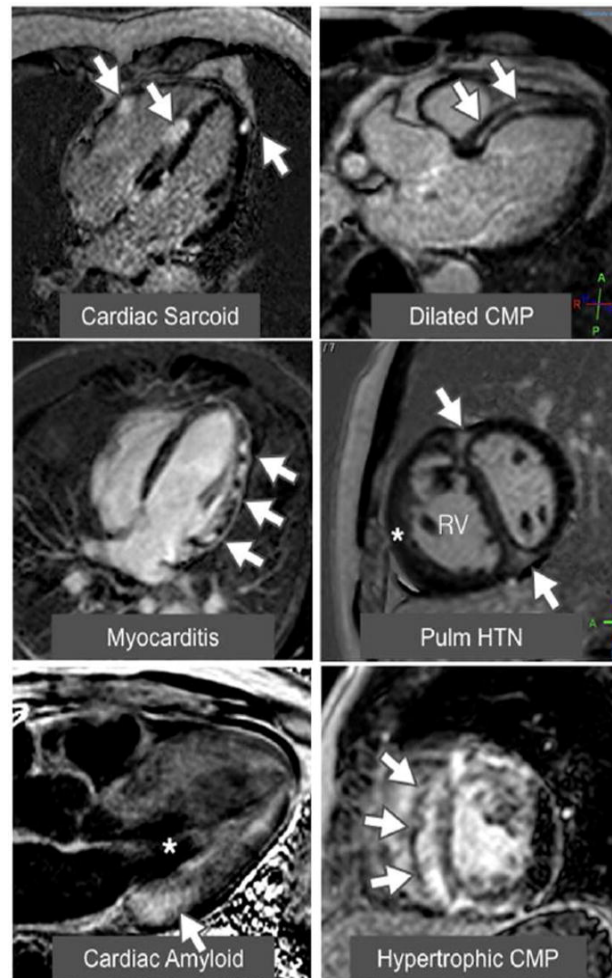


Figura 17 – Esempi di LGE in una selezione di cardiomiopatie non ischemiche. Sarcoidosi cardiaca: visualizzata con sequenza IR a 4 camere che mostra LGE focale intramurale e subepicardico (freccie bianche). Cardiomiopatia dilatativa: visualizzata con sequenza IR a 3 camere che mostra un pattern di tipo stria intramurale a livello settale (freccie bianche). Miocardite: visualizzata con sequenza IR a 4 camere che mostra LGE focale a livello subepicardico nella parete laterale di LV. Ipertensione polmonare: visualizzata con sequenza IR asse corto medio-ventricolare che mostra dilatazione ed ipertrofia (asterisco) di RV unitamente alla presenza di LGE a livello delle inserzioni anteriore ed inferiore di RV (freccie bianche). Amiloidosi cardiaca: visualizzata con sequenza IR a 3 camere che mostra annullamento del segnale del sangue intracavitario (asterisco) e LGE subendocardico circonferenziale in LV, più pronunciato nei punti di maggiore ipertrofia ventricolare (freccia bianca). Cardiomiopatia ipertensiva: visualizzata con sequenza IR asse corto medio-ventricolare che mostra ipertrofia asimmetrica del setto interventricolare con estesa presenza di LGE a livello del setto ipertrofizzato. (46)



### 3.3.2. Metodiche di quantificazione della fibrosi miocardica in RM cardiaca

Al fine di eseguire una quantificazione della fibrosi miocardica in risonanza magnetica cardiaca è necessario utilizzare il mezzo di contrasto a gadolinio ed apposite sequenze di risonanza che vadano a ricercare in maniera tardiva (a 10 minuti dalla somministrazione endovenosa) il suo eventuale accumulo (late gadolinium enhancement, LGE).

Per eseguire tale procedura si utilizza una specifica sequenza di impulsi denominata *inversion recovery*, una sequenza pesata in T1 (al fine di analizzare gli effetti del gadolinio in termini di riduzione del tempo di rilassamento T1) e con tempo di inversione tale da annullare il segnale del miocardio (nella sequenza TI-scout o look-locker è il tempo a cui il segnale dal miocardio sano è assente e quest'ultimo appare nero) e garantire la massima amplificazione della differenza del segnale tra miocardio sano (nero) ed area con accumulo tardivo di gadolinio (bianco).

La cicatrice fibrosa appare dunque più chiara, iperintensa nelle sequenze LGE ed in quanto tale può, dunque, essere definita in termini di intensità di segnale superiore al segnale del miocardio sano. Quanto detto può essere definito dall'occhio dell'operatore (*visual assessment*), ma apre anche la possibilità all'impiego di tecniche semiautomatizzate ed eseguibili da software in cui, dopo che l'operatore ha definito una regione di interesse (ROI) di miocardio sano il cui valore di intensità di segnale viene assunto come riferimento di valore medio di intensità di miocardio normale, il software potrà andare a ricercare e segnalare come aree di LGE tutte quelle regioni il cui valore di intensità sia superiore di un determinato *numero di deviazioni standard (SDs)* rispetto al valore della ROI. In particolare, le linee guida ufficiali (71) consigliavano l'utilizzo di valori di intensità pari a 2 SDs nella ricerca di LGE, ma a partire dal 2008 svariati studi hanno indagato la possibilità di utilizzo dei metodi semiautomatizzati di rilevazione e quantificazione di LGE nelle varie patologie cardiache, riscontrando che non sempre l'indicazione delle linee guida ufficiali fosse la tecnica migliore.

A tali tecniche se ne aggiunge un'altra definita *full width at half maximum (FWHM)*, in cui all'operatore è richiesto di definire una ROI a livello dell'area con la massima intensità del segnale a livello della regione in cui si sia accumulato il mezzo di contrasto ed il programma procede poi a definire come aree con LGE (utilizzate per la quantificazione) tutte quelle aree che hanno un'intensità pari o superiore al 50% dell'intensità della ROI.

## 4. SCOPO DELLO STUDIO

L'elaborato presentato ha i seguenti scopi di indagine:

- valutazione della presenza di fibrosi miocardica in soggetti affetti da prolasso valvolare mitralico aritmico, con normale funzione di pompa all'ecocardiogramma ed assenza di rigurgito mitralico;
- comparazione di diversi metodi di quantificazione della fibrosi (in termini di late gadolinium enhancement alla risonanza magnetica cardiaca) mediante software dedicato di post-processing al fine di individuare la metodologia più corretta e riproducibile;
- valutazione di follow-up dei pazienti affetti da prolasso valvolare mitralico aritmico in relazione alla quantificazione della fibrosi alla risonanza magnetica cardiaca.

## 5. MATERIALI E METODI

### 5.1. POPOLAZIONE DELLO STUDIO

Il nostro studio monocentrico osservazionale-retrospettivo-prospettico ha incluso pazienti consecutivi indirizzati alla Clinica Cardiologica dell'Azienda Ospedaliera di Padova tra il gennaio 2012 ed il gennaio 2020 con evidenza di aritmie ventricolari (AVs con morfologia a blocco di branca destro o polimorfe), diagnosi ecocardiografica di PVM e che sono stati sottoposti a RMC con MdC per l'identificazione di LGE.

Criteri di inclusione:

- riscontro di aritmie ventricolari (AVs) complesse;
- riscontro ecocardiografico di PVM.

Per AVs complesse si è intesa la presenza di FV o TV (presenza di tre o più CPVs consecutive), sia non-sostenuta (durata inferiore ai 30 s) che non sostenuta (durata superiore ai 30 s).

PVM è stato definito ecocardiograficamente per la presenza di prolasso in sistole di un singolo o di entrambi i lembi in atrio sinistro per una distanza  $> 2$ mm, con ispessimento valvolare  $> 5$  mm, visualizzato in asse lungo parasternale.

Tutti i pazienti sono stati sottoposti ad una valutazione clinica cardiovascolare approfondita che includeva anamnesi cardiologica personale e familiare, ECG, TTE 2D e RMC.

Criteri di esclusione sono stati:

- presenza di insufficienza mitralica moderata o severa;
- displasia tricuspidalica o insufficienza tricuspidalica;
- cardiomiopatie o anomalie cardiache congenite;
- condizioni di instabilità emodinamica;
- presenza di controindicazioni all'esecuzione di RMC.

Il follow-up dei pazienti è iniziato a partire dalla data della prima RMC a cui sono stati sottoposti presso l'Azienda Ospedaliera di Padova e si è concluso in data 01-06-2022. Le informazioni utili per la raccolta dei dati sono state reperite mediante il programma informatico *Galileo* (in dotazione all'Azienda Ospedaliera di Padova), mediante le cartelle cliniche cartacee depositate presso gli archivi dell'Azienda Ospedaliera di Padova o tramite colloqui con i pazienti stessi al momento del follow-up ambulatoriale o da remoto in maniera telematica.

Tutti i pazienti hanno dato il consenso informato per il trattamento dei loro dati.

## 5.2. IMAGING CON RISONANZA MAGNETICA CARDIACA

La risonanza magnetica cardiaca è stata eseguita con uno scanner a 1,5 T (Magnetom Avanto, Siemens Medical Solutions, Erlangen, Germania), utilizzando un apposito protocollo comprensivo. Tutte le immagini di risonanza sono state analizzate utilizzando CVI42 (client version 5.6.8 (1043), Circle Cardiovascular Imaging Inc., Calgary, Alberta, Canada).

**Analisi morfologica.** L'analisi morfologica e funzionale del ventricolo sinistro ha indagato volume del ventricolo sinistro, funzione sistolica, distanza del prolasso (distanza massima del prolasso a partire dall'anello mitralico durante il picco sistolico), spessori parietali telediastolici a livello basale e medio ed il loro rapporto e le variazioni del diametro valvolare in fase telesistolica e telediastolica. Si sono poi eseguite misurazioni di DAM e curling sistolico.

**Analisi della cicatrice.** Le sequenze per LGE sono state eseguite 10 minuti dopo la somministrazione del mezzo di contrasto endovenoso (gadobutrolo, Gadovist, Bayer; 0,2 mmol/kg di peso corporeo), utilizzando le stesse visualizzazioni delle sequenze SSFP cine, analizzando tutto il ventricolo. Il tempo di inversione (TI) è stato selezionato al fine di annullare il segnale del miocardio sano, utilizzando una sequenza look-locker. Le immagini sono state raccolte in due direzioni "phase-encoding" al fine di evitare artefatti.

La presenza di LV LGE è stata identificata dapprima mediante visual assessment e poi con le tecniche semiautomatizzate.

Nelle immagini per LGE i bordi endocardico ed epicardico del ventricolo sinistro sono stati tracciati manualmente per determinare la massa miocardica, escludendo i muscoli papillari ed il pool intertrabecolare di sangue dalla massa totale miocardica.

Al fine di quantificare LGE mediante visual assessment, è stata eseguita una planimetria manuale di tutti i pixel con un aumentato segnale nelle sezioni in asse corto del ventricolo sinistro.

Successivamente sono state applicate le tecniche semiautomatizzate di thresholding su scala di grigio, utilizzando 2 SD, 3 SD e 5 SD sopra l'intensità media di segnale del miocardio sano. L'intensità media di segnale del miocardio sano è stata stabilita disegnando una ROI a livello di una porzione di miocardio sano (regione di miocardio senza alcuna presenza di iperintensità potenzialmente indicativa di cicatrice fibrotica) su più sezioni consecutive in asse corto, cercando di ottenere ROIs che contenessero almeno 100 pixel.

Ulteriore tecnica utilizzata è stata la full width at half maximum (FWHM), in cui al fine di quantificare LGE è stata disegnata una ROI nella regione di miocardio con la maggiore intensità di segnale per poi eseguire il thresholding FWHM.

Al fine di escludere artefatti o falsi positivi, si è ritenuto essere presente LGE solo nel caso questo fosse stato visualizzato in due sezioni ortogonali (asse lungo ed asse corto). Per la quantificazione di LGE si è considerato solo il pattern di fibrosi indotto da PVM: parete basale infero-laterale e muscoli papillari (PMs), escludendo il pool di sangue intracavitario o artefatti da volume parziale pericardico. Non sono state analizzate sezioni senza LGE.

La quantità di LGE è stata espressa come percentuale della massa totale del ventricolo sinistro:  $(M_{LGE}/M_M) \times 100$ , con la massa espressa in grammi.

L'accordo intra-osservatore è stato determinato in tutti i pazienti, due mesi a seguito della prima analisi.

L'accordo inter-osservatore è stato eseguito da un secondo cardiologo esperto in RMC.

### 5.3. RACCOLTA DEI DATI

#### **Dati anagrafici:**

- nome e cognome del paziente;
- ID del paziente (n°): numero intero progressivo assegnato sulla base dell'ordine con cui si sono inseriti i diversi pazienti nel database;
- data di nascita (gg/mm/aaaa);
- data dell'esecuzione della prima RMC (gg/mm/aaaa);
- età (anni): età del paziente al momento dell'esecuzione della prima RMC;
- sesso (M/F).

#### **Dati di anamnesi cardiologica:**

- presenza di sintomi (sì/no);
- dispnea (sì/no);
- dolore toracico (sì/no);
- palpitazioni (sì/no);
- sincope (sì/no);
- arresto cardiaco (sì/no);
- aritmie ventricolari (sì/no);
- storia familiare positiva per MCI (sì/no).

#### **Dati elettrocardiografici (ECG):**

- onde T negative (sì/no);
- onde T negative nelle derivazioni inferiori (sì/no);
- onde T negative nelle derivazioni laterali (sì/no);
- onde T negative in V1-V3 (sì/no).

#### **Dati di analisi morfologica in RMC:**

- volume telediastolico indicizzato del ventricolo sinistro, LV EDVi (ml/m<sup>2</sup>);

- volume telesistolico indicizzato del ventricolo sinistro, LV ESVi (ml/m<sup>2</sup>);
- frazione d'eiezione del ventricolo sinistro, LV EF (%);
- massa del ventricolo sinistro indicizzata, (g/mq);
- volume telediastolico indicizzato del ventricolo destro, RV EDVi (ml/m<sup>2</sup>);
- volume telesistolico indicizzato del ventricolo destro, RV ESVi (ml/m<sup>2</sup>);
- frazione d'eiezione del ventricolo destro, RV EF (%);
- PVM lembo anteriore (sì/no): in caso affermativo, si è misurata la distanza di prolasso del lembo anteriore (mm);
- PVM lembo posteriore (sì/no): in caso affermativo, si è misurata la distanza di prolasso del lembo posteriore (mm);
- PVM a carico di entrambi i lembi (sì/no); in caso affermativo si sono misurate le distanze di prolasso dei lembi anteriore e posteriore (mm);
- spessore della parete laterale del ventricolo sinistro a livello basale (mm);
- spessore della parete laterale del ventricolo sinistro a livello medio (mm);
- rapporto tra gli spessori parietali laterali basale/medio;
- variazione sisto-diastolica del diametro dell'anello mitralico (mm);
- DAM (sì/no): in caso affermativo, entità del DAM in fase telesistolica (mm);
- curling sistolico (sì/no): in caso affermativo si è indagata l'entità del curling (mm) e la presenza di curling severo ( $\geq 3,5$  mm) (sì/no);
- pattern LGE associato a PVM (sì/no): in caso affermativo viene indicata se LGE sia presente a livello della parete basale infero-laterale (sì/no) o a livello dei muscoli papillari (sì/no).

#### **Dati di quantificazione di LGE in RMC:**

- LGE con visual assessment (espresso prima in % di massa miocardica e poi in grammi di massa): in base all'analisi dell'osservatore 1, della seconda analisi dell'osservatore 1 e dell'analisi dell'osservatore 2 (se eseguita);



- LGE con metodica FWHM (espresso prima in % di massa miocardica e poi in grammi di massa): in base all'analisi dell'osservatore 1, della seconda analisi dell'osservatore 1 e dell'analisi dell'osservatore 2 (se eseguita);
- LGE con metodica 2 SDs (espresso prima in % di massa miocardica e poi in grammi di massa): in base all'analisi dell'osservatore 1, della seconda analisi dell'osservatore 1 e dell'analisi dell'osservatore 2 (se eseguita);
- LGE con metodica 3 SDs (espresso prima in % di massa miocardica e poi in grammi di massa): in base all'analisi dell'osservatore 1, della seconda analisi dell'osservatore 1 e dell'analisi dell'osservatore 2 (se eseguita);
- LGE con metodica 5 SDs (espresso prima in % di massa miocardica e poi in grammi di massa): in base all'analisi dell'osservatore 1, della seconda analisi dell'osservatore 1 e dell'analisi dell'osservatore 2 (se eseguita);

**Follow-up dei pazienti:**

- data della prima RMC (gg/mm/aaaa);
- data del follow-up (gg/mm/aaaa);
- riscontro di sincope al follow-up (sì/no): in caso affermativo, data della sincope (gg/mm/aaaa);
- riscontro di MCI al follow-up (sì/no);
- riscontro di MCI abortita al follow-up (sì/no) ed in caso affermativo, data di MCI abortita (gg/mm/aaaa);
- impianto di ICD (sì/no) ed in caso affermativo, data impianto ICD (gg/mm/aaaa);
- shock correttamente erogato da ICD (sì/no) ed in caso affermativo, data di shock ICD (gg/mm/aaaa);
- data di esecuzione di ecocardiografia al follow-up o in momenti successivi alla prima RMC (gg/mm/aaaa)
- frazione di eiezione misurata in ecocardiografia al follow-up o in momenti successivi alla prima RMC (%);
- aggravamento dell'insufficienza mitralica riscontrato al follow-up (sì/no);

- intervento di riparazione della valvola mitrale (si/no) ed in caso affermativo, data dell'intervento di riparazione della valvola mitrale (gg/mm/aaaa).

#### 5.4. ANALISI STATISTICA

Le variabili categoriali sono presentate come numeri assoluti e percentuali (%) mentre le variabili continue sono presentate come media e deviazione standard o come mediana (con intervalli interquartili, IQR) come appropriato. Per i confronti delle variabili categoriali tra i gruppi, sono stati utilizzati il test chi quadrato di Pearson e il test esatto di Fisher, come appropriato. Per il confronto delle variabili continue tra due gruppi, è stato utilizzato il test U di Mann-Whitney per variabili non normalmente distribuite.

Si è utilizzato il test della somma dei ranghi di Wilcoxon (paired Wilcoxon test) al fine di comparare le misure di quantificazione di LGE eseguite con il visual assessment e le altre metodiche semiautomatizzate in indagine. Sono stati utilizzati grafici di Bland-Altman al fine di visualizzare il consenso tra il visual assessment e le altre metodiche semiautomatizzate per la quantificazione di LGE.

Coefficienti di correlazione intra-classe (ICC) sono stati calcolati al fine di valutare la variabilità intra- ed inter-osservatore per ciascun metodo di quantificazione di LGE.

I dati sono stati analizzati utilizzando Excel e SPSS versione 27.0. Per tutte le analisi statistiche,  $P < 0.05$  è stato considerato significativo.

## 6. RISULTATI

### 6.1. CARATTERISTICHE DELLA POPOLAZIONE

Nel periodo compreso tra gennaio 2012 e gennaio 2020 sono stati inclusi nello studio 66 pazienti indirizzati alla Clinica Cardiologica di Padova per il riscontro di aritmie (AVs a morfologia di blocco di branca destro o polimorfe) con associata diagnosi ecocardiografica di PVM (ulteriori criteri di inclusione descritti nel *Capitolo 4*), i quali sono stati sottoposti a RMC per l'identificazione e la quantificazione di LGE. Sono stati analizzati dati clinici, elettrocardiografici e di risonanza magnetica nella popolazione complessiva (n=66) e separatamente in pazienti con riscontro di LGE (n=41) e senza riscontro di LGE (n=25).

#### 6.1.1. Caratteristiche demografiche e cliniche

<b>Caratteristiche demografiche e cliniche</b>	<b>Intera coorte (n=66)</b>	<b>No LGE (n=25)</b>	<b>LGE (n=41)</b>	<b>p value</b>
<b>Età</b>	44 (37, 55)	47 (29, 54)	43 (40, 55)	0.937
<b>Sesso femminile</b>	47 (71%)	15 (60%)	32 (78%)	0.119
<b>Sintomi</b>	40 (61%)	16 (64%)	24 (59%)	0.662
<b>Dispnea</b>	3 (4.5%)	0 (0%)	3 (7.3%)	0.170
<b>Dolore toracico</b>	5 (7.6%)	1 (4%)	4 (9.8%)	0.395
<b>Cardiopalmo</b>	35 (53%)	13 (52%)	22 (54%)	0.897
<b>Sincope</b>	7 (11%)	3 (12%)	4 (9.8%)	0.776
<b>Arresto cardiaco</b>	2 (3%)	1 (4%)	1 (2.4)	0.722
<b>AVs</b>	26 (39%)	5 (20%)	21 (51%)	0.012
<b>Storia familiare di MCI</b>	8 (12%)	6 (24%)	2 (4.9%)	0.022

Tabella I - Principali caratteristiche cliniche della popolazione. Risultati riportati come mediana (primo e terzo quartile) o numero assoluto (%). AV: aritmia ventricolare. LGE: accumulo tardivo di mezzo di contrasto al gadolinio. MCI: morte cardiaca improvvisa.

Le principali caratteristiche demografiche e cliniche della popolazione studiata sono riportate in *Tabella I*.

La mediana dell'età dei pazienti è risultata essere di 44 anni, inferiore nei pazienti con riscontro di LGE alla RMC, per quanto la differenza di età media tra i due gruppi non sia risultata significativa.

Come mostrato in *Figura 18*, i pazienti di sesso femminile sono risultati essere 47 (71%) all'interno della popolazione complessiva.

Sesso dei pazienti



Figura 18 -Distribuzione della popolazione per sesso (71% femmine; 29% maschi)

Una maggiore percentuale di donne all'interno del gruppo con LGE, per quanto, anche in questo caso, la differenza tra i due gruppi non fosse statisticamente significativa.

Sesso dei pazienti in relazione al riscontro di LGE



Figura 19 – Distribuzione per sesso delle sottopopolazioni di pazienti senza LGE e con LGE. Tra i pazienti senza LGE il 60% era femmina, mentre tra i pazienti con LGE il 78% era femmina.

Il 61% dei pazienti ha sperimentato sintomi correlabili con la presenza di prolasso valvolare mitralico aritmico. I sintomi più frequenti sono stati il riscontro di

cardiopalmi (53%) e di sincope (11%), seguiti da dolore toracico (7,6%) e dispnea (4,5%).

Nello specifico dei due sintomi più frequenti (cardiopalmi e sincope) non è emersa differenza statisticamente significativa tra pazienti con o senza riscontro di LGE alla RMC.

Aritmie ventricolari (AVs) sono state rilevate nel 39% dei pazienti, significativamente più presenti nei pazienti con successivo riscontro di LGE alla RMC (51% contro il 20% in pazienti privi di LGE;  $p=0.012$ , si veda *Figura 20*).

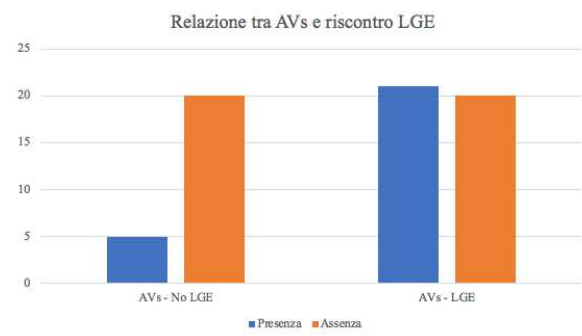


Figura 20 – Distribuzione delle sottopopolazioni No LGE e LGE in base alla presenza o assenza di aritmie ventricolari (AVs) documentate. Il 51% dei pazienti con LGE ha sperimentato AVs contro il 20% dei pazienti No LGE ( $p=0,012$ ).

La presenza di anamnesi familiare positiva per MCI è stata paradossalmente riscontrata con maggiore frequenza in pazienti senza LGE (24% contro il 4,9% in pazienti LGE positivi).

### 6.1.2. Reperti elettrocardiografici

Tutti i pazienti selezionati sono stati sottoposti a studio elettrocardiografico (ECG) a 12 derivazioni, i cui risultati sono elencati nella *Tabella II*.

<b>Caratteristiche ECG</b>	<b>Intera coorte (n=66)</b>	<b>No LGE (n=25)</b>	<b>LGE (n=41)</b>	<b>p value</b>
<b>Onde T negative</b>	8 (12 %)	3 (12%)	5 (12%)	0,981
<b>Onde T negative – derivazioni inferiori</b>	6 (9.1%)	2 (8%)	4 (9.8%)	0,810
<b>Onde T negative – derivazioni laterali</b>	1 (1.5%)	0 (0%)	1 (2.4%)	0,431
<b>Onde T negative – V1-V3</b>	1 (1.5%)	1 (4%)	0 (0%)	0,197

Tabella II - Caratteristiche ECG. I risultati sono espressi in valore assoluto (%).

In 8 pazienti (12%) dell'intera coorte sono state riscontrate anomalie elettrocardiografiche di ripolarizzazione ventricolare in termini di inversione delle onde T, principalmente a livello delle derivazioni inferiori (n=6; 75% dei pazienti con inversione delle onde T). I restanti due casi presentavano onde T negative nelle derivazioni laterali (n=1) ed a livello delle derivazioni precordiali V1-V3 (n=1). Per nessuna delle alterazioni elettrocardiografiche è stata riscontrata differenza di distribuzione statisticamente significativa tra i due gruppi LGE e No LGE

### 6.1.3. Reperti di risonanza magnetica cardiaca

Tutti i pazienti sono stati sottoposti ad un protocollo di RMC al fine di ottenere uno studio comprensivo della morfologia e della funzione ventricolare oltre che un'analisi della composizione tissutale del miocardio mediante utilizzo di LGE.

I risultati della RMC sono esposti in *Tabella III*.

<b>Caratteristiche RMC</b>	<b>Intera coorte (n=66)</b>	<b>No LGE (n=25)</b>	<b>LGE (n=41)</b>	<b>p value</b>
<b>LV EDVi (ml/mq)</b>	90 (75-105)	90 (71-105)	93 (80-104)	0,625
<b>LV ESVi (ml/mq)</b>	36 (28, 44)	31 (23, 39)	37 (31-44)	0,038
<b>LV EF (%)</b>	60,5 (57-65)	65,0 (61-68)	58,0 (56-61)	<0,001
<b>Massa LV (g/mq)</b>	53 (45-62)	53 (48-60)	53 (45-64)	0,741
<b>RV EDVi (ml/mq)</b>	80 (71-93)	83 (64-96)	79 (71-92)	0,984
<b>RV ESVi (ml/mq)</b>	32 (22-38)	29 (20-41)	33 (22-37)	0,587
<b>RV EF (%)</b>	64 (58-69)	65 (60-70)	61 (57-69)	0,054
<b>PVM solo anteriore</b>	2 (3,0%)	1 (4,0%)	1 (2,4%)	0,722
<b>PVM solo posteriore</b>	20 (30%)	13 (52%)	7 (17%)	0,003
<b>PVM bileaflet</b>	44 (67%)	11 (44%)	33 (80%)	0,002
<b>Spessore LV parete laterale basale (mm)</b>	8,3 (7-11)	8,2 (7-10)	8,8 (7-11)	0,615
<b>Spessore LV parete laterale media (mm)</b>	4,55 (4-5,45)	4,5 (4-5,6)	4,60 (4-5)	0,665
<b>Rapporto spessore LV basale/media</b>	1,8 (1,6-2)	1,67 (1,55-1,9)	1,83 (1,72-2)	0,056
<b>Variazione sisto-diastolica del diametro di AM (mm)</b>	9,5 (6-14)	8,0 (6-10)	11,0 (7-15)	0,011
<b>Distanza di prolasso lembo anteriore (mm)</b>	2,05 (0-4,42)	0 (0-3)	3,00 (1-5,60)	0,002
<b>Distanza di prolasso lembo posteriore (mm)</b>	5,55 (3,28-8,07)	3,60 (2,1-5)	7 (4,6-10)	<0,001
<b>Curling</b>	44 (67%)	10 (40%)	34 (83%)	<0,001
<b>Curling (mm)</b>	3,1 (0-4,47)	0 (0-2,9)	4 (3-5)	<0,001
<b>Curling severo (<math>\geq 3.5</math> mm)</b>	32 (48%)	5 (20%)	27 (66%)	<0,001

<b>DAM</b>	44 (67%)	9 (36%)	35 (85%)	<0,001
<b>DAM telesistolico (mm)</b>	5,2 (0-7)	0 (0-4,6)	6,0 (4,8-8)	<0,001
<b>LGE inf.-basale LV</b>	33 (50%)	0 (0%)	33 (80%)	<0,0001
<b>LGE muscoli papillari</b>	25 (38%)	0 (0%)	25 (61%)	<0,0001

Tabella III: caratteristiche di RMC. Risultati espressi come mediana (primo e terzo quartile) o come numero assoluto (%). AM: anello mitralico. Bileflea: PVM a carico di entrambi i lembi. EDVi: volume telediastolico indicizzato. EF: frazione d'iezione. ESVi: volume telesistolico indicizzato. LV: ventricolo sinistro. DAM: disgiunzione dell'anello mitralico. Massa LV espressa come valore indicizzato. PVM: prolasso valvolare mitralico. RV: ventricolo destro. RMC: risonanza magnetica cardiaca

I dati raccolti in merito al volume telediastolico indicizzato del ventricolo sinistro (LV EDVi) mostrano un valore mediano di 90 ml/mq nell'intera coorte, di 90 ml/mq nei pazienti No LGE e di 93 ml/mq nei pazienti LGE, con una differenza non significativa tra i due gruppi.

Il volume telesistolico indicizzato del ventricolo sinistro (LV ESVi) presentava un valore mediano di 36 ml/mq nell'intera coorte, con, in questo caso, differenza statisticamente rilevante tra pazienti No LGE (31 ml/mq) e pazienti LGE (37 ml/mq).

La frazione d'iezione del ventricolo sinistro (LV EF) ha avuto un valore mediano di 60,5% nell'intera coorte e nei pazienti con LGE si è rilevato un valore significativamente ridotto (58% vs 65%,  $p < 0,001$ ).

La massa ventricolare sinistra indicizzata è risultata avere valore mediano di 53 g/mq nella popolazione complessiva, sia nella coorte No LGE, sia in quella LGE.

Relativamente al ventricolo destro, per i parametri analizzati non si è rilevata differenza statisticamente significativa tra pazienti No LGE e LGE. La mediana del valore di volume telediastolico indicizzato (RV EDVi) è risultata di 80 ml/mq nella popolazione complessiva, di 83 ml/mq nei pazienti No LGE e di 79 ml/mq nei pazienti LGE. Il valore mediano di volume telesistolico indicizzato (RV ESVi) è risultato di 32 ml/mq nella popolazione complessiva, di 29 ml/mq nei pazienti No LGE e di 33 ml/mq nei pazienti LGE. La frazione d'iezione (RV EF) ha avuto un valore mediano di 64% nell'intera coorte, di 65% nei pazienti No LGE e 61% nei pazienti LGE.



All'analisi morfologica, il prolasso della valvola mitrale ha avuto interessamento solo a carico del lembo anteriore in 2 pazienti (3% dell'intera coorte), 1 senza riscontro di LGE associato ed 1 LGE positivo.

Il prolasso a carico solo del lembo mitralico posteriore è stato riscontrato in 20 pazienti (30% della popolazione totale), rispettivamente in 13 pazienti, (52%) senza LGE ed in 7 pazienti (17%) con LGE.

Il coinvolgimento di entrambi i lembi da parte della patologia valvolare è stato rilevato in 44 pazienti (67%) della popolazione globale, significativamente più rappresentato nei pazienti con LGE (33 pazienti, 80%) e nei pazienti No LGE (11, 44%).

L'interessamento dei diversi lembi valvolari da parte del prolasso valvolare mitralico nella popolazione complessiva e nelle due sottopopolazioni con e senza LGE può essere visualizzata nel grafico in *Figura 21*.

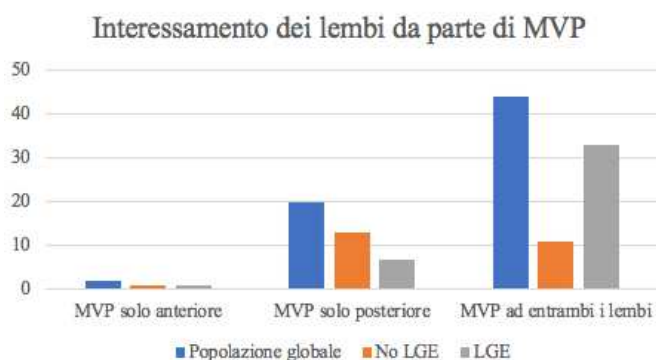


Figura 21– Distribuzione dell'interessamento dei lembi valvolari da parte di PVM nella popolazione generale e nelle sottopopolazioni senza LGE e con LGE.

Si è poi andati a misurare la distanza di prolasso a carico dei due lembi della valvola mitralica (calcolato come distanza del punto di massimo inarcamento sistolico in atrio sinistro a partire dal piano atrio-ventricolare). Per il lembo anteriore, il valore mediano di distanza di prolasso è pari a 2,05 mm nella popolazione generale, a 0 mm nella popolazione senza LGE ed a 3,00 nella popolazione con LGE: la

differenza tra i due gruppi è statisticamente significativa ( $p = 0,002$ ). Si veda il grafico in *Figura 22*.

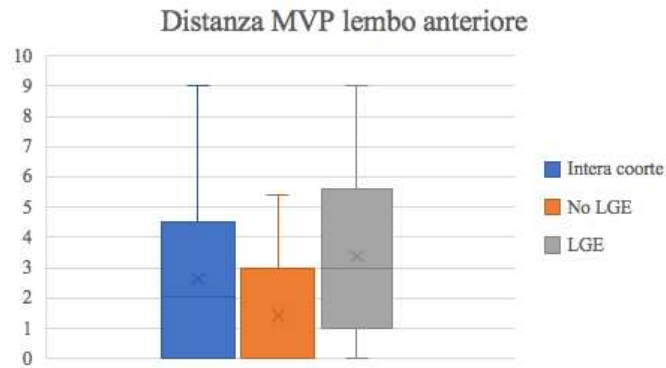


Figura 22 - Box plot con i valori di distanza di prollasso del lembo anteriore (mm) nella popolazione generale e nelle sottopopolazioni senza LGE e con LGE.

Per il lembo posteriore, il valore mediano di distanza di prollasso è pari a 5,55 mm nella popolazione generale, a 3,60 mm nel sottogruppo senza LGE ed a 7,00 mm nel sottogruppo con LGE, con una differenza significativamente correlata ( $p < 0,001$ ) con la presenza o assenza di LGE, come visibile nel grafico in *Figura 23*.

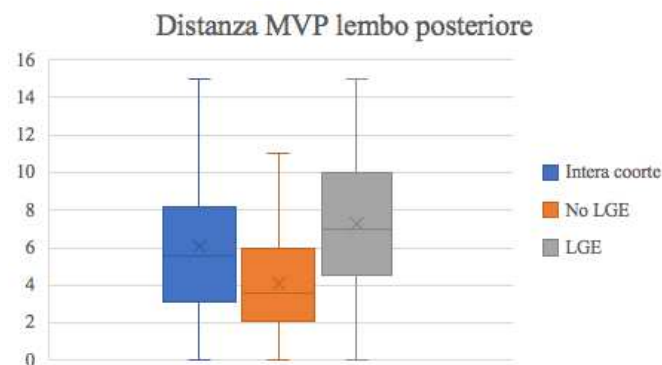


Figura 23 - Box plot con i valori di distanza di prollasso del lembo posteriore (mm) nella popolazione generale e nelle sottopopolazioni senza LGE e con LGE.

Lo spessore parietale del ventricolo sinistro è stato misurato a livello basale e medio, calcolando poi il rapporto basale/medio. Nell'intera popolazione sono stati rilevati valori mediani di spessore pari a 8,3 mm a livello basale e 4,55 mm a livello medio, con un rapporto tra i due pari ad 1,8. Nei pazienti senza LGE i valori mediani di spessore parietale del ventricolo sinistro sono stati di 8,2 mm a livello basale e 4,5 mm a livello apicale, con un rapporto tra i due pari ad 1,67. Nei pazienti con LGE lo spessore parietale basale mediano è risultato essere di 8,8 mm e quello a livello medio di 4,6 mm, con un rapporto tra i due pari ad 1,83. Non sono emerse differenze significative di distribuzione dello spessore parietale in relazione alla presenza o assenza di LGE.

L'analisi della variazione sisto-diastolica del diametro dell'anello mitralico ha riportato come valore mediano di variazione 9,6 mm nella popolazione generale, 8,0 mm nel gruppo di pazienti senza presenza di LGE e 11,0 mm nel gruppo con LGE: anche in questo caso non si è registrata differenza significativa tra i due gruppi.

Si è poi presa in considerazione la presenza di curling sistolico, riscontrato alla RMC in 44 pazienti (67%) dell'intera popolazione, 10 di questi non presentavano LGE (40% della popolazione No LGE), mentre in 34 pazienti con curling sistolico concomitava riscontro di LGE (83% della popolazione LGE), facendo emergere una differenza significativa ( $p < 0,001$ ).

Il curling sistolico è poi stato quantificato in mm tracciando, in fase telesistolica, una linea tra la sommità della parete basale inferolaterale del ventricolo sinistro e la giunzione tra parete dell'atrio sinistro ed il punto di attacco del lembo posteriore all'anello mitralico, ed a partire da tale linea, una nuova linea, perpendicolare alla precedente, diretta al limite inferiore dell'anello mitralico.

A livello dell'intera coorte il curling sistolico mediano è risultato essere di 3,1 mm, a livello della popolazione No LGE di 0 mm e nella popolazione con riscontro di LGE di 4 mm, con una differenza statisticamente rilevante ( $p < 0,001$ ). I risultati sono raffigurati nel grafico in *Figura 24*.

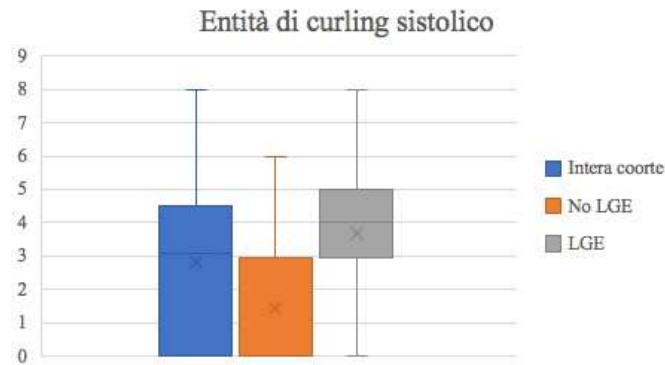


Figura 24 - Box plot con i valori di distanza di curling sistolico (mm) nella popolazione generale e nelle sottopopolazioni senza LGE e con LGE.

Si è definito come curling sistolico severo il riscontro di un valore di curling  $\geq 3,5$  mm. Questo è stato riscontrato in 32 pazienti (48% dell'intera coorte), 5 dei quali senza concomitante presenza di LGE (20% della coorte No LGE) e 27 con associato pattern di LGE imputabile alla patologia mitralica in questione (66% della coorte LGE), con una differenza statisticamente significativa tra i due gruppi ( $p < 0,001$ ). La disgiunzione dell'anello mitralico (DAM) è stata riscontrata in 44 pazienti (67% dell'intera coorte), 9 senza LGE associato (36% della coorte No LGE), 35 con associata presenza di LGE (85% della rispettiva coorte), con differenza significativa tra i due gruppi ( $p < 0,001$ ).

DAM è poi stato quantificato in mm in fase telesistolica tracciando una linea tra la sommità della parete inferobasale laterale e la giunzione tra parete dell'atrio sinistro ed il punto di attacco del lembo posteriore all'anello mitralico.

DAM è risultato avere valore mediano di 5,2 mm nella popolazione generale, di 0 mm nella popolazione No LGE e di 6,0 mm nella popolazione LGE ( $p < 0,001$ ), in *Figura 25*.

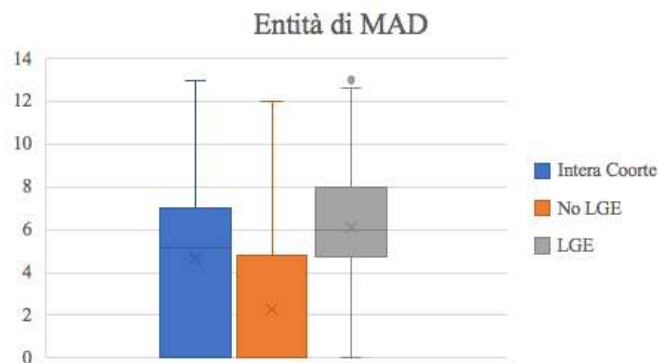


Figura 25 - Box plot con i valori di distanza di DAM (mm) calcolati in fase telesistolica, nella popolazione generale e nelle sottopopolazioni senza LGE e con LGE.

Come già anticipato all'inizio del capitolo, il riscontro di pattern LGE associabile alla patologia del prolasso valvolare mitralico nell'intera coorte è avvenuto in 41 pazienti (62%), mentre 25 pazienti (38%) non hanno avuto riscontro di LGE.

Nello specifico dei pazienti con LGE i due pattern principali riscontrabili sono la presenza di LGE a livello della parete basale inferolaterale o a livello dei muscoli papillari. LGE a livello della parete basale inferolaterale è stato identificato in 33 pazienti, nello specifico in 15 pazienti era presente come unico pattern riscontrabile (37% dei pazienti LGE), mentre in 18 pazienti (44%) si trovava associato alla presenza di LGE nei muscoli papillari. LGE nei muscoli papillari è stato riscontrato in 25 pazienti, in 7 (17%) dei quali come pattern isolato e non associato a LGE a livello della parete basale inferolaterale. In un paziente non è stato possibile identificare un pattern catalogabile nelle due suddette categorie.

Complessivamente si rileva che pazienti con LGE avevano maggiore probabilità di presentare un elevato volume telesistolico indicizzato del ventricolo sinistro ( $p = 0,038$ ) ed una ridotta frazione d'eiezione del ventricolo sinistro ( $p < 0,001$ ).

Inoltre, il riscontro di LGE si associava maggiormente alla presenza di PVM a carico del lembo posteriore ( $p = 0,003$ ) o di entrambi i lembi ( $p = 0,002$ ), ad un aumentata distanza di prolasso, indipendentemente dal lembo prolassante ( $p = 0,002$  per il lembo anteriore e  $p < 0,001$  per il posteriore), al riscontro di curling sistolico ( $p < 0,001$ ) e di DAM ( $p < 0,001$ ).

## 6.2. METODICHE DI QUANTIFICAZIONE DI LGE IN RMC

### 6.2.1. Quantificazione di LGE in RMC

La risonanza magnetica cardiaca è stata eseguita correttamente in tutti i pazienti. LGE è stato riscontrato in 41 pazienti (62%) e solo in quest'ultimi sono state poi applicate le metodiche di RMC volte alla quantificazione di LGE (visual assessment, FWHM, 2 SDs, 3 SDs, 5 SDs). LGE è stato quantificato due volte da un primo cardiologo esperto in imaging cardiovascolare (la seconda valutazione è avvenuta a due mesi di distanza dalla prima) ed un'ulteriore valutazione è stata eseguita da un secondo cardiologo esperto in RMC, senza che quest'ultimo fosse a conoscenza delle valutazioni del primo cardiologo.

Il quantitativo di LGE rilevato dalle metodiche applicate è riportato in *Tabella IV*, pannelli *a, b, c*.

<b>Metodica di quantificazione LGE</b>	<b>% LGE</b>
<b>LGE visual assessment</b>	2,3 (1,5-3)
<b>LGE FWHM</b>	3,4 (2,9-4,2)
<b>LGE 2 SDs</b>	9 (6,8-10,9)
<b>LGE 3 SDs</b>	5,2 (4,6-7)
<b>LGE 5 SDs</b>	2,1 (1,6-3,1)

Tabella IVa - Metodiche di quantificazione di LGE in RMC. LGE è espresso come percentuale mediana (%) di massa ventricolare (IQR: primo e terzo quartile). FWHM: full width at half maximum. LGE: accumulo tardivo di gadolinio. SDs: deviazioni standard

<b>Metodica di quantificazione LGE</b>	<b>% LGE</b>
<b>LGE visual assessment</b>	2,4 (1,06)
<b>LGE FWHM</b>	3,6 (1,21)
<b>LGE 2 SDs</b>	9,2 (3,09)
<b>LGE 3 SDs</b>	5,7 (1,73)
<b>LGE 5 SDs</b>	2,4 (0,98)

Tabella IVb - Metodiche di quantificazione di LGE in RMC. LGE è espresso come percentuale (%) media di massa ventricolare (deviazione standard). FWHM: full width at half maximum. LGE: accumulo tardivo di gadolinio. SDs: deviazioni standard

<b>Metodica di quantificazione LGE</b>	<b>Grammi LGE</b>
<b>LGE visual assessment</b>	1,4 (0,81)
<b>LGE FWHM</b>	2,0 (1,12)
<b>LGE 2 SDs</b>	4,8 (2,25)
<b>LGE 3 SDs</b>	3,1 (1,46)
<b>LGE 5 SDs</b>	1,3 (0,78)

Tabella IVc - Metodiche di quantificazione di LGE in RMC. LGE è espresso come numero assoluto di grammi rilevati in media (deviazione standard). FWHM: full width at half maximum. LGE: accumulo tardivo di gadolinio. SDs: deviazioni standard

Per la quantificazione di LGE e fibrosi miocardica, il visual assessment ha riscontrato un valore mediano di % di LGE pari a 2,3% (1,5-3) ed una media di valore di % LGE pari a 2,4 (SD = 1,06); i grammi medi di LGE rilevati sono stati 1,4 g (SD=0,81). Si sono poi analizzati i risultati prodotti dalle tecniche semiautomatizzate di rilevazione di LGE. FWHM ha riportato valori mediani di % pari a 3,4 (2,9-4,2) ed una media di % di LGE pari a 3,6 (SD=1,21); in media ha rilevato la presenza di 2,0g di LGE (SD=1,12). Con il metodo con 2 SDs si sono riscontrati valori mediani di % pari a 9 (6,8-10,9) ed una media di % di LGE pari a 9,2 (SD=3,09); esprimendo il risultato in grammi di massa, sono stati rilevati in

media 4,8g di LGE (SD=2,25). Le 3 SDs hanno rilevato valori mediani di % pari a 5,2 (4,6-7), una media di % di LGE pari a 5,7 (SD=1,73) ed una media di grammi di LGE pari a 3,1g (SD=1,46).

La metodica basata sull'utilizzo di 5 SDs ha quantificato valori mediani di % pari a 2,1 (1,6-3,1) ed una media di % di LGE pari a 2,4 (SD=0,98). La massa di LGE rilevata in media è stata pari a 1,3g di LGE (SD=0,78).

Il maggiore quantitativo di LGE è stato rilevato con le metodiche 2 SDs e 3 SDs, le quali presentavano, inoltre, intervalli di confidenza più ampi, mentre valori minori di LGE ed intervalli di confidenza ridotti sono stati associati al visual assessment ed al metodo con 5 SDs (risultati visualizzabili graficamente nella *Figura 26*).

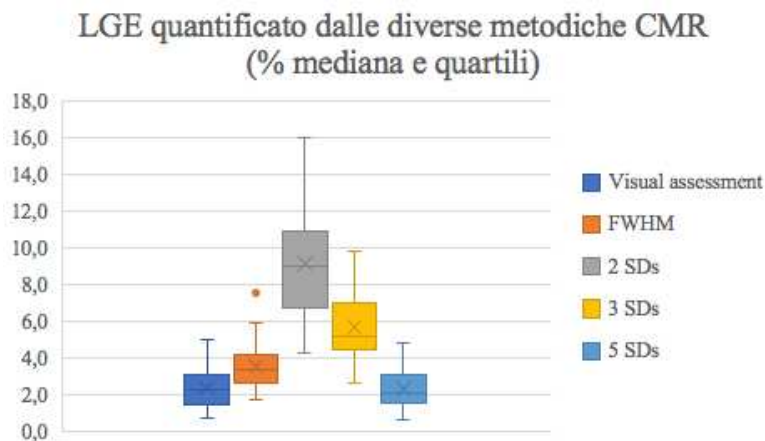


Figura 26 - Box plot con i valori percentuali di LGE rilevati dalle differenti metodiche di quantificazione di LGE alla RMC (visual assessment, FWHM, 2, 3, 5 SDs sopra il segnale medio) ed espressi come mediana, primo quartile, terzo quartile, valore massimo e valore minimo.

### 6.2.2. Confronto tra le metodiche di quantificazione di LGE

Al fine di stabilire quale tra le metodiche semiautomatizzate per la rilevazione e quantificazione di LGE fosse quella ottimale, in assenza di un metodo gold-standard da utilizzare come riferimento per validare la bontà dei risultati delle singole metodiche, si è proceduto a considerare il visual assessment eseguito da cardiologi esperti di imaging RMC come punto di riferimento.



L'utilizzo del test della somma dei ranghi di Wilcoxon (paired Wilcoxon test) ha permesso di comparare la distribuzione di LGE rilevata e misurata con visual assessment e con le altre metodiche semiautomatizzate: un p-value  $< 0,05$  indica una differenza statisticamente significativa tra la media di % di LGE rilevata dalla metodica semiautomatizzata e la media di % di LGE riscontrata con visual assessment. Il goal di questa sezione di studio è ottenere un p-value  $> 0,05$ , indicativo del fatto che la metodica semiautomatizzata in analisi ha prodotto risultati statisticamente sovrapponibili con il visual assessment.

I risultati ottenuti sono riportati in *Tabella V*.

<b>Metodica di quantificazione LGE</b>	<b>p value</b>
<b>LGE FWHM</b>	$< 0,001$
<b>LGE 2 SDs</b>	$< 0,001$
<b>LGE 3 SDs</b>	$< 0,001$
<b>LGE 5 SDs</b>	0,543

Tabella V - Comparazione tra visual assessment e le altre metodiche semiautomatizzate di quantificazione di LGE. LGE considerato come media % di massa del ventricolo sinistro.

Si vede che l'unica metodica a non aver manifestato differenza statisticamente significativa con il visual assessment è quella che prevede un thresholding a 5 SDs ( $p=0,543$ ).

Mediante utilizzo di grafici Bland-Altman (visibili in *Figura 27*) è possibile analizzare il consenso tra il visual assessment e le altre metodiche semiautomatizzate per la quantificazione di LGE (FWHM, 2 SDs, 3 SDs e 5 SDs).

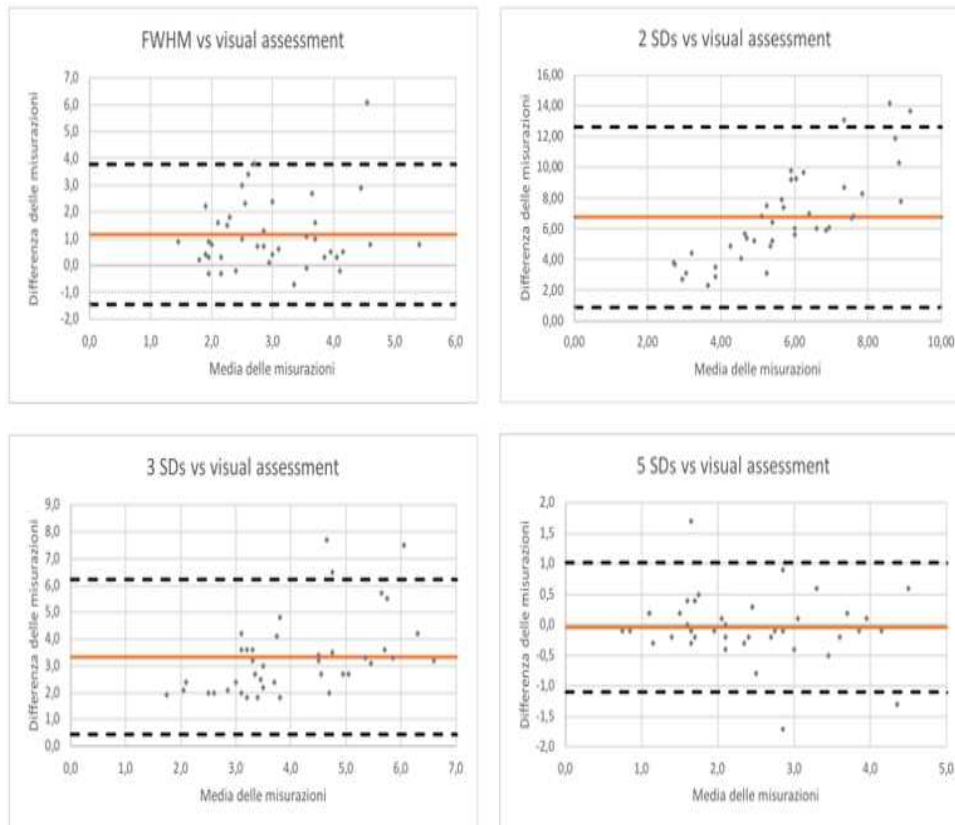


Figura 27 – Confronto tra visual assessment e le varie tecniche semiautomatizzate. Nei grafici di Bland-Altman la linea continua arancione rappresenta il bias complessivo e le linee tratteggiate delimitano una banda che rappresenta i limiti dell'intervallo di confidenza del 95% della media delle differenze. LGE è espresso come numero assoluto (%) di massa ventricolare.

Si osserva che per le metodiche basate su 2 SDs e 3 SDs la differenza tra i valori di LGE (asse delle ordinate) misurati tra le due metodiche analizzate (rispettivamente 2 SDs e 3 SDs vs visual assessment) non raggiunge mai un valore pari a 0, indice di un bias significativo a carico delle due metodiche semiautomatizzate nel momento in cui vengono confrontate con il visual assessment.

Il metodo basato sulle 5 SDs è quello che si è visto essere caratterizzato da maggior consenso con il visual assessment (bias= -0,04), mentre il peggior consenso è stato riscontrato tra il metodo con 2 SDs (bias=6,75).

Se il valore 0 sull'asse verticale non è compreso nell'intervallo di confidenza, allora si è in presenza di un errore sistematico significativo (ovvero di un bias significativo). In assenza di errore sistematico, i punti dovrebbero distribuirsi casualmente intorno alla linea dello zero.

In *Tabella VI* sono riportati i valori utilizzati per la realizzazione dei grafici Bland-Altman: la differenza media (bias) tra i valori di LGE misurati dal visual assessment e rispettivamente ciascuna delle 4 metodiche semiautomatizzate di quantificazione di LGE, il limite inferiore (lower limit) ed il limite superiore (upper limit) dell'intervallo di confidenza della media delle differenze.

<b>Metodica di quantificazione LGE</b>	<b>Bias</b>	<b>Limite inferiore</b>	<b>Limite superiore</b>
<b>LGE FWHM</b>	1,16	-1,46	3,77
<b>LGE 2 SDs</b>	6,76	0,87	12,64
<b>LGE 3 SDs</b>	3,32	0,43	6,21
<b>LGE 5 SDs</b>	-0,04	-1,09	1,02

Tabella VI - Confronto tra tecniche semiautomatizzate e visual assessment. Si riportano in numeri assoluti bias, limite inferiore e limite superiore dell'intervallo di confidenza utilizzati nei grafici di Bland-Altman.

### **6.2.3. Variabilità intra-osservatore ed inter-osservatore nella quantificazione di LGE**

La variabilità intra-osservatore, calcolata mediante il coefficiente di correlazione intra-classe (ICC) ha presentato ottimo accordo in tutti i pazienti e con i vari metodi di quantificazione, come visibile dai risultati in *Tabella VII*.

<b>Metodica di quantificazione LGE</b>	<b>ICC intra-osservatore</b>
<b>LGE visual assessment</b>	0,997
<b>LGE FWHM</b>	0,927
<b>LGE 2 SDs</b>	0,89
<b>LGE 3 SDs</b>	0,955
<b>LGE 5 SDs</b>	0,976

Tabella VII - Variabilità intra-osservatore per le varie metodiche di quantificazione di LGE. ICC espresso come numero assoluto.

Il migliore accordo è stato riscontrato con il visual assessment (ICC=0,997) e con la metodica a 5 SDs (ICC=0,976). A seguire la metodica con 3 SDs (ICC=0,955), FWHM (ICC=0,927) ed infine la metodica a 2 SDs in cui si ha avuto il valore di ICC più basso (ICC=0,89).

La variabilità inter-osservatore è stata calcolata, mediante l'intervento di un secondo cardiologo esperto in imaging RMC, solo in 16 pazienti sui 41 in cui si era riscontrato LGE (39%). Anche in questo caso l'accordo è risultato essere molto buono, come visibile dai risultati dei coefficienti di correlazione intra-classe riportati in *Tabella VIII*.

<b>Metodica di quantificazione LGE</b>	<b>ICC inter-osservatore</b>
<b>LGE visual assessment</b>	0,991
<b>LGE FWHM</b>	0,913
<b>LGE 2 SDs</b>	0,872
<b>LGE 3 SDs</b>	0,911
<b>LGE 5 SDs</b>	0,948

Tabella VIII - Accordo inter-osservatore per le varie metodiche di quantificazione di LGE. ICC espresso come numero assoluto.

Il maggiore accordo è stato riscontrato con visual assessment (ICC=0,991) e con la metodica a 5 SDs (0,948). L'utilizzo di 3 SDs ha portato ad un ICC pari a 0,911, mentre minore accordo si è riscontrato con la metodica a 2 SDs (ICC=0,872).

### 6.3. ANALISI DEI DATI DI FOLLOW-UP DEI PAZIENTI

I pazienti dello studio (66) sono stati seguiti dalla Clinica Cardiologica di Padova per un periodo di follow-up la cui durata media si è attestata intorno ai 6,5 anni (dalla data della prima RMC eseguita presso l'Azienda Ospedaliera di Padova alla data dell'ultimo contatto con il paziente).

Nell'arco di tale periodo i pazienti sono stati sottoposti a follow-up ambulatoriale mediante visita clinica, ecocardiografia e, in alcuni casi selezionati, ad una seconda RMC. Entro la data di fine follow-up (01-06-2022) tutti i pazienti sono stati rivalutati, o in sede di visita ambulatoriale di controllo o mediante colloquio telefonico, compatibilmente con la condizione clinica e la disponibilità di ciascuno di essi. Per ciascuno dei pazienti si è poi provveduto a ricapitolare la storia clinica mediante il programma informatico *Galileo* (in dotazione all'Azienda Ospedaliera di Padova) o mediante le cartelle cliniche cartacee depositate presso gli archivi dell'Azienda Ospedaliera di Padova.

Nel follow-up si sono andati a ricercare eventi clinicamente significativi in relazione alla patologia del prolasso valvolare mitralico con associata presenza (o assenza) di fibrosi e dei correlati eventi aritmici. In particolare, l'interesse è stato rivolto verso l'eventuale presenza di sincopi, MCI (morte cardiaca improvvisa) o MCI abortita, si è poi andati a controllare se i pazienti abbiano avuto necessità di impiantare un ICD (defibrillatore cardiaco impiantabile), se sì per quale motivo e se in caso questo sia dovuto entrare in azione per erogare una scarica defibrillante per interrompere un evento aritmico. Inoltre, tutti i pazienti (o in data dell'ultimo contatto o precedentemente) sono stati sottoposti ad ecocardiografia, con la quale si è andati a stimare la frazione d'eiezione del ventricolo sinistro e l'eventuale

progressione di insufficienza valvolare mitralica (IM) associata alla patologia del prolasso. L'ultimo dato che si è andati a ricercare è stata l'eventuale necessità di eseguire un intervento cardiocirurgico di plastica mitralica a causa di una valvola eccessivamente incontinente.

I dati rilevati, stratificati in base a presenza (n=41 pazienti) o assenza (n=25 pazienti) di LGE, sono riportati in *Tabella IX*.

<b>Evento clinico</b>	<b>No LGE (n=25)</b>	<b>LGE (n=41)</b>	<b>p value</b>
<b>Sincope</b>	1 (4%)	0	0,197
<b>SCD</b>	0	0	
<b>SCD abortita</b>	0	1 (2%)	0,431
<b>Impianto ICD</b>	1 (4%)	2 (5%)	0,868
<b>ICD shock</b>	1 (4%)	0	0,197
<b>% LV EF media (ecocardiografia)</b>	58,44 (4,33)	57,85 (3,19)	0,710
<b>Progressione IM</b>	0	3 (7%)	0,166
<b>Valvuloplastica mitralica</b>	0	1 (2%)	0,431

Tabella IX - Caratteristiche cliniche rilevate al follow-up dei pazienti dello studio. Il numero di pazienti che hanno avuto un evento è espresso in numero assoluto (% del gruppo LGE/No LGE), la frazione d'eiezione media rilevata in ecocardiografia è espressa in valore assoluto percentuale (SD). ETT: ecocardiografia transtoracica, ICD: defibrillatore cardiaco impiantabile. IM: insufficienza mitralica. MCI: morte cardiaca improvvisa.

Dai dati riportati si riscontra che eventi clinicamente significativi sono avvenuti solo in un ristretto numero di pazienti nell'arco del follow-up.

L'evento sincopale è avvenuto in 1 paziente, il quale alla RMC non presentava riscontro di LGE; non vi è correlazione significativa con la distribuzione di LGE (p=0,197).

In nessun paziente è avvenuta morte cardiaca improvvisa (MCI), mentre morte cardiaca abortita (MCI abortita) si è verificata in un solo paziente appartenente alla coorte di pazienti con LGE (p=0,431).

L'impianto di ICD nel corso del follow-up è avvenuto in 3 pazienti: 1 paziente della coorte LGE-negativa e 2 pazienti appartenenti al gruppo con positività di riscontro di LGE alla RMC, senza però che vi fosse associazione significativa tra LGE e necessità di impiantare ICD ( $p=0,868$ ). ICD è poi entrato in azione per generare una scarica elettrica defibrillante in 1 paziente, il quale appartiene alla coorte senza LGE ( $p=0,197$ ).

La frazione d'eiezione del ventricolo sinistro misurata in ecocardiografia è risultata avere un valore medio pari a 58,44% (SD=4,33) nella coorte No LGE e 57,85% (SD=3,19) nella coorte LGE. Non si è riscontrata differenza statisticamente significativa tra i due gruppi ( $p=0,537$ ).

La progressione del grado di insufficienza mitralica è stata ecocardiograficamente rilevato in 3 pazienti, appartenenti solo al gruppo LGE, ma senza differenza statisticamente significativa in relazione alla presenza o assenza di LGE ( $p=0,166$ ). Di tali pazienti, solo in 1 caso (LGE positivo) è stato necessario ricorrere ad intervento cardiocirurgico di valvuloplastica mitralica.

Successivamente si è creato un endpoint composito che tenesse conto di: riscontro di evento sincopale, avvenimento di MCI o MCI abortita, riscontro di shock erogato da ICD ed anamnesi patologica positiva per intervento di valvuloplastica mitralica eseguito nel corso del follow-up.

Eventi clinicamente significativi (riassunti dall'endpoint combinato) si sono verificati in 4 pazienti che sono andati a costituire la sottopopolazione caratterizzata dalla comparsa di eventi avversi rilevanti nel corso del follow-up. Si è proceduto a confrontare tale sottopopolazione con la restante parte dei pazienti che non avevano esperito eventi avversi (sottopopolazione di controllo) al fine di verificare se vi fossero differenze statisticamente significative tra i due gruppi in termini di storia clinica, reperti elettrocardiografici, analisi morfologica o tissutale mediante RMC e di LGE quantificato.

### **6.3.1. Confronto tra caratteristiche della storia clinica secondo l'endpoint del follow-up**

Mediante test esatto di Fisher si è proceduto a confrontare le due sottopopolazioni in cui alternativamente l'evento avverso rappresentato dall'endpoint si fosse verificato o meno al fine di stabilire se la loro storia clinica si differenziasse per qualche caratteristica.

Dal punto di vista delle caratteristiche cliniche presenti nell'anamnesi, la popolazione che ha soddisfatto l'endpoint clinico composito è risultata essere equivalente alla popolazione che non ha sperimentato eventi avversi nel follow-up sotto l'aspetto della presenza di sintomi ( $p=0,644$ ) quali dispnea, dolore toracico e sincope ( $p=0,370$ ). Differenza statisticamente rilevante è stata riscontrata per la presenza in anamnesi di cardiopalmo, il quale si è associato maggiormente alla successiva assenza di comparsa di eventi avversi nel follow-up (57% di pazienti senza eventi avversi vs 0% di pazienti che hanno soddisfatto l'endpoint;  $p=0,044$ ) e per la di anamnesi patologica positiva per arresto cardiaco, più frequente in pazienti che abbiano poi sperimentato eventi avversi nel follow-up (0% dei pazienti senza evento avverso vs 50% nei pazienti con evento avverso;  $p=0,003$ ).

Nessuna differenza significativa è stata apprezzata per il riscontro anamnestico di aritmie ventricolari o di familiarità per MCI.

### **6.3.2. Confronto tra caratteristiche elettrocardiografiche secondo l'endpoint composito del follow-up**

Si è analizzata la distribuzione dei reperti elettrocardiografici (riscontro di alterazioni della ripolarizzazione ventricolare in termini di inversione dell'onda T nelle derivazioni inferiori, laterali o in V1-V3) dei pazienti appartenenti alle due sottopopolazioni create in base al criterio di aver soddisfatto o meno l'endpoint al fine di stabilire se i due gruppi fossero differenti tra loro sotto questo punto di vista, tuttavia non è stata rilevata alcuna differenza statisticamente significativa tra i due gruppi.



### **6.3.3. Confronto dei dati di analisi morfologica e tissutale ottenuti mediante RMC secondo l'endpoint composito del follow-up**

Nelle due popolazioni, distinte in base alla comparsa o meno di eventi clinici compresi nell'endpoint, sono state analizzate al fine di verificare se fossero differenti tra loro in maniera statisticamente rilevante in base alla presenza o assenza delle principali caratteristiche di analisi morfologica e tissutale fornite da RMC.

All'analisi delle caratteristiche morfologiche, rilevate mediante RMC con sequenze SSFP cine, le due popolazioni non hanno presentato differenze rilevanti tra loro, mostrandosi simili tra loro per presenza di PVM a carico solo del lembo anteriore (rilevato in 2 pazienti, entrambi non hanno presentato endpoint;  $p=0,715$ ), PVM a carico solo del lembo posteriore (presente in 19 pazienti senza endpoint vs 1 paziente con endpoint;  $p=0,812$ ) o a carico di entrambi i lembi (presente in 44 pazienti: 41 senza endpoint vs 3 pazienti con endpoint;  $p=0,715$ ). Nelle due popolazioni si è osservata una distribuzione senza differenze rilevanti anche per la presenza di curling sistolico (presente in 44 pazienti: 40 senza endpoint vs 4 pazienti con endpoint;  $p=0,145$ ), curling sistolico severo (presente in 32 pazienti: 29 senza endpoint vs 3 pazienti con endpoint;  $p=0,274$ ) e DAM (presente in 44 pazienti: 41 senza endpoint vs 3 pazienti con endpoint;  $p=0,715$ ).

L'analisi delle caratteristiche tissutali, indagate mediante l'utilizzo di mezzo di contrasto al gadolinio e sequenza inversion recovery, ha mostrato che tra le due popolazioni non vi è differenza statisticamente significativa in termini di riscontro di LGE (presente in 41 pazienti: 39 senza endpoint vs 2 pazienti con endpoint;  $p=0,606$ ), sia a livello della parete libera inferobasale ( $p=1,000$ ) o a livello dei muscoli papillari ( $p=0,606$ ).

#### 6.3.4. Confronto delle metodiche di RMC per la quantificazione di LGE secondo l'endpoint del follow-up

I risultati della quantificazione di LGE da parte delle diverse tecniche (visual assessment, FWHM, 2, 3, 5 SDs al di sopra del segnale di miocardio sano) nel gruppo con endpoint ed in quello senza sono riportati in *Tabella X*.

Si è proceduto a verificare, mediante test U di Mann-Whitney, se i valori di LGE rilevati dalle diverse tecniche di quantificazione di LGE, correlassero con la comparsa di eventi clinicamente rilevanti (rappresentata dall'endpoint composito), tuttavia, nessuna delle metodiche ha raggiunto un p-value < 0,05, indice del fatto che la distribuzione dei valori di LGE rilevati dalle stesse all'interno dei due gruppi definiti dall'endpoint è risultata essere equivalente: nessuno dei metodi ha avuto una distribuzione di valori di LGE quantificati che correlasse con la comparsa dell'endpoint.

<b>Metodica di quantificazione</b>	<b>No Endpoint</b>	<b>Endpoint</b>	<b>p value</b>
<b>LGE visual assessment</b>	1,5 (0-2,5)	0,7 (0-1,9)	0,688
<b>LGE FWHM</b>	2,4 (0-3,9)	1,9 (0-3,8)	0,846
<b>LGE 2 SDs</b>	6,1 (0-9,6)	5,4 (0-11,5)	0,826
<b>LGE 3 SDs</b>	4,2 (0-5,9)	3,1 (0-6,4)	0,948
<b>LGE 5 SDs</b>	1,6 (0-2,5)	0,9 (0-2,2)	0,746

Tabella X – Valori di LGE rilevati con le metodiche di RMC distribuiti in base all'endpoint. LGE espresso come % mediana di massa ventricolare sinistra con LGE (IQR). P-value rilevati con test U di Mann-Whitney e riportati come numero assoluto.

## 6.4. PRESENTAZIONE DI CASI CLINICI RILEVANTI

Considerata la relativa rarità con cui si siano presentati eventi clinicamente importanti, si è proceduto a compilare dei clinical reports dei 4 pazienti che abbiano soddisfatto l'endpoint composito, al fine di fornire un contesto clinico in cui localizzare gli avvenimenti accaduti.

### **Caso clinico 1**

Paziente femmina di 49 anni la cui storia clinica, dalla documentazione in possesso dell'Azienda Ospedaliera di Padova, inizia nel 2010 quando quest'ultima si presentava al Pronto Soccorso di Padova lamentando vertigini oggettive con sbandamenti, ipotensione e bradicardia con anamnesi patologica remota positiva per prolasso valvolare mitralico. Il riscontro all'ECG di contrazioni ventricolari premature (CPVs) realizzanti bigeminismo permetteva la dimissione della paziente, con, però, indicazione all'approfondimento diagnostico cardiologico, il quale veniva completato nel 2011 con ECG Holter delle 24h, il quale riscontrava ritmo sinusale normale con presenza però di contrazioni premature sia sopraventricolari che ventricolari, e con ecocardiografia transtoracica (ETT), la quale evidenziava una frazione d'eiezione del ventricolo sinistro pari a 61%, presenza di prolasso valvolare mitralico realizzante insufficienza valvolare moderata e volume telediastolico sinistro nei limiti di norma. Si poneva indicazione all'ulteriore approfondimento diagnostico mediante ecocardiografia transesofagea (ETE) o con risonanza magnetica cardiaca (RMC).

La paziente nel 2012 eseguiva la risonanza magnetica cardiaca (RMC) con riscontro di prolasso valvolare mitralico (distanza di prolasso del lembo anteriore = 5,1 mm; distanza di prolasso del lembo posteriore=9,4 mm; lembo posteriore maggiormente ispessito), insufficienza mitralica lieve, funzione sistolica conservata e, dopo somministrazione di mdc al gadolinio, evidenza di LGE a livello di parete laterale inferiore basale in sede intramurale (ad un'analisi postuma delle immagini di RMC si sono evidenziati anche presenza di DAM pari a 10,6 mm, di curling sistolico pari a 6 mm, e di ispessimento parietale laterale del ventricolo

sinistro pari a 9,3 mm a livello basale e 4,1 mm a livello medio). Le immagini di RMC sono visibili in *Figure 28 e 29*.

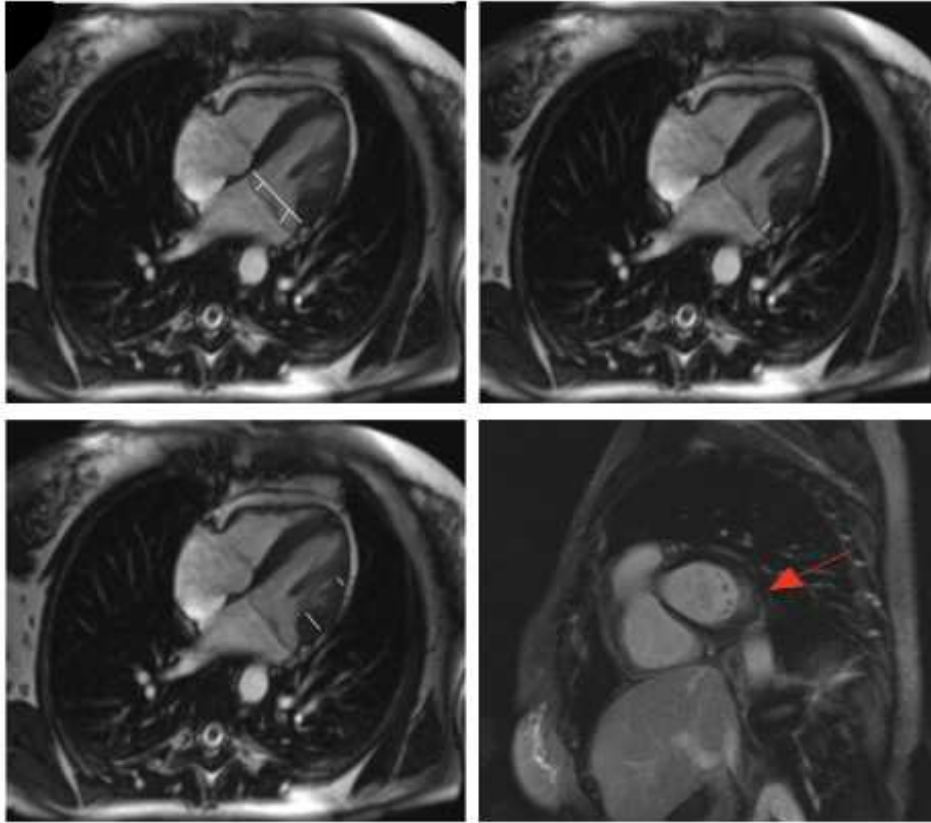


Figura 28 – Immagini di RMC del paziente del caso clinico 1. In immagine in alto a sinistra viene segnalata la presenza del PVM a carico dei lembi anteriore e posteriore (sequenza SSFP cine, sezione 4 camere). L'immagine in alto a destra segnala la presenza di DAM (sequenza SSFP cine, sezione 4 camere). In immagine in basso a sinistra le lineette bianche indicano i valori di spessore parietale ventricolare (sequenza SSFP cine, sezione 4 camere). In basso a destra la freccia rossa indica un'area con presenza di LGE a livello della parete basale inferolaterale del ventricolo sinistro (sequenza inversion recovery, sezione asse corto).

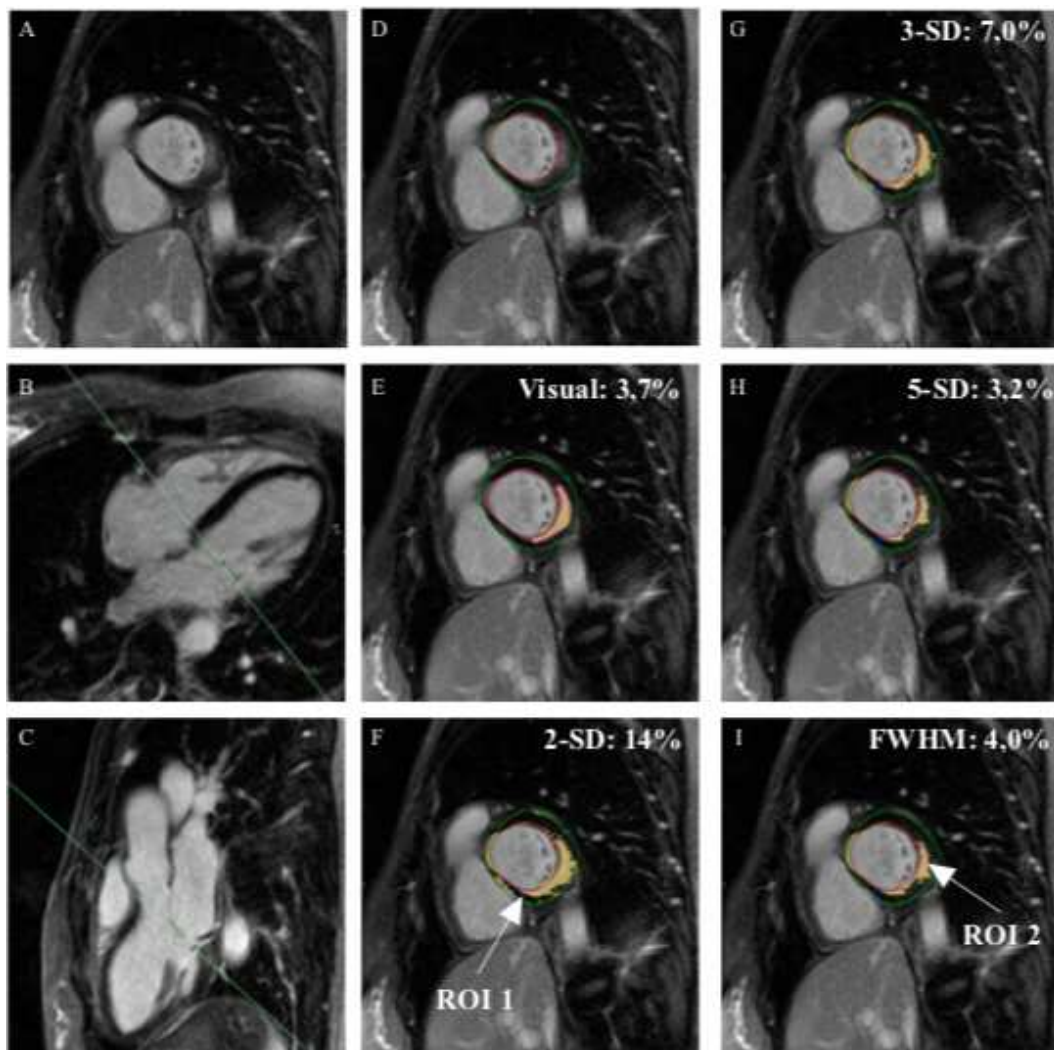


Figura 29 – Utilizzo dei diversi metodi di quantificazione di LGE nel paziente del caso clinico 1 in immagini di RMC con MDC. Sequenze SSFP cine senza MDC (immagini B e C) ed inversion recovery post-MDC (tutte le altre immagini). (A) Sezione asse corto. (B) Sezione a 3 camere. (C) Sezione a 4 camere. (D) Sezione asse corto con delineazione dei bordi epicardico (verde) ed endocardico (rosso). (E) Visual assessment: LGE=3,7% della massa ventricolare. (F) 2-SDs: LGE=14% della massa ventricolare. (G) 3-SDs: LGE=7% della massa ventricolare. (H) 5-SDs: LGE=3,2% della massa ventricolare. (I) FWHM: LGE=4,0% della massa ventricolare. ROI 1: utilizzata come riferimento di miocardio sano. ROI 2: utilizzata come riferimento di miocardio patologico in cui si abbia il massimo valore di intensità da presenza di LGE. LGE quantificato dalle metodiche riportato come area gialla. Nelle immagini viene riportata solo la sezione basale della camera ventricolare in asse corto, tuttavia sezioni eseguite a livello di tutta la lunghezza del ventricolo sono state utilizzate per quantificare LGE.

Nella stessa data e sede eseguiva ECG a 12 derivazioni con riscontro di inversione dell'onda T nelle derivazioni inferiori, visibile in *Figura 30*.

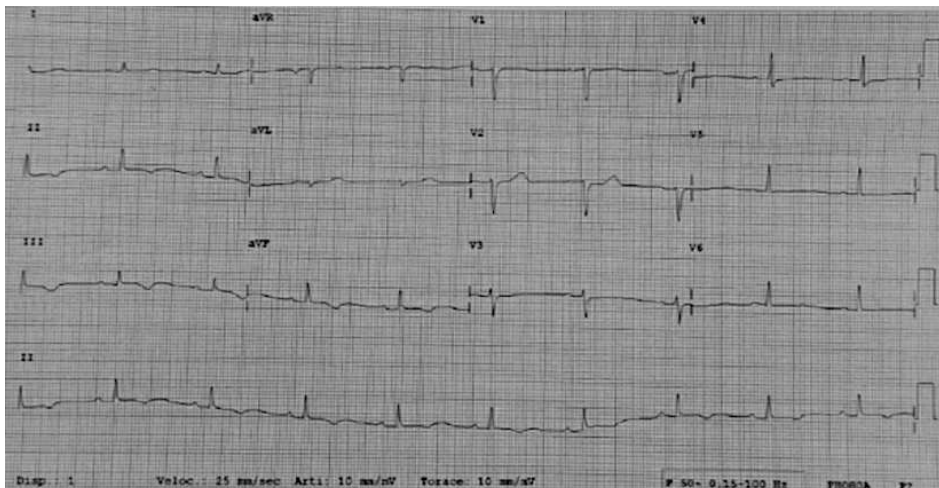


Figura 30 – ECG della paziente con PVM del caso clinico 1. Riscontro di inversione delle onde T nelle derivazioni inferiori (II, III e aVF).

Nel 2018 ai controlli ambulatoriali si riscontrava peggioramento dell'insufficienza mitralica con indicazione all'intervento cardiocirurgico di correzione. Nello stesso anno veniva sottoposta ad intervento cardiocirurgico di valvuloplastica mitralica mediante impianto di due coppie di corde in goretex per via toracotomica mininvasiva, il cui decorso post-operatorio risultava complicato da pleurite cronica post-operatoria ed episodi di blocco atrio-ventricolare (BAV) di II grado tipo Mobitz I e di BAV 2:1.

Nessun altro rilievo clinico fino al 2021, quando eseguiva Holter ECG delle 24h con riscontro di tratti di BAV II grado Mobitz I e BAV 2:1 e numerosissimi BESV.

## Caso clinico 2

Paziente femmina di 39 anni, la cui storia clinica presso l'Azienda Ospedaliera di Padova inizia nel 2013, quando la paziente veniva ospedalizzata dal servizio di emergenza territoriale (SUEM) dopo che a lavoro era stata trovata a terra incosciente: soccorsa da volontari si riscontrava arresto cardiocircolatorio (ACC) con presenza di ritmo defibrillabile e si eseguiva RCP. In ospedale la paziente si

presentava ipotese, con giugulari non turgide e toni cardiaci presenti. L'ECG a 12 derivazioni eseguito risultava non significativo e l'ecocardiografia transtoracica evidenziava alterazioni cinetiche aspecifiche del ventricolo sinistro. Si poneva diagnosi di arresto cardiocircolatorio a coronarie indenni ed indicazione al ricovero in ambiente controllato, presso Unità di Cure Intensive Coronariche (UCIC) del Centro Cardiologico Gallucci al fine di proseguire l'approfondimento diagnostico. La paziente, della quale durante il ricovero si è scoperta la familiarità per ARVC e CMPD, eseguiva poi una risonanza magnetica cardiaca (RMC) con riscontro di ventricolo destro nella norma, ventricolo sinistro con dimensioni ai limiti superiori di norma, senza evidenti alterazioni della cinetica e con funzione sistolica ai limiti inferiori di norma (LV EF=57%) e con presenza di prolasso valvolare mitralico a carico soprattutto del lembo posteriore (inarcamento sistolico oltre il piano atrioventricolare pari ad 1 mm per il lembo anteriore e 5,6 mm per il posteriore; ad un'analisi postuma del 2021 delle immagini di risonanza si è riscontrato DAM pari a 5,8 mm, curling sistolico di 4 mm ed ispessimento parietale laterale del ventricolo sinistro pari a 8 mm a livello basale e 4 mm a livello medio). A seguito di somministrazione di mdc al gadolinio, evidenza di LGE tipo stria a livello intramurale ed epicardico soprattutto in sede inferiore ed inferolaterale nei segmenti basale e medio del ventricolo sinistro (segni di fibrosi con pattern non ischemico). Le immagini di risonanza sono riportate in *Figure 31 e 32*.

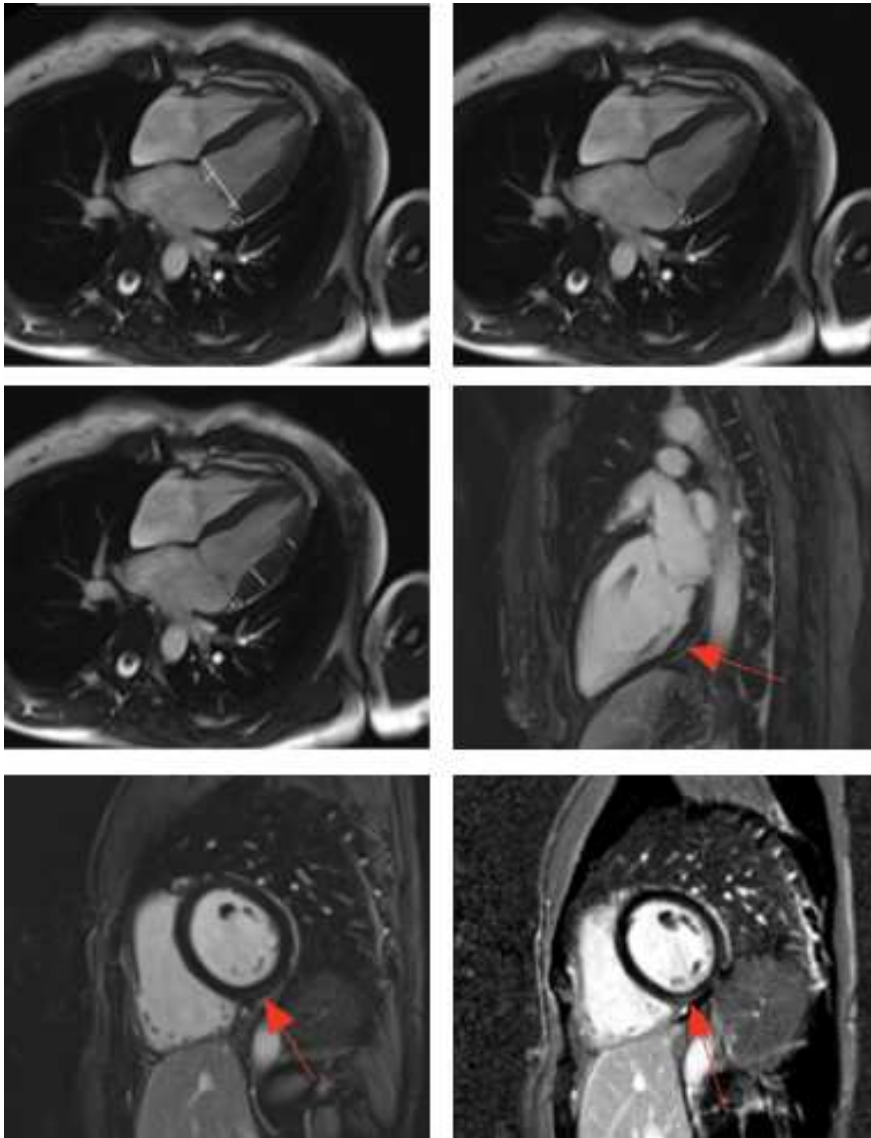


Figura 31 - Immagini di RMC del paziente del caso clinico 2, sequenze SSFP cine ed inversion recovery post-MdC. In immagine in alto a sinistra viene segnalata la presenza del PVM a carico dei lembi anteriore e posteriore (sequenza SSFP cine, sezione 4 camere). L'immagine in alto a destra segnala la presenza di DAM (sequenza SSFP cine, sezione 4 camere). In immagine in centro a sinistra le lineette bianche indicano gli spessori parietali ventricolari (sequenza SSFP cine, sezione 4 camere). In centro a destra la freccia rossa indica un'area con presenza di LGE a livello della parete basale inferolaterale del ventricolo sinistro (sequenza inversion recovery, sezione 3 camere). In basso a sinistra ed a destra le frecce rosse indicano la presenza di un'area di LGE nella parete inferiore del ventricolo sinistro rispettivamente a livello basale e medio (sequenze inversion recovery, sezioni asse corto).



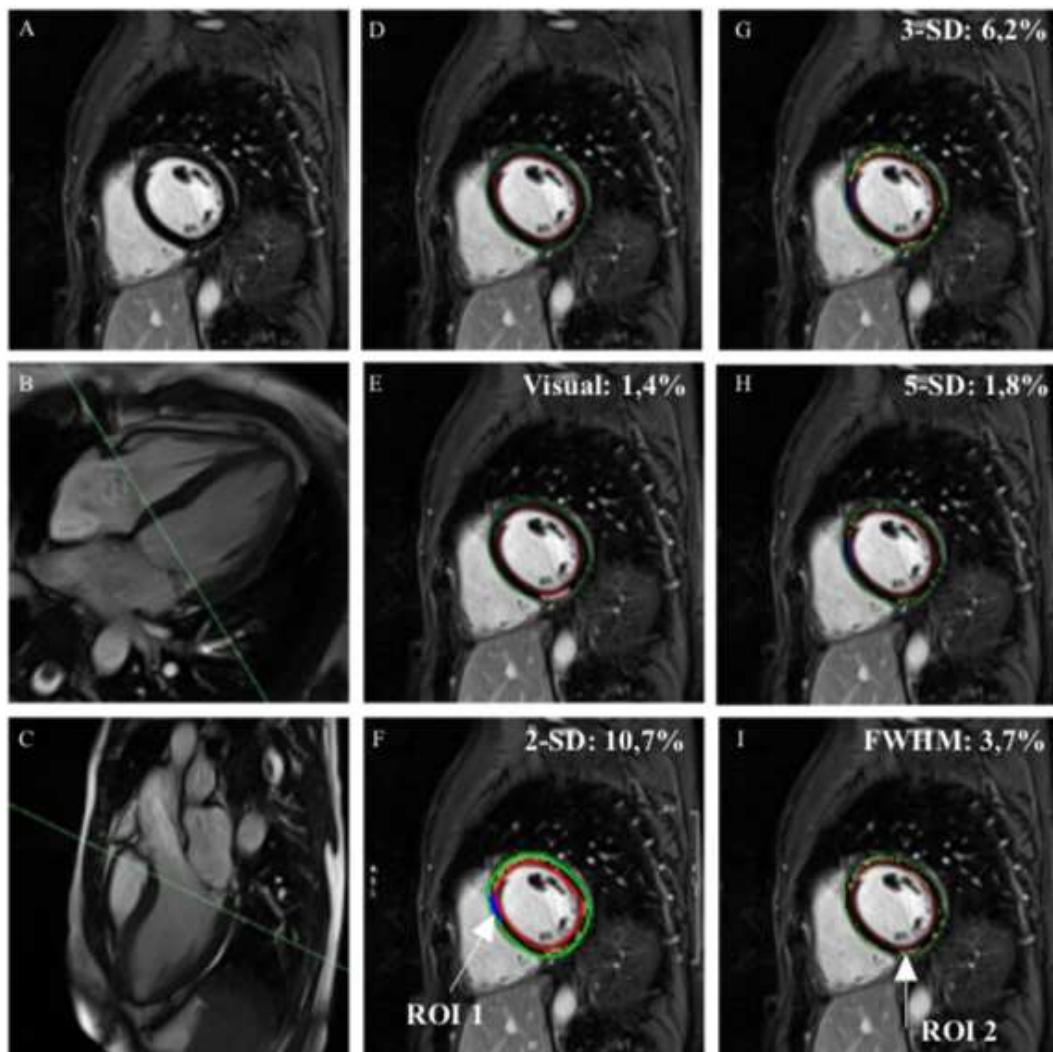


Figura 32 - Utilizzo dei diversi metodi di quantificazione di LGE nel paziente del caso clinico 2 in immagini di RMC con M<sub>d</sub>C. Sequenze SSFP cine senza M<sub>d</sub>C (immagini B e C) ed inversion recovery post-M<sub>d</sub>C (tutte le altre immagini). (A) Sezione asse corto. (B) Sezione a 3 camere. (C) Sezione a 4 camere. (D) Sezione asse corto con delineazione dei bordi epicardico (verde) ed endocardico (rosso). (E) Visual assessment: LGE=1,4% della massa ventricolare. (F) 2-SDs: LGE=10,7% della massa ventricolare. (G) 3-SDs: LGE=6,2% della massa ventricolare. (H) 5-SDs: LGE=1,8% della massa ventricolare. (I) FWHM: LGE=3,7% della massa ventricolare. ROI 1: utilizzata come riferimento di miocardio sano. ROI 2: utilizzata come riferimento di miocardio patologico in cui si abbia il massimo valore di intensità da presenza di LGE. LGE quantificato dalle metodiche riportato come area gialla. Nelle immagini viene riportata solo la sezione basale della camera ventricolare in asse corto, tuttavia sezioni eseguite a livello di tutta la lunghezza del ventricolo sono state utilizzate per quantificare LGE.

A seguito di tali riscontri la paziente è stata candidata all'impianto di defibrillatore cardiaco impiantabile (ICD), il quale è stato eseguito nell'arco di tempo in cui la paziente era ricoverata in UCIC.

### **Caso clinico 3**

Paziente maschio di 51 anni, sportivo e fino al 2018 sempre idoneo alle visite medico-sportive eseguite. In anamnesi patologica remota presenza di ipertensione arteriosa in terapia antipertensiva. Per precedente riscontro di dilatazione dell'aorta addominale (altezza paziente 195 cm) aveva eseguito test genetico per Sindrome di Marfan, risultato negativo, e veniva sottoposto a regolari controlli ecografici.

Nel 2019 comparsa di due episodi sincopali, uno di notte dopo minzione ed uno a riposo (mentre leggeva), la visita cardiologica poneva indicazione all'approfondimento diagnostico mediante risonanza magnetica cardiaca (RMC).

La RMC, eseguita nel 2019, è risultata essere nei limiti di norma: ventricolo sinistro con morfologia, funzione (LV EF=57%) e cinetica globale normali, presenza di prolasso valvolare mitralico a carico del solo lembo posteriore (distanza di prolasso pari a 7 mm) realizzante lieve insufficienza mitralica, in assenza di DAM e curling, ispessimento della parete libera laterale del ventricolo sinistro (11 mm a livello basale e 7,4 mm a livello medio) e ventricolo destro di normale morfologia, funzione e cinetica. Dopo somministrazione di mdc, assenza di segni di LGE. Il tutto risulta visibile nelle immagini in *Figura 33*.

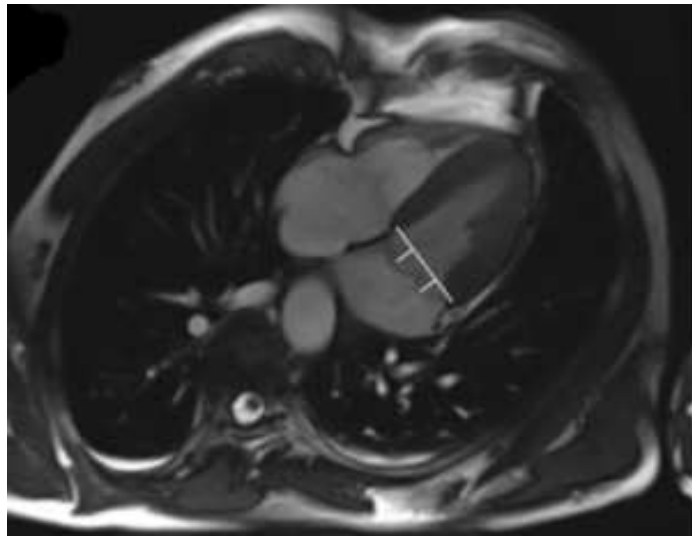


Figura 33 – Immagine di RMC del paziente del caso clinico 3, sequenza SSFP cine. Viene segnalata la presenza del PVM a carico dei lembi anteriore e posteriore (sequenza SSFP cine, sezione 4 camere).

L'assenza di reperti significativi poneva indicazione a continuare la terapia antipertensiva, programmando un successivo approfondimento mediante test da sforzo al cicloergometro, eseguito nel 2020 il quale evidenziava: assenza di sintomi durante la prova, comparsa, al picco dello sforzo di CPVs isolate o anche organizzate in coppie e triplette polimorfe (morfologia BBDX ad asse superiore o BBSX) assenti in fase di riposo. L'ECG a 12 derivazioni è visibile in *Figura 34*. Al paziente veniva, quindi, impostata una terapia con beta-bloccante.

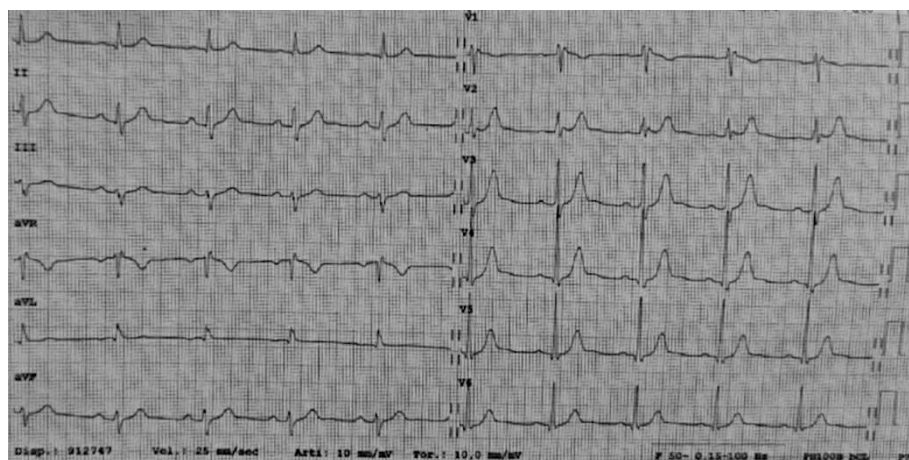


Figura 34 – ECG del paziente del caso clinico 3.

La prova da sforzo al cicloergometro è stata poi ripetuta nel 2021, con paziente sottoposto a terapia Beta-bloccante, con la comparsa di una coppia di CPVs polimorfe durante esercizio ed assenza di aritmie ventricolari al massimo sforzo.

Il controllo ecocardiografico eseguito nel 2022 rileva una situazione sostanzialmente invariata rispetto agli anni precedenti: ventricolo destro e ventricolo sinistro nei limiti di norma e persistenza di PVM al lembo posteriore con lieve insufficienza mitralica. Il paziente prosegue la sua terapia con antipertensivo e Beta-bloccante.

#### **Caso clinico 4**

Paziente femmina di 22 anni che giunge all'attenzione della Clinica Cardiologica dell'Ospedale di Padova nel 2013 a seguito di un episodio di arresto cardiocircolatorio (ACC) da fibrillazione ventricolare, che si associava a riscontro di QT allungato e bradicardia sinusale, ponendo sospetto di sindrome del QT lungo (LQTS), e numerose contrazioni ventricolari premature (CPVs) ad origine dal muscolo papillare, dovute alla presenza di prolasso valvolare mitralico noto in anamnesi patologica remota. Durante il ricovero del 2013 la paziente veniva sottoposta ad impianto di defibrillatore cardiaco impiantabile (ICD) ed a risonanza magnetica cardiaca (RMC), con riscontro di ventricolo sinistro lievemente dilatato (LVEDVi=110 ml/mq; LVESVi=52 ml/mq), con riduzione della funzione sistolica (LV EF=52%), presenti, inoltre, ipocinesia della parete in sede medio-apicale, assottigliata nel punto di inserzione del papillare (spessori della parete ventricolare sinistra laterale pari a 5 mm a livello basale e 3,2 mm a livello medio). La RMC confermava la presenza di PVM a carico di entrambi i lembi della valvola, in particolare quello posteriore con distanza di prolasso pari a 7,4 mm, associato a lieve insufficienza mitralica. Presenti inoltre curling sistolico di 3,5 mm e DAM di 6 mm. Ventricolo destro normale per morfologia, funzione e cinetica.

Dopo somministrazione di mdc al gadolinio, evidenza di lievissimo LGE in sede intramurale/epicardica della parete infero-laterale, tra la porzione media ed apicale (pattern non compatibile con l'eziologia da prolasso valvolare mitralico).

Si impostava una terapia con Beta-bloccante e flecainide.

Le immagini di RMC sono visibili in *Figura 35*.

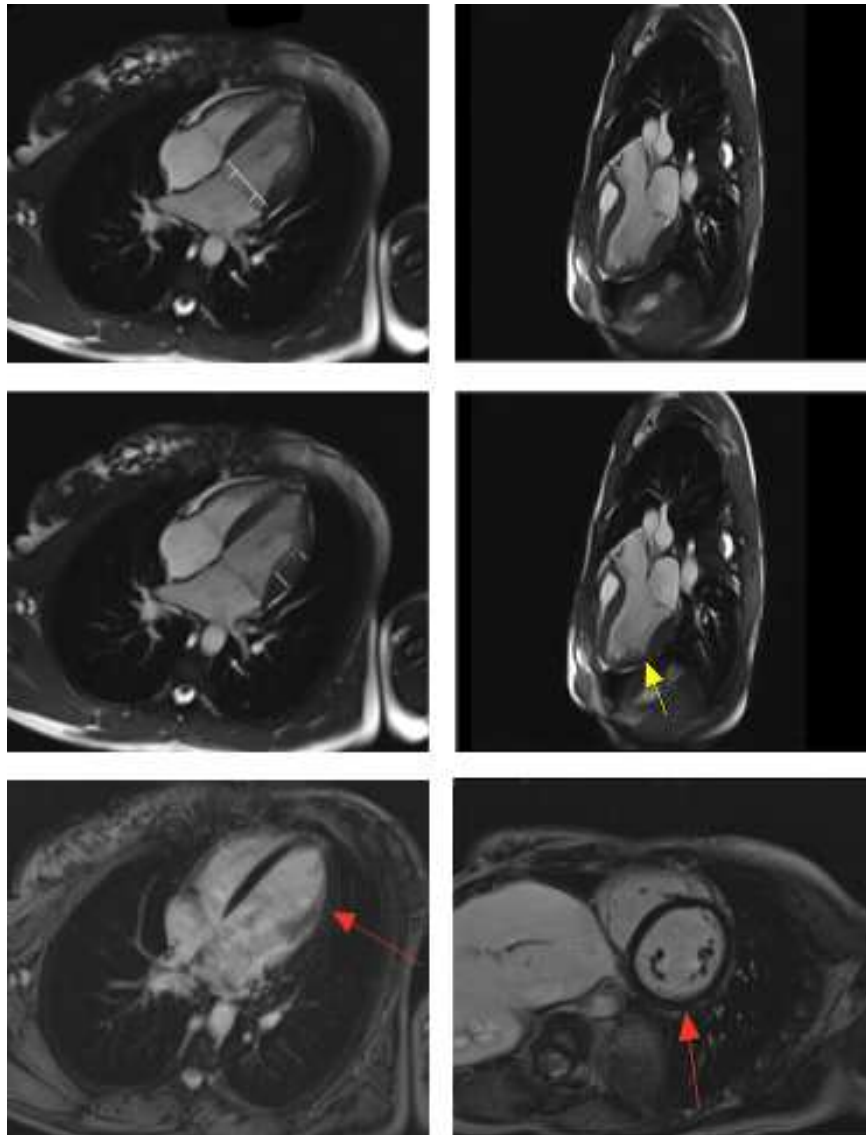


Figura 35 - Immagini di RMC del paziente del caso clinico 4. Sequenze SSFP cine ed inversion recovery post-MdC. In immagine in alto a sinistra viene segnalata la presenza del PVM a carico dei lembi anteriore e posteriore (sequenza SSFP cine, sezione 4 camere). L'immagine in alto a destra segnala la presenza di DAM (sequenza SSFP cine, sezione 3 camere). In immagine in centro a sinistra le lineette bianche indicano gli spessori parietali ventricolari (sequenza SSFP cine, sezione 4 camere). In centro a destra la freccia gialla indica l'area di assottigliamento parietale in vicinanza dell'inserzione del PM (sequenza SSFP cine, sezione 3 camere). In basso a sinistra ed a destra le frecce rosse indicano la presenza di un'area di LGE nella parete inferolaterale del ventricolo sinistro a livello medio-apicale, vista rispettivamente in sequenze inversion recovery, sezione a 3 camere ed asse corto.

Nel 2018 all'ECG Holter delle 24 h riscontrate numerose CPVs sia in coppia che isolate e brevi tratti di TV non sostenuta, motivo per cui il settaggio dell'ICD veniva modificato. A metà dello stesso anno intraprendeva gravidanza conclusasi nel 2019 senza complicanze e con neonato sano alla nascita, in tale occasione veniva eseguita (sulla madre) analisi genetica per la ricerca di mutazioni ai geni responsabili dello sviluppo di cardiomiopatie aritmiche, con riscontro di mutazione su RYR2 (non descritta in letteratura) ed una mutazione a significato incerto su AKAP9 (7q21-22), gene implicato nella patogenesi della Sindrome di Romano Ward (LQT11) (79).

Nel 2020 si è verificato un episodio di FV correttamente identificato e defibrillato dall'ICD, a seguito del quale veniva aumentata la terapia con Beta-bloccante e flecainide.

Al controllo cardiologico di fine 2021 l'ECG Holter delle 24h non evidenziava aritmie rilevanti, fatta eccezione per isolate CPVs monomorfe, e l'ecocardiografia non evidenziava alterazioni significative di ventricolo sinistro o ventricolo destro rispetto ai precedenti controlli, l'insufficienza valvolare associata al prolasso mitralico non era peggiorata e la frazione d'eiezione del ventricolo sinistro confermava i precedenti valori.

## 7. DISCUSSIONE

Il prolasso valvolare mitralico (PVM) è una patologia valvolare cardiaca molto diffusa, con una prevalenza a livello mondiale pari a circa 2-3% e ad interessamento preferenziale del sesso femminile (rapporto 2:1). La patologia ha un outcome molto variabile, con decorso benigno nella maggior parte dei casi e raramente presenza di complicanze, tra le quali le principali sono insufficienza valvolare mitralica, aritmie ventricolari con morte improvvisa cardiaca, eventi cerebrovascolari o endocardite infettiva. Relativamente alla possibile comparsa di aritmie maligne, l'incidenza annuale di tali eventi in pazienti con PVM si attesta su circa 0,2-0,4% (28,29,47). Si tratta di un'evenienza rara, se considerata all'interno della storia clinica del singolo paziente, tuttavia, data l'elevata prevalenza di PVM, il numero di pazienti colpiti da eventi aritmici, anche potenzialmente fatali e correlabili a PVM, non è trascurabile.

Da queste considerazioni emerge la necessità di identificare eventuali fattori di rischio o caratteristiche rilevabili alle indagini strumentali che permettano di stratificare il rischio di eventi aritmici potenzialmente fatali in tali pazienti, potendo garantire a ciascuno di essi un adeguato iter diagnostico-terapeutico.

Il nostro studio si è focalizzato su una popolazione di 66 pazienti con diagnosi ecocardiografica di PVM ed evidenza di aritmie ventricolari (AVs) complesse (a morfologia di blocco di branca destro o polimorfe), escludendo pazienti con PVM associato a qualsiasi altra patologia cardiaca (in particolare ricercando pazienti con normale funzione di pompa all'ecocardiogramma ed assenza di insufficienza mitralico) al fine di ottenere dati relativi solo all'entità del prolasso valvolare mitralico aritmico (PVMa).

Nello specifico in tali pazienti, dopo un'iniziale valutazione clinica, anamnestica ed elettrocardiografica, ci si è focalizzati sullo studio dei dati di imaging ottenuti mediante risonanza magnetica cardiaca (caratterizzazione morfologica e tissutale mediante uso di mezzo di contrasto al gadolinio).

## 7.1. IMPATTO DELLE CARATTERISTICHE CLINICHE, ELETTROCARDIOGRAFICHE E DI RMC RISCONTRATE NELLA POPOLAZIONE STUDIATA

La popolazione oggetto di studio, costituita da 66 pazienti selezionati con i criteri di presenza di PVM ecocardiograficamente diagnosticato e di riscontro di AVs complesse (in assenza di altre patologie cardiache rilevanti) è risultata essere avere un'età media di 44 anni ed essere composta per il 71% di femmine, in linea con i dati epidemiologici che riportano la patologia del prolasso valvolare mitralico come maggiormente frequente in questo sesso ed in pazienti giovani adulti. (1,2)

Report isolati hanno riportato un'associazione tra sesso femminile e più frequente riscontro di aritmie ventricolari in PVM (80), la quale, tuttavia, non è stata confermata dai nostri dati.

La sintomatologia posta in relazione a PVM e rilevata più frequentemente è risultata essere il cardiopalmo, sintomo compatibile con il decorso patologico benigno che in genere caratterizza PVM. I sintomi che caratterizzano la cosiddetta *sindrome del prolasso mitralico* quali sincope, dispnea e dolore toracico sono risultati essere meno frequenti. La comparsa di nessuno dei precedenti sintomi è risultato essere correlato con la presenza o assenza di LGE alla RMC, indice del fatto che possano essere riferiti alla patologia di PVM a prescindere dalla sua associazione con aritmie ventricolari.

Differentemente, il riscontro di aritmie ventricolari (AVs), risultate essere presenti nel 39% dei pazienti, ha presentato un'associazione statisticamente significativa con il riscontro di LGE (51% nei pazienti con LGE vs 20% nei pazienti No LGE;  $p=0,012$ ), in linea con le ipotesi patogenetiche che correlano l'aritmogenesi nel prolasso valvolare mitralico aritmico con la fibrosi indotta dalla patologia valvolare stessa e documentata da LGE. (47,50)

L'associazione tra PVM e riscontro di onde T invertite è stata descritta per la prima volta da Humphries e McKusick (81) e confermata negli anni da svariati studi



(34,82,83), verosimilmente causate dalla presenza di un gradiente di ripolarizzazione anormale derivante da alterazioni a livello di endocardio e miocardio nei muscoli papillari e nella parete basale inferolaterale sottostante alla valvola mitrale (47). Anche dati del nostro studio sono in linea con quanto presente in letteratura: il reperto elettrocardiografico principale è stato il riscontro di onde T invertite nel 12% dei pazienti (senza differenza statisticamente rilevante tra i due gruppi distinti per presenza o assenza di LGE), presenti soprattutto a livello delle derivazioni inferiori (75% dei pazienti con onde T invertite) che esplorano le aree maggiormente coinvolte nei processi aritmogenici nel prolasso valvolare mitralico aritmico.

Valutando i dati di analisi morfologica e tissutale di RMC, vero e proprio nucleo del nostro lavoro, alcuni elementi sono degni di riflessione in quanto già riscontrati in precedenti studi sul prolasso valvolare mitralico aritmico (34,52,82), ricevendo conferma del loro potenziale ruolo nella stratificazione del rischio di aritmogenesi in pazienti con PVM.

Mentre il ventricolo destro, all'analisi morfologica non è risultato essere alterato, per il ventricolo sinistro è rilevata la presenza di valori medi dei volumi indicizzati telediastolico e telesistolico normali ma ai limiti superiori di norma rispetto agli intervalli di riferimento (84). Nello specifico di LV ESVi medio, esso ha presentato valori maggiori nel gruppo di pazienti con LGE, con differenza statisticamente significativa rispetto ai pazienti senza LGE ( $p=0,038$ ): un volume telesistolico maggiore può essere dovuto ad una valvola maggiormente degenerata e con aumentata distanza di prolasso in atrio sinistro ed una spiccata degenerazione mixomatosa della valvola si è vista essere associata ad una più frequente comparsa di eventi aritmici in PVM.

Il prolasso valvolare mitralico è stato studiato indagando se avesse coinvolto solo uno dei due lembi o entrambi ed in caso di risposta positiva, quale fosse stata la distanza di prolasso del singolo lembo (anteriore o posteriore) in atrio sinistro a partire dal piano atrioventricolare. Conformemente con i dati della letteratura, il prolasso è risultato essere più frequentemente a carico del lembo del lembo

posteriore (30% dei pazienti) o di entrambi i lembi (67%). Al confronto tra i due gruppi LGE e No LGE, un'aumentata distanza media di prolasso è risultata essere maggiormente associata con LGE sia per il lembo anteriore (3,0 mm vs 0,0 mm;  $p=0,002$ ), sia per il posteriore (7,0 mm vs 3,6 mm;  $p<0,001$ ): l'aumentata distanza di prolasso dei lembi valvolari (indice di una valvola colpita da un processo degenerativo mixomatoso più importante) comporta un maggiore carico di stress a carico delle strutture sottoposte coinvolte in un'anomala dinamica valvolare qual è quella presente in PVM, con più facile sviluppo di ipertrofia e poi di fibrosi sostitutiva, substrato per eventi aritmici (34,47).

Sempre in relazione alla *Padua hypotesis* (47) citata nell'introduzione in merito alla patogenesi di aritmie in pazienti con PVM, i dati del nostro studio hanno confermato l'associazione tra presenza di AVs in anamnesi ed il successivo riscontro in RMC di DAM ( $p=0,013$ ), curling sistolico ( $p=0,013$ ) e pattern di LGE compatibile con PVM ( $p=0,012$ ). Nel confronto tra i due gruppi distinti per presenza di LGE correlato a PVM e sua assenza, non si è notata differenza in termini di spessore parietale ventricolare (a livello basale e medio), nonostante si presupponga che l'alterata dinamica del DAM con aumento paradossoso del diametro di MA in sistole induca ipertrofia a livello basale (47), né si è notata differenza nei valori di variazione sisto-diastolica di MA. Tuttavia, l'associazione tra la fibrosi connessa a PVM (intesa come LGE presente a livello di PM e parete libera basale inferolaterale) ed i principali fattori che giocano un ruolo nella sua patogenesi è emersa in maniera lampante: pazienti con LGE sono risultati presentare più frequentemente DAM (85% vs 36%;  $p<0,001$ ) e, quando presente, caratterizzato da valori mediani telesistolici maggiori (6,0 mm vs 0,0 mm;  $p<0,001$ ); inoltre, hanno presentato maggiore associazione con curling sistolico (83% vs 40%;  $p<0,001$ ) e curling sistolico severo (66% vs 20%;  $p<0,001$ ) o comunque con valori mediani di curling superiori (4,0 mm vs 0,0 mm;  $p<0,001$ ).

LGE in pattern correlato a PVM, caratteristica sulla base si sono distinte le due popolazioni che sono state confrontate fino ad ora, è stato riscontrato in 41 pazienti (62% della popolazione) o solo nei PM (17%), o solo a livello della parete inferolaterale ventricolare (37%) o a livello di entrambe le sedi di nostro interesse

(44%). A prescindere da quale delle due sedi presentasse LGE, il riscontro dello stesso ha dimostrato di associarsi significativamente con LGE ( $p=0,012$ ), ribadendo il ruolo giocato dalla fibrosi nell'entità patologica del prolasso valvolare mitralico aritmico. (34,47)

## 7.2. CONFRONTO TRA LE METODICHE DI QUANTIFICAZIONE DI LGE IN RMC

La presenza di fibrosi miocardica gioca un ruolo importante nella fisiopatologia di tante malattie cardiache e si è visto che la sua presenza ha effetti rilevanti su sull'outcome di molte delle stesse (85–91). La possibilità di eseguire un'analisi tissutale delle strutture cardiache in vivo, ricercando la presenza di eventuale fibrosi in termini di accumulo di mezzo di contrasto al gadolinio (LGE) rende la risonanza magnetica cardiaca un punto di riferimento per lo studio non invasivo del danno a carico del miocardio sia nella cardiopatia ischemica che nelle cardiopatie e cardiomiopatie non ischemiche. In aggiunta a questo, l'utilizzo di metodiche semiautomatizzate per la ricerca e quantificazione di LGE, rispetto al visual assessment, presenta vantaggi in termini di aumentare la possibilità di rilevare LGE (soprattutto in caso di cardiomiopatie non ischemiche in cui la fibrosi si presenta in maniera focale o diffusa, con contorni meno netti ed intensità di segnale LGE inferiore rispetto a quanto avvenga nell'infarto miocardico) e di rendere maggiormente riproducibile la quantificazione di LGE stessa, il che risulta particolarmente importante nel momento in cui si stia studiando l'evoluzione di una patologia nel tempo. Studi finalizzati al definire quale metodica di quantificazione di LGE sia la migliore (in termini di affidabilità e riproducibilità) sono già stati fatti nell'ambito di patologie quali la cardiopatia ischemica (72,76,77), la cardiomiopatia ipertensiva (72,73,92), la cardiomiopatia dilatativa (70) o la miocardite (75,93), tuttavia nell'ambito della patologia del prolasso valvolare mitralico e soprattutto della sua variante aritmica, nessun lavoro di questo tipo è ancora stato eseguito, anche se un contributo può essere fatto derivare dallo studio

di Basso et al. (34), in cui si è visto che la presenza di fibrosi riscontrata all'analisi istopatologica ben concordava con le aree di LGE rilevate utilizzando una soglia di intensità di segnale superiore alle 5 SDs rispetto al segnale medio del miocardio sano (thresholding a 5 SDs).

Nel nostro studio le immagini di RMC dei 41 pazienti (62%) in cui era stata riscontrata presenza di LGE compatibile con PVM sono state sottoposte ad analisi con software di post-processing al fine di quantificare LGE mediante visual assessment da parte di due cardiologi esperti e quattro tecniche semiautomatizzate (FWHM e thresholding con 2, 3 e 5 SDs sopra all'intensità media di segnale del miocardio sano) e poi successivamente confrontare i risultati ottenuti verificando quale delle quattro tecniche semiautomatizzate risultasse più in accordo con il visual assessment e risultasse più riproducibile.

I risultati hanno mostrato che le metodiche hanno rilevato diversi quantitativi di LGE, i maggiori valori di LGE sono stati rilevati dai metodi a 2 e 3 SDs, mentre valori minori sono stati ottenuti da visual assessment, 5 SDs e FWHM.

Come si può dedurre dai risultati, il volume di LGE rilevato, sia in termini di valore mediano di % di massa che in termini di valore medio di % di massa, varia in maniera sostanziale a seconda della metodica utilizzata, suggerendo che le stesse, nell'ambito dell'analisi tissutale, non siano interscambiabili. In particolare, diminuendo il numero di SDs aumenterà il quantitativo di LGE rilevato, correndo il rischio di incorrere in risultati falsamente positivi o in cui, comunque, vi sia una sovrastima del reale quantitativo di fibrosi, ma compensando con un'aumentata sensibilità nel riscontrare LGE anormale (riduzione dei falsi negativi).

Nel 2011 Flett et al. (72) hanno proceduto al confronto di 7 tecniche di quantificazione di LGE (thresholding mediante 2, 3, 4, 5 o 6 SDs sopra all'intensità media di segnale di miocardio sano e FWHM) in 60 pazienti con LGE causato da tre patologie diverse (infarto miocardico acuto, infarto miocardico cronico ed CMI) riscontrando che una riduzione del numero di deviazioni standard usate poteva causare una sovrastima del LGE, che non si erano riscontrate differenze significative tra FWHM, quantificazione manuale, 5 SDs e 6 SDs e che FWHM

fosse la tecnica maggiormente riproducibile tra quelle analizzate. Un problema rilevato dallo studio è la ridotta riproducibilità dei metodi semiautomatizzati in pazienti con cardiomiopatie (in questo caso CMI, ma simile discorso vale per miocardite e CMD) rispetto a pazienti con infarto, poiché la distribuzione più dispersa ed irregolare (e non concentrata nel territorio vascolare come nella patologia ischemica) della fibrosi ostacola l'applicazione ottimale della tecnica semiautomatizzata. L'utilizzo delle metodiche di quantificazione di LGE nello studio di Flett et al. visibile in *Figura 36*.

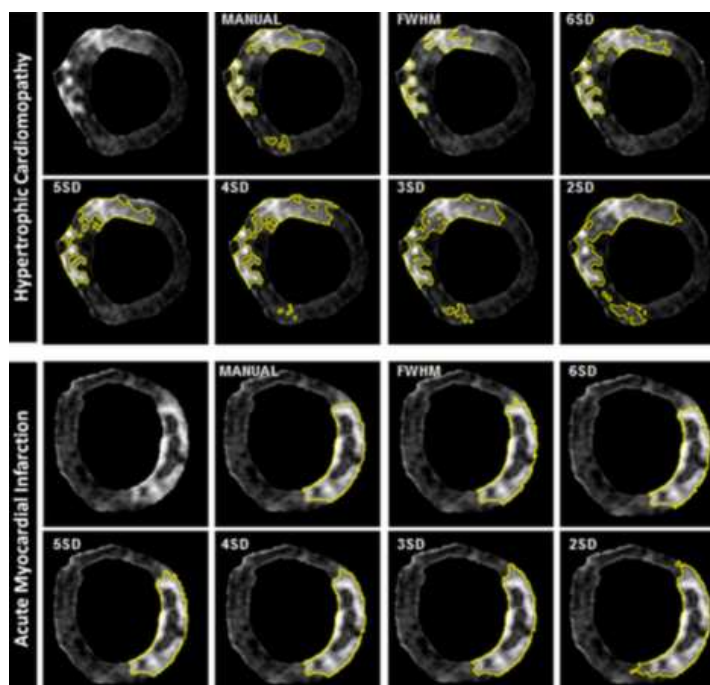


Figura 36 – Esempio di utilizzo delle 7 tecniche di quantificazione di LGE in RMC con MdC in pazienti con cardiomiopatia ipertensiva o infarto miocardico acuto dello studio di Flett et al. Vengono visualizzate immagini di RMC con sequenze inversion recovery asse corto su cui poi vengono applicate le differenti metodiche: visual assessment (manual), FWHM, 2 SD, 3 SD, 4 SD, 5 SD e 6 SD. Riducendo il numero di SD utilizzate l'area selezionata aumenta. Visual assessment, 5 SD, 6 SD e FWHM non presentano differenze statisticamente significative in termini di area quantificata. Nei pazienti con infarto miocardico acuto è possibile sia presente un nucleo centrale ipointenso nel contesto dell'iperintensità di LGE dovuto ad ostruzione microvascolare. (72)

Harrigan et al. (73) hanno ricercato quale fosse la tecnica più riproducibile di quantificazione di LGE nel contesto della cardiomiopatia ipertrofica (CMI)

indagando 103 pazienti con CMI mediante RMC con M<sub>d</sub>C ed utilizzando come metodiche il visual assesment, il thresholding a 2, 4 e 6 SDs sopra al segnale di miocardio sano ed il thresholding a 2 SDs sopra al segnale del rumore (intensità media di segnale di una ROI posta al di fuori del corpo), riscontrando che l'utilizzo di una soglia pari a 6 SDs o superiore fosse in grado di fornire la migliore approssimazione della quantificazione di LGE eseguita mediante visual assesment (intesa come migliore tecnica) e fosse il metodo più riproducibile per la quantificazione di LGE in CMI. Risultato in linea con quanto riscontrato anche da Iles et al. nello studio già precedentemente introdotto (70), dove veniva suggerito l'utilizzo di una tecnica che utilizzasse 6 SDs sopra l'intensità di segnale del miocardio sano.

Moravsky et al. (74) si sono di nuovo concentrati sulla cardiomiopatia ipertrofica, avendo in questo caso la possibilità di studiare con RMC con M<sub>d</sub>C pazienti CMI ostruttiva che sarebbero andati incontro a miectomia settale, fornendo un pezzo chirurgico sottoponibile ad analisi istologica: dal confronto tra 2, 4, 5, 6 e 10 SDs sopra al segnale del miocardio sano e FWHM è emerso che LGE misurato a 4 e 5 SDs sopra all'intensità del segnale del miocardio sano riflettessero più accuratamente il quantitativo totale di fibrosi (fibrosi sostitutiva più fibrosi interstiziale) riscontrato all'istologia.

Gräni et al. (75) hanno prodotto uno studio di 670 pazienti con sospetta miocardite i quali fossero stati sottoposti a RMC con M<sub>d</sub>C in cui poi si fosse proceduto a quantificare LGE mediante le tecniche FWHM e 2, 3, 4, 5, 6 e 7 SDs sopra all'intensità del segnale sano. Nel follow-up di tali pazienti (4,7 anni di media) si è andati a ricercare la presenza di eventi maggiori cardiovascolari avversi (MACE, riscontrato nel 15% dei pazienti) e l'associazione univariabile di MACE con il metodo di quantificazione di LGE: in tal caso FWHM è risultata essere la tecnica semiautomatizzata ideale per stratificare il rischio in pazienti con sospetta miocardite, dimostrando la più forte associazione con MACE. Anche in questo caso il visual assesment era risultata essere una buona alternativa con un'associazione simile a MACE.

Zhang et al. (76) si sono concentrati invece sulla quantificazione di LGE in 63 pazienti con occlusione totale cronica (CTO) di arteria coronarica che avesse causato infarto miocardico, confrontando i risultati della LGE in RMC usando la PET (positron emission tomography) come confronto per delineare la zona infartuata. LGE è stato quantificato usando come tecniche FWHM e 2, 4, 5, 6 e 8 deviazioni standard sopra all'intensità di segnale del miocardio sano, arrivando a definire le 5 SDs come tecnica che manifestava maggiore correlazione con la PET e maggiore riproducibilità. Precedenti studi su IMA in modelli animali (77) o in coorti di pazienti (72,78) deponevano invece a favore dell'utilizzo di FWHM, tecnica verosimilmente meno influenzata dalle variazioni di intensità della bobina di superficie, evidenze però che in questo studio più recente non sono state confermate.

Dall'analisi della letteratura a nostra disposizione non risultano essere stati eseguiti studi simili al fine di quantificare la presenza di LGE in pazienti con prolasso valvolare mitralico aritmico, nonostante in essi possa essere presente fibrosi a livello ventricolare, potenziale substrato aritmogenico.

Studi di quantificazione della fibrosi miocardica mediante tecniche semiautomatizzate sembrano essere necessari in pazienti con PVMa al fine di stabilire, alla luce di un eventuale follow-up in cui si sia andati a ricercare eventi cardiovascolari maggiori avversi, quale possa essere la migliore tecnica per eseguire la quantificazione di LGE e stratificare correttamente il rischio aritmico in questa popolazione.

A partire dai dati raccolti dal nostro studio, utilizzando il test della somma dei ranghi di Wilcoxon, è emerso che l'unica metodica in grado di produrre risultati che non presentassero differenza statisticamente significativa con il visual assessment è quella basata sul thresholding a 5 SDs al di sopra del segnale medio del miocardio sano ( $p=0,543$ ).

Per lo studio della riproducibilità della metodica di quantificazione di LGE si è andati a valutare la variabilità intra-osservatore ed inter-osservatore dei risultati mediante coefficiente di correlazione intra-classe (ICC): in questo caso il miglior

accordo nello studio dei pazienti con PVM è stato riscontrato per il visual assessment e per la metodica a 5 SDs, mentre le altre metodiche presentavano un ICC minore, per quanto comunque buono.

Dai nostri dati emerge la raccomandazione all'utilizzo della metodica semiautomatizzata che prevede una soglia di intensità di segnale per identificare LGE pari a 5 SDs al di sopra del segnale medio di miocardio sano nel momento in cui si stia sottoponendo a RMC con Mdc un paziente con PVM al fine di ricercare la presenza di fibrosi miocardica.

### 7.3. VALIDAZIONE CLINICA DELLE METODICHE DI QUANTIFICAZIONE DI LGE IN RMC

Il confronto tra le metodiche semiautomatizzate di quantificazione di LGE è poi proseguito nell'ambito clinico grazie alla possibilità di sottoporre i pazienti ad un follow-up durato in media 6,5 anni ed in cui si è andati a ricercare la presenza di eventi clinici rilevanti e potenzialmente associati alla presenza di prolasso valvolare mitralico aritmico, i quali hanno costituito l'endpoint composto che si è ricercato durante il follow-up: sincope, morte cardiaca improvvisa, morte cardiaca improvvisa abortita (arresto cardiaco che si è stati in grado di rianimare), necessità di scarica defibrillante da parte di ICD o necessità di intervento cardiocirurgico sulla valvola mitrale. In base alla comparsa o meno dell'endpoint si sono distinte due popolazioni, oggetto di ulteriore analisi statistica.

In 4 pazienti (6%) si è verificato ed il fatto che il numero sia così ridotto può essere giustificato tenendo conto dei criteri di inclusione nel nostro studio, che ci hanno portato ad includere solo pazienti con PVM isolato e riscontro di aritmie, creando così una popolazione con un solo substrato patologico cardiaco (PVM) che la letteratura dimostra essere connesso ad outcome maligno (soprattutto se considerato dal punto di vista aritmico) in maniera molto rara.

La popolazione con endpoint positivo è stata confrontata con il resto dei pazienti al fine di stabilire se fossero presenti degli elementi clinici, elettrocardiografici o di



analisi tissutale e morfologica in RMC con MdC che la caratterizzassero e, conseguentemente, potessero essere assunti a predittori di outcome negativo, tuttavia nessun fattore di rischio è emerso, eccezion fatta per la presenza di anamnesi patologica positiva per arresto cardiaco resuscitato, la quale è stata riscontrata più frequentemente nei pazienti che hanno poi soddisfatto l'endpoint ( $p=0,003$ ), indice del fatto che il substrato predisponente alle aritmie non fosse scomparso e fosse anzi in grado di indurre nuovi eventi aritmici potenzialmente pericolosi.

Si è poi proceduto a confrontare le diverse metodiche di quantificazione di LGE in RMC alla luce dei dati del follow-up. In particolare, alla luce dei nostri dati, per lo studio della fibrosi nei pazienti con PVM è emersa l'indicazione all'utilizzo di una metodica di quantificazione di LGE con un cutoff di intensità di segnale per classificare un voxel come appartenente ad un'area di LGE particolarmente elevato e ciò era stato fatto senza tenere conto dei risvolti che questo potesse avere nell'ambito clinico. Si sarebbe, quindi, potuto correre il rischio di utilizzare un cutoff eccessivamente selettivo e che avrebbe potuto comportare la perdita di alcuni pazienti, in quanto risultati negativi alla ricerca e quantificazione di LGE utilizzando la soglia di intensità di segnale pari a 5 SDs al di sopra del segnale del miocardio sano, ma che tuttavia potevano comunque presentare alterazioni del miocardio in termini di presenza di fibrosi che avrebbe potuto causare eventi clinicamente significativi, la quale per essere rilevata avrebbe necessitato di una metodica meno selettiva in termini di intensità di segnale. Un esempio di ciò deriva dallo studio di Gräni et al. (75), già citato nell'introduzione, in cui sette diverse metodiche di quantificazione (FWHM e 2, 3, 4, 5, 6 e 7 SDs al di sopra del segnale di miocardio sano) sono state validate clinicamente ricercando quale di queste presentasse una maggiore associazione prognostica con un endpoint composito dato da più eventi cardiaci avversi maggiori (MACE): in questo caso si era visto che le metodiche più selettive nel rilevare presenza di LGE avevano presentato un'associazione prognostica statisticamente non significativa.

I dati del nostro studio hanno innanzitutto evidenziato che le due popolazioni (pazienti con endpoint positivo e pazienti senza eventi clinici rilevanti al follow-up) non hanno presentato differenze statisticamente rilevanti tra loro in termini di LGE quantificato (sia come % media di massa ventricolare, sia come media di grammi di massa) con ciascuna delle 5 metodiche impiegate.

Inoltre, si è visto che nei pazienti che hanno presentato l'endpoint composito, il riscontro (o il mancato riscontro) di LGE non è dipeso dalla metodica utilizzata: nei pazienti che non presentavano fibrosi miocardica associata a PVM, ognuno dei metodi impiegati ha evidenziato assenza di iperintensità di segnale, quantificando un valore nullo di LGE, mentre nei pazienti in cui la fibrosi era presente (sempre precisando che nel nostro studio non si ricercava della fibrosi aspecifica, bensì fibrosi disposta in un pattern correlabile con PVM), ognuno dai vari metodi analizzati ha avuto modo di riscontrare un determinato quantitativo di fibrosi, per quanto poi i valori quantificati variassero in dipendenza della tecnica usata.

Questi dati permettono di ribadire l'indicazione all'utilizzo della metodica semiautomatizzata che prevede una soglia di intensità di segnale per identificare LGE pari a 5 SDs al di sopra del segnale medio di miocardio sano, perché nonostante la selettività data da tale soglia si è visto che non ha comportato la presenza di falsi negativi (pazienti che presentassero valori di LGE quantificati con altre metodiche ma negativi alla metodica basata sulle 5 SDs) e che pazienti che hanno presentato endpoint e sono risultati avere assente LGE, hanno presentato valori nulli di LGE a prescindere dalla metodica di quantificazione utilizzata.

#### 7.4. LIMITAZIONI DELLO STUDIO

Il nostro studio monocentrico osservazionale-retrospettivo-prospettico presenta dei limiti che devono essere riconosciuti.

Prima di tutto si deve riconoscere che la popolazione studiata, per via dei criteri di inclusione (presenza di PVM aritmico isolato) e di esclusione (insufficienza mitralica moderato-severa, displasia o insufficienza tricuspidalica, cardiomiopatie,

cardiopatie congenite, condizioni emodinamicamente instabili e presenza di controindicazioni all'esecuzione di RMC con MdC), è risultata essere relativamente ridotta. I criteri di esclusione hanno poi permesso di selezionare un gruppo di pazienti che non presentassero alterazioni cardiache rilevanti al di fuori della presenza di prolasso valvolare mitralico (il quale, comunque, si è visto avere una prognosi favorevole nella maggioranza dei pazienti, con rara comparsa di complicanze), donde il fatto che gli eventi nel follow-up siano risultati essere relativamente rari.

Si deve poi riconoscere il fatto che le varie metodiche semiautomatizzate per la quantificazione di LGE siano state validate, in assenza di un metodo gold-standard, utilizzando come riferimento il visual assessment prodotto da due cardiologi esperti: nonostante i dati abbiano dimostrato un'ottima riproducibilità per tale metodo, si deve comunque ammettere che esso non sia scevro dall'errore umano, soprattutto nel caso di patologie non ischemiche, dove LGE può presentare pattern focali o diffusi, con confini meno netti e con intensità di segnale eventualmente inferiori.

Da non trascurare il fatto che l'utilizzo di tecniche basate sulle SDs di intensità di segnale può risultare problematico per via della loro dipendenza dal rapporto segnale/rumore (signal-to-noise ratio) e sull'adeguatezza dell'annullamento del segnale miocardico nelle sequenze inversion recovery al fine di ottenere la corretta intensità di segnale da indicare come ROI di miocardio sano. Inoltre, le metodiche semiautomatizzate possono necessitare dell'intervento dell'operatore umano al fine di escludere artefatti che presentino iperintensità di segnale o voxel di rumore causando regioni falsamente positive per LGE. Altrettanto, la qualità della quantificazione da parte di un metodo semiautomatizzato dipende anche dalla posizione di LGE: una posizione subepicardica determina una difficile distinzione dell'iperintensità di segnale da LGE rispetto a quella derivante dalla presenza del grasso epicardico (altrettanto iperintenso nelle sequenze inversion recovery).

Infine, tutte le tecniche richiedono il tracciamento manuale dei contorni endocardico ed epicardico della parete ventricolare poiché non esistono algoritmi automatizzati affidabili nella distinzione tra l'iperintensità di segnale derivante dal

mdc presente in cavità e quella derivante dal bordo endocardico dell'eventuale cicatrice fibrosa.

Ulteriori studi che possano includere un numero maggiore di pazienti, multicentrici, garantendo loro un follow-up di durata maggiore, potrebbero risultare necessari al fine di confermare la validazione clinica del confronto tra le metodiche semiautomatizzate di quantificazione di LGE oltre che per indagare la presenza di eventuali altri fattori di rischio che possano correlare con una più frequente comparsa di eventi clinici avversi nei pazienti con prolasso valvolare mitralico aritmico.

## 8. CONCLUSIONI

La quantificazione di LGE in pazienti con prolasso valvolare mitralico aritmico mediante metodica semiautomatizzata che prevede una soglia di intensità di segnale per identificare LGE pari a 5 SDs al di sopra del segnale medio di miocardio sano ha dimostrato di essere l'unica tecnica in grado di presentare risultati senza differenze statisticamente rilevanti se confrontata con il visual assessment. La stessa tecnica ha poi mostrato la maggiore riproducibilità, con il migliore accordo intra- ed inter-osservatore. La validazione clinica da parte del follow-up ha dimostrato che la scelta della metodica a 5 SDs non comporta la mancata identificazione di pazienti con prolasso valvolare mitralico aritmico che poi sviluppino eventi clinici avversi.

I riscontri del nostro studio dovrebbero essere tenuti in considerazione nel momento in cui si dovesse pianificare un iter terapeutico che preveda l'utilizzo di RMC con MdC per ricercare e quantificare la fibrosi eventualmente presente in un paziente con prolasso valvolare mitralico aritmico.

## 9. BIBLIOGRAFIA

1. Althunayyan A, Petersen SE, Lloyd G, Bhattacharyya S. Mitral valve prolapse. Vol. 17, Expert Review of Cardiovascular Therapy. Taylor and Francis Ltd; 2019. p. 43–51.
2. Iliceto S, Razzolini R. Manuale di Cardiologia. Piccin Nuova Libreria S.p.A., editor. Padova; 2019. 1–583 p.
3. Levine RA, Hagège AA, Judge DP, Padala M, Dal-Bianco JP, Aikawa E, et al. Mitral valve disease-morphology and mechanisms. Vol. 12, Nature Reviews Cardiology. Nature Publishing Group; 2015. p. 689–710.
4. Lancellotti P, Moura L, Pierard LA, Agricola E, Popescu BA, Tribouilloy C, et al. European Association of Echocardiography recommendations for the assessment of valvular regurgitation. Part 2: mitral and tricuspid regurgitation (native valve disease). *Eur J Echocardiogr.* 2010 May;11(4):307–32.
5. Cuffer M, Barbillon M. Nouvelles recherches sur le bruit de galo. *Archives de médecine générale et tropicale.* 1887;1:301–20.
6. BARLOW JB, POCOCK WA. The significance of late systolic murmurs and mid-late systolic clicks. *Md State Med J.* 1963 Feb;12:76–7.
7. Criley JM, Lewist KB, Humphries N, Ross RS. Prolapse of the Mitral Valve: Clinical and Cine-angiocardiographic Findings\*. *Brit. Heart.* 1966.
8. Carpentier A, Chauvaud S, Fabiani JN, Deloche A, Relland J, Lessana A, et al. Reconstructive surgery of mitral valve incompetence: Ten-year appraisal. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery.* 1980;79(3):338–48.
9. Anyanwu AC, Adams DH. Etiologic Classification of Degenerative Mitral Valve Disease: Barlow's Disease and Fibroelastic Deficiency. *Seminars in Thoracic and Cardiovascular Surgery.* 2007;19(2):90–6.
10. Delling FN, Rong J, Larson MG, Lehman B, Osypiuk E, Stantchev P, et al. Familial clustering of mitral valve prolapse in the community. *Circulation.* 2015;131(3):263–8.

11. Disse S, Abergel E, Berrebi A, Houot AM, le Heuzey JY, Diebold B, et al. Mapping of a First Locus for Autosomal Dominant Myxomatous Mitral-Valve Prolapse to Chromosome 16p11.2-p12.1. *The American Journal of Human Genetics*. 1999 Nov;65(5):1242–51.
12. Freed LA, Acierno JS, Dai D, Leyne M, Marshall JE, Nesta F, et al. A Locus for Autosomal Dominant Mitral Valve Prolapse on Chromosome 11p15.4. *The American Journal of Human Genetics*. 2003 Jun;72(6):1551–9.
13. Nesta F, Leyne M, Yosefy C, Simpson C, Dai D, Marshall JE, et al. New Locus for Autosomal Dominant Mitral Valve Prolapse on Chromosome 13. *Circulation*. 2005 Sep 27;112(13):2022–30.
14. Kyndt F, Schott JJ, Trochu JN, Baranger F, Herbert O, Scott V, et al. Mapping of X-Linked Myxomatous Valvular Dystrophy to Chromosome Xq28. *The American Journal of Human Genetics*. 1998 Mar;62(3):627–32.
15. Avierinos JF, Gersh BJ, Melton LJ, Bailey KR, Shub C, Nishimura RA, et al. Natural history of asymptomatic mitral valve prolapse in the community. *Circulation*. 2002 Sep 10;106(11):1355–61.
16. Avierinos JF, Brown RD, Foley DA, Nkomo V, Petty GW, Scott C, et al. Cerebral ischemic events after diagnosis of mitral valve prolapse: a community-based study of incidence and predictive factors. *Stroke*. 2003 Jun;34(6):1339–44.
17. Danchin N, Voiriot P, Briancon S, Bairati I, Mathieu P, Deschamps JP, et al. Mitral valve prolapse as a risk factor for infective endocarditis. *Lancet*. 1989 Apr 8;1(8641):743–5.
18. Katan O, Michelena HI, Avierinos JF, Mahoney DW, DeSimone DC, Baddour LM, et al. Incidence and Predictors of Infective Endocarditis in Mitral Valve Prolapse: A Population-Based Study. *Mayo Clin Proc*. 2016 Mar;91(3):336–42.
19. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, de Bonis M, Hamm C, Holm PJ, et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *European Heart Journal*. 2017 Sep 21;38(36):2739–91.

20. Barlow JB, Bosman CK, Pocock WA, Marchand P. Late systolic murmurs and non-ejection (“mid-late”) systolic clicks. An analysis of 90 patients. *British Heart Journal*. 1968 Mar;30(2):203–18.
21. Hancock EW, Cohn K. The syndrome associated with midsystolic click and late systolic murmur. *Am J Med*. 1966 Aug;41(2):183–96.
22. Gulotta SJ, Gulco L, Padmanabhan V, Miller S. The syndrome of systolic click, murmur, and mitral valve prolapse--a cardiomyopathy? *Circulation*. 1974 Apr;49(4):717–28.
23. DeMaria AN, Amsterdam EA, Vismara LA, Neumann A, Mason DT. Arrhythmias in the mitral valve prolapse syndrome. Prevalence, nature, and frequency. *Ann Intern Med*. 1976 Jun;84(6):656–60.
24. F Campbell RW, Godman MG, Fiddler GI, Marquis RM, Julian DG, Hospitalfor Sick Children R. Ventricular arrhythmias in syndrome of balloon deformity of mitral valve Definition of possible high risk group. Vol. 38, *British Heart Journal*. Hancock and Cohn; 1976.
25. Chesler E, King RA, Edwards JE. The myxomatous mitral valve and sudden death. *Circulation*. 1983 Mar;67(3):632–9.
26. Bharati S, Granston AS, Liebson PR, Loeb HS, Rosen KM, Lev M. The conduction system in mitral valve prolapse syndrome with sudden death. *Am Heart J*. 1981 May;101(5):667–70.
27. Wilde AA, Düren DR, Hauer RN, deBakker JM, Bakker PF, Becker AE, et al. Mitral valve prolapse and ventricular arrhythmias: observations in a patient with a 20-year history. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 1997 Mar;8(3):307–16.
28. R A Nishimura, M D McGoon, C Shub, F A Miller Jr, D M Ilstrup, A J Tajik. Echocardiographically documented mitral-valve prolapse. Long-term follow-up of 237 patients. *New England Journal of Medicine*. 1985;313:1305–9.
29. Doren DR, Becker AE, Dunning AJ. Long-Term Follow-Up of Idiopathic Mitral Valve Prolapse in 300 Patients: A Prospective Study. 1988.



30. P Kligfield, D Levy, R B Devereux, D D Savage. Arrhythmias and sudden death in mitral valve prolapse. *American Heart Journal*. 1987;113(5):1298–307.
31. Avierinos JF, Gersh BJ, Melton LJ, Bailey KR, Shub C, Nishimura RA, et al. Natural history of asymptomatic mitral valve prolapse in the community. *Circulation*. 2002 Sep 10;106(11):1355–61.
32. Vohra J, Sathe S, Warren R, Tatoulis J, Hunt D. Malignant Ventricular Arrhythmias in Patients with Mitral Valve Prolapse and Mild Mitral Regurgitation. 1993.
33. Sriram CS, Syed FF, Ferguson ME, Johnson JN, Enriquez-Sarano M, Cetta F, et al. Malignant bileaflet mitral valve prolapse syndrome in patients with otherwise idiopathic out-of-hospital cardiac arrest. *J Am Coll Cardiol*. 2013 Jul 16;62(3):222–30.
34. Basso C, Perazzolo Marra M, Rizzo S, de Lazzari M, Giorgi B, Cipriani A, et al. Arrhythmic Mitral Valve Prolapse and Sudden Cardiac Death. *Circulation*. 2015 Aug 18;132(7):556–66.
35. Miller MA, Dukkipati SR, Turagam M, Liao SL, Adams DH, Reddy VY. Arrhythmic Mitral Valve Prolapse: JACC Review Topic of the Week. Vol. 72, *Journal of the American College of Cardiology*. Elsevier USA; 2018. p. 2904–14.
36. Muthukumar L, Rahman F, Jan MF, Shaikh A, Kalvin L, Dhala A, et al. The Pickelhaube Sign: Novel Echocardiographic Risk Marker for Malignant Mitral Valve Prolapse Syndrome. Vol. 10, *JACC: Cardiovascular Imaging*. Elsevier Inc.; 2017. p. 1078–80.
37. Chakrabarti AK, Bogun F, Liang JJ. Arrhythmic Mitral Valve Prolapse and Mitral Annular Disjunction: Clinical Features, Pathophysiology, Risk Stratification, and Management. Vol. 9, *Journal of Cardiovascular Development and Disease*. MDPI; 2022.
38. Muthukumar L, Jahangir A, Jan MF, Perez Moreno AC, Khandheria BK, Tajik AJ. Association Between Malignant Mitral Valve Prolapse and Sudden Cardiac Death. *JAMA Cardiology*. 2020 Sep 1;5(9):1053.

39. Maron BJ, Towbin JA, Thiene G, Antzelevitch C, Corrado D, Arnett D, et al. Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies: an American Heart Association Scientific Statement from the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; and Council on Epidemiology and Prevention. *Circulation*. 2006 Apr 11;113(14):1807–16.
40. Yang EY, Shah DJ. Cardiac Magnetic Resonance in Nonischemic Cardiomyopathies. *Methodist DeBakey Cardiovasc J*. 2020;16(2):97–105.
41. Dhore-Patil AS, Aneja A. Role of Cardiovascular Magnetic Resonance in Ischemic Cardiomyopathy. *Heart Fail Clin*. 2021 Jan;17(1):41–56.
42. Herzog BA, Greenwood JP, Plein S, Garg P, Haaf P, Onciul S. *Cardiovascular Magnetic Resonance Pocket Guide*. 2017.
43. Hammersley DJ, Jones RE, Mach L, Halliday BP, Prasad SK. Cardiovascular Magnetic Resonance in Heritable Cardiomyopathies. *Heart Fail Clin*. 2021 Jan;17(1):25–39.
44. Cooper RM, Raphael CE, Liebrechts M, Anavekar NS, Veselka J. New Developments in Hypertrophic Cardiomyopathy. *Can J Cardiol*. 2017;33(10):1254–65.
45. Marcus FI, McKenna WJ, Sherrill D, Basso C, Bauce B, Bluemke DA, et al. Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: proposed modification of the Task Force Criteria. *Eur Heart J*. 2010 Apr;31(7):806–14.
46. Patel AR, Kramer CM. Role of Cardiac Magnetic Resonance in the Diagnosis and Prognosis of Nonischemic Cardiomyopathy. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2017 Oct;10(10):1180–93.
47. Basso C, Iliceto S, Thiene G, Perazzolo Marra M. Mitral Valve Prolapse, Ventricular Arrhythmias, and Sudden Death. Vol. 140, *Circulation*. NLM (Medline); 2019. p. 952–64.

48. Sheppard MN, Steriotis AK, Sharma S. Letter by Sheppard et al Regarding Article, “Arrhythmic Mitral Valve Prolapse and Sudden Cardiac Death”. *Circulation*. 2016 Mar 29;133(13):e458.
49. Syed FF, Ackerman MJ, McLeod CJ, Kapa S, Mulpuru SK, Sriram CS, et al. Sites of Successful Ventricular Fibrillation Ablation in Bileaflet Mitral Valve Prolapse Syndrome. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*. 2016 May 1;9(5).
50. Marra MP, Basso C. Mechanical dispersion and arrhythmic mitral valve prolapse: Substrate and trigger in electrical instability. Vol. 105, *Heart*. BMJ Publishing Group; 2019. p. 1053–4.
51. Bui AH, Roujol S, Foppa M, Kissinger K v, Goddu B, Hauser TH, et al. Diffuse myocardial fibrosis in patients with mitral valve prolapse and ventricular arrhythmia. *Heart*. 2017;103(3):204–9.
52. Marra MP, Basso C, de Lazzari M, Rizzo S, Cipriani A, Giorgi B, et al. Morphofunctional abnormalities of mitral annulus and arrhythmic mitral valve prolapse. *Circulation: Cardiovascular Imaging*. 2016 Aug 1;9(8).
53. Bharati S, Granston AS, Liebson PR, Loeb HS, Rosen KM, Lev M, et al. The conduction system in mitral valve prolapse syndrome with sudden death. 1981.
54. Hutchins GM, Moore GW, Skoog DK. The association of floppy mitral valve with disjunction of mitral annulus fibrosus. *New England Journal of Medicine*. 1986;314:535–40.
55. Komoda T, Hetzer R, Oellinger J, Siniawski H, Hofmeister J, Hübner M, et al. Mitral Annular Flexibility. *Journal of Cardiac Surgery*. 1997 Mar;12(2):102–9.
56. Nistri S, Galderisi M, Ballo P, Olivotto I, D’Andrea A, Pagliani L, et al. Determinants of echocardiographic left atrial volume: implications for normalcy. *European Journal of Echocardiography*. 2011 Nov 1;12(11):826–33.

57. Grewal J, Suri R, Mankad S, Tanaka A, Mahoney DW, Schaff H v., et al. Mitral Annular Dynamics in Myxomatous Valve Disease. *Circulation*. 2010 Mar 30;121(12):1423–31.
58. Lee APW, Jin CN, Fan Y, Wong RHL, Underwood MJ, Wan S. Functional Implication of Mitral Annular Disjunction in Mitral Valve Prolapse: A Quantitative Dynamic 3D Echocardiographic Study. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2017;10(12):1424–33.
59. Lee APW, Hsiung MC, Salgo IS, Fang F, Xie JM, Zhang YC, et al. Quantitative analysis of mitral valve morphology in mitral valve prolapse with real-time 3-dimensional echocardiography: importance of annular saddle shape in the pathogenesis of mitral regurgitation. *Circulation*. 2013 Feb 19;127(7):832–41.
60. Konda T, Tani T, Suganuma N, Fujii Y, Ota M, Kitai T, et al. Mitral annular disjunction in patients with primary severe mitral regurgitation and mitral valve prolapse. *Echocardiography*. 2020;37(11):1716–22.
61. Gilbert BW, Schatz RA, Vonramm OT, Behar VS, Kisslo JA, North C. Mitral Valve Prolapse Two-dimensional Echocardiographic and Angiographic Correlation [Internet]. Vol. 54, *Circulation*. 1976. Available from: <http://circ.ahajournals.org/>
62. Dejgaard LA, Skjølsvik ET, Lie ØH, Ribe M, Stokke MK, Hegbom F, et al. The Mitral Annulus Disjunction Arrhythmic Syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2018 Oct 2;72(14):1600–9.
63. Mewton N, Liu CY, Croisille P, Bluemke D, Lima JAC. Assessment of myocardial fibrosis with cardiovascular magnetic resonance. Vol. 57, *Journal of the American College of Cardiology*. Elsevier USA; 2011. p. 891–903.
64. Kim RJ, Fieno DS, Parrish TB, Harris K, Chen EL, Simonetti O, et al. Relationship of MRI delayed contrast enhancement to irreversible injury, infarct age, and contractile function. *Circulation*. 1999 Nov 9;100(19):1992–2002.

65. Schelbert EB, Hsu LY, Anderson SA, Mohanty BD, Karim SM, Kellman P, et al. Late gadolinium-enhancement cardiac magnetic resonance identifies postinfarction myocardial fibrosis and the border zone at the near cellular level in ex vivo rat heart. *Circulation: Cardiovascular Imaging*. 2010 Nov;3(6):743–52.
66. Iles L, Pflugler H, Lefkovits L, Butler MJ, Kistler PM, Kaye DM, et al. Myocardial fibrosis predicts appropriate device therapy in patients with implantable cardioverter-defibrillators for primary prevention of sudden cardiac death. *J Am Coll Cardiol*. 2011 Feb 15;57(7):821–8.
67. McCrohon JA, Moon JCC, Prasad SK, McKenna WJ, Lorenz CH, Coats AJS, et al. Differentiation of heart failure related to dilated cardiomyopathy and coronary artery disease using gadolinium-enhanced cardiovascular magnetic resonance. *Circulation*. 2003 Jul 8;108(1):54–9.
68. Gulati A, Jabbour A, Ismail TF, Guha K, Khwaja J, Raza S, et al. Association of fibrosis with mortality and sudden cardiac death in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *JAMA*. 2013 Mar 6;309(9):896–908.
69. Perazzolo Marra M, de Lazzari M, Zorzi A, Migliore F, Zilio F, Calore C, et al. Impact of the presence and amount of myocardial fibrosis by cardiac magnetic resonance on arrhythmic outcome and sudden cardiac death in nonischemic dilated cardiomyopathy. *Heart Rhythm*. 2014;11(5):856–63.
70. Iles LM, Ellims AH, Llewellyn H, Hare JL, Kaye DM, McLean CA, et al. Histological validation of cardiac magnetic resonance analysis of regional and diffuse interstitial myocardial fibrosis. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015 Jan 1;16(1):14–22.
71. Kramer CM, Barkhausen J, Flamm SD, Kim RJ, Nagel E, Society for Cardiovascular Magnetic Resonance Board of Trustees Task Force on Standardized Protocols. Standardized cardiovascular magnetic resonance imaging (CMR) protocols, society for cardiovascular magnetic resonance: board of trustees task force on standardized protocols. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2008 Jul 7;10:35.

72. Flett AS, Hasleton J, Cook C, Hausenloy D, Quarta G, Ariti C, et al. Evaluation of techniques for the quantification of myocardial scar of differing etiology using cardiac magnetic resonance. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2011 Feb;4(2):150–6.
73. Harrigan CJ, Peters DC, Gibson CM, Maron BJ, Manning WJ, Maron MS, et al. Hypertrophic cardiomyopathy: quantification of late gadolinium enhancement with contrast-enhanced cardiovascular MR imaging. *Radiology*. 2011 Jan;258(1):128–33.
74. Moravsky G, Ofek E, Rakowski H, Butany J, Williams L, Ralph-Edwards A, et al. Myocardial fibrosis in hypertrophic cardiomyopathy: Accurate reflection of histopathological findings by CMR. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2013 May;6(5):587–96.
75. Gräni C, Eichhorn C, Bière L, Kaneko K, Murthy VL, Agarwal V, et al. Comparison of myocardial fibrosis quantification methods by cardiovascular magnetic resonance imaging for risk stratification of patients with suspected myocarditis. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2019;21(1):14.
76. Zhang LJ, Dong W, Li JN, Mi HZ, Jiao J, Dou RY, et al. Quantification of late gadolinium enhancement cardiovascular MRI in patients with coronary artery chronic total occlusion. *Clin Radiol*. 2020;75(8):643.e19-643.e26.
77. Amado LC, Gerber BL, Gupta SN, Rettmann DW, Szarf G, Schock R, et al. Accurate and objective infarct sizing by contrast-enhanced magnetic resonance imaging in a canine myocardial infarction model. *J Am Coll Cardiol*. 2004 Dec 21;44(12):2383–9.
78. McAlindon E, Pufulete M, Lawton C, Angelini GD, Bucciarelli-Ducci C. Quantification of infarct size and myocardium at risk: evaluation of different techniques and its implications. *European heart journal Cardiovascular Imaging*. 2015 Jul;16(7):738–46.
79. Hedley PL, Jørgensen P, Schlamowitz S, Wangari R, Moolman-Smook J, Brink PA, et al. The genetic basis of long QT and short QT syndromes: a mutation update. *Hum Mutat*. 2009 Nov;30(11):1486–511.

80. Zuppiroli A, Mori F, Favilli S, Barchielli A, Corti G, Monteregegi A, et al. Arrhythmias in mitral valve prolapse: relation to anterior mitral leaflet thickening, clinical variables, and color Doppler echocardiographic parameters. *Am Heart J.* 1994 Nov;128(5):919–27.
81. Humphries JO, McKusick VA. The differentiation of organic and “innocent” systolic murmurs. *Prog Cardiovasc Dis.* 1962 Sep;5:152–71.
82. Essayagh B, Sabbag A, Antoine C, Benfari G, Yang LT, Maalouf J, et al. Presentation and Outcome of Arrhythmic Mitral Valve Prolapse. *J Am Coll Cardiol.* 2020;76(6):637–49.
83. Vergara P, Scarfò I, Esposito A, Colantoni C, Palmisano A, Altizio S, et al. Characterization of the electrophysiological substrate in patients with Barlow’s disease. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2021;32(12):3179–86.
84. Kawel-Boehm N, Maceira A, Valsangiacomo-Buechel ER, Vogel-Claussen J, Turkbey EB, Williams R, et al. Normal values for cardiovascular magnetic resonance in adults and children. Vol. 17, *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance.* BioMed Central Ltd.; 2015.
85. Neilan TG, Coelho-Filho OR, Danik SB, Shah R v, Dodson JA, Verdini DJ, et al. CMR quantification of myocardial scar provides additive prognostic information in nonischemic cardiomyopathy. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2013 Sep;6(9):944–54.
86. Funada A, Kanzaki H, Noguchi T, Morita Y, Sugano Y, Ohara T, et al. Prognostic significance of late gadolinium enhancement quantification in cardiac magnetic resonance imaging of hypertrophic cardiomyopathy with systolic dysfunction. *Heart Vessels.* 2016 May;31(5):758–70.
87. Alexandre J, Saloux E, Dugué AE, Lebon A, Lemaitre A, Roule V, et al. Scar extent evaluated by late gadolinium enhancement CMR: a powerful predictor of long term appropriate ICD therapy in patients with coronary artery disease. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2013 Jan 19;15:12.
88. Scott PA, Rosengarten JA, Murday DC, Peebles CR, Harden SP, Curzen NP, et al. Left ventricular scar burden specifies the potential for ventricular

- arrhythmogenesis: an LGE-CMR study. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2013 Apr;24(4):430–6.
89. Wu KC, Weiss RG, Thiemann DR, Kitagawa K, Schmidt A, Dalal D, et al. Late gadolinium enhancement by cardiovascular magnetic resonance heralds an adverse prognosis in nonischemic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2008 Jun 24;51(25):2414–21.
90. Wu E, Ortiz JT, Tejedor P, Lee DC, Bucciarelli-Ducci C, Kansal P, et al. Infarct size by contrast enhanced cardiac magnetic resonance is a stronger predictor of outcomes than left ventricular ejection fraction or end-systolic volume index: prospective cohort study. *Heart*. 2008 Jun;94(6):730–6.
91. Adabag AS, Maron BJ, Appelbaum E, Harrigan CJ, Buros JL, Gibson CM, et al. Occurrence and frequency of arrhythmias in hypertrophic cardiomyopathy in relation to delayed enhancement on cardiovascular magnetic resonance. *J Am Coll Cardiol*. 2008 Apr 8;51(14):1369–74.
92. Spiewak M, Malek LA, Misko J, Chojnowska L, Milosz B, Klotowski M, et al. Comparison of different quantification methods of late gadolinium enhancement in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Eur J Radiol*. 2010 Jun;74(3):e149-53.
93. Vermes E, Childs H, Carbone I, Barckow P, Friedrich MG. Auto-threshold quantification of late gadolinium enhancement in patients with acute heart disease. *J Magn Reson Imaging*. 2013 Feb;37(2):382–90.