

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

Corso di laurea magistrale in Medicina e Chirurgia

DIPARTIMENTO DI SCIENZE CARDIO-TORACO-VASCOLARI

E SANITÀ PUBBLICA

Direttore: Prof. Federico Rea

Clinica Cardiologica

Direttore: Prof. Sabino Iliceto

TESI DI LAUREA

**ALTERAZIONI ELETTROCARDIOGRAFICHE
NEL PROLASSO VALVOLARE MITRALICO
ARITMICO: STUDIO DI CORRELAZIONE
CON RISONANZA MAGNETICA CARDIACA**

Relatrice: Prof.ssa Martina Perazzolo Marra

Correlatrice: Dott.ssa Francesca Graziano

Laureanda: Adriana Caterina Bartuccio

Anno Accademico 2021/2022

INDICE

ABSTRACT.....	1
INTRODUZIONE.....	5
1. IL PROLASSO VALVOLARE MITRALICO.....	5
1.1 Epidemiologia ed eziologia.....	5
1.2 Presentazione clinica.....	10
1.3 Anomalie morfo-funzionali.....	11
1.3.1 Dislocazione dell'anulus mitralico.....	11
1.3.2 Il movimento di curling sistolico.....	14
1.3.3 Fibrosi ed ipertrofia ventricolare sinistra.....	15
1.4 La teoria padovana.....	17
1.5 Diagnosi.....	18
2. IL PROLASSO VALVOLARE ARITMICO.....	21
2.1 Caratteristiche cliniche, elettrocardiografiche e di imaging.....	21
2.2 Dispersione elettrica.....	25
2.3 Dispersione meccanica.....	27
2.3.1 Ecocardiogramma.....	27
2.3.2 Risonanza magnetica cardiaca.....	33
SCOPI DELLO STUDIO.....	37
MATERIALI E METODI.....	39
1. Studio di popolazione.....	39
2. Elettrocardiogramma.....	39
3. Risonanza magnetica cardiaca.....	40
4. Analisi statistica.....	43
RISULTATI.....	45
1. Caratteristiche della popolazione generale.....	45
2. Caratteristiche della popolazione in base alla presenza di fibrosi alla RMC.....	50

3. Predittori elettrocardiografici di MAD.....	54
4. Correlazione tra parametri elettrocardiografici e di RMC	56
5. Predittori di aritmie maligne	56
6. Caso clinico.....	59
DISCUSSIONE.....	61
CONCLUSIONI.....	63
BIBLIOGRAFIA	65

ABSTRACT

Introduction: Mitral valve prolapse (MVP) is a common condition that affects 2-3% of the general population and has been historically defined as a benign condition. However, there is a so-called malignant phenotype characterized by the presence of arrhythmias associated with risk of sudden cardiac death (SCD) of 0.2-0.4% year. This phenotype is known to be characterized by some electrocardiographic changes and some findings characteristic of cardiac magnetic resonance imaging (CMR).

Aims: The first objective consists in the description of the different clinical, electrocardiographic and imaging features in arrhythmic MVP. Secondly, this study aims to evaluate the electrocardiographic differences in patients with MVP who present or not myocardial fibrosis highlighted on CMR by the presence or absence of LGE. The third objective of the study aims at evaluating the concentration in MVP between mechanical dyssynchrony, assessed with strain parameters on CMR, and electrical dyssynchrony documented on ECG and the correlated risk of complex arrhythmias.

Methods: Patients' data with arrhythmic MVP from 2011 to 2022 were collected retrospectively. Subjects underwent cardiac examination, ECG, echocardiography and CMR with and without contrast medium. On the 12-lead ECG, the presence of sinus rhythm, the electrical axis, the presence of negative / biphasic T waves, Q waves and R/R' waves in the right precordial derivations in the absence of branch block were evaluated. In addition, PR interval, QRS and electrical dispersion indices (Tp-e interval, Tp-e / QT, Tp-e / QTc, Tp-e dispersion, QT and QTc interval) were measured. CMR detected the presence of a true inferior or posterior wall, of late-gadolinium enhancement (LGE), and indicators of mechanical deformation of the left ventricle were measured.

Results: 55 patients with arrhythmic MVP were enrolled (mean age 46 years, 16 males). The population show most frequently MAD (73%), curling (71%), alteration of mechanical deformation indices of the left ventricle and LGE of the inferior-basal lateral wall (60%) and of the papillary muscles (44%). On the ECG, biphasic T waves were found more frequently (22%), most of them in the lower

leads (16%), an increase in the indices of electrical dispersion and Q waves (15%) mainly in the lower leads.

In the correlation analysis the population was stratified according to the presence/absence of LGE and this showed that there was an association, in case of presence of fibrosis, with MAD ($p = 0.028$), severe curling ($p = 0.035$), MVP only posterior ($p = 0.029$), MVP bileaflet ($p = 0.029$), left ventricular medial lateral wall thickness ($p = 0.036$), left ventricular basal/mid lateral wall ratio ($p = 0.005$) and global longitudinal strain ($p = 0.037$). The presence of LGE is also associated with some electrocardiographic parameters such as the electrical dispersion indices: QTd ($p = 0.023$) and Tp-e ($p = 0.017$), as well as diphasic T waves ($p = 0.037$) which are specifically significantly correlated at the typical LGE of MVP of the inferior basal lateral wall of the left ventricle ($p = 0.018$).

Other important data correlate the presence of MAD to the systolic curling movement ($p = 0.001$) and the number of leads with isodiphasic T waves ($p = 0.023$) and Tp-e above threshold ($p = 0.032$).

There was also a statistically significant difference between QT dispersion ($p=0.039$) and Tp-e dispersion ($p = 0.001$) in patients with complex arrhythmias (non-sustained ventricular tachycardia, ventricular tachycardia and ventricular fibrillation) .

There was a correlation between electrocardiographic parameters and TTP (time to peak), in particular for QT (mean QT vs TTP $p = 0.044$; peak QT vs TTP $p = 0.022$). Furthermore, a correlation was found between the dispersion of Tp-e on the basic ECG and TTP ($p = 0.019$).

Patients were grouped by presence (group A) or absence (group B) of arrhythmias with right bundle branch block or polymorphic morphology typical of MVP. ECG analyses show that there was a correlation between group B and increased dispersion of Tp-e ($p=0.04$). In the same population, the parameters of CMR showed a correlation between patients belonging to group A and the presence of LGE ($p = 0.016$).

Conclusion: Patients with arrhythmic MVP show changes in the basal ECG that appear to be related to the presence of left ventricular fibrosis and mechanical dyssynchrony on CMR.

ABSTRACT

Introduzione: Il prolasso valvolare mitralico (PVM) colpisce circa il 2-3% della popolazione generale ed è una condizione patologica storicamente definita benigna. Esiste però un fenotipo cosiddetto maligno caratterizzato dalla presenza di aritmie con un rischio di morte cardiaca improvvisa (MCI) di 0,2-0,4% anno. È noto che quest'ultimo sia caratterizzato da alcune alterazioni elettrocardiografiche ed alcuni reperti caratteristici alla risonanza magnetica cardiaca (RMC).

Scopi dello studio: Il primo obiettivo consiste nella descrizione delle diverse caratteristiche cliniche, elettrocardiografiche e di imaging nel PVM aritmico. Secondariamente tale studio si propone di valutare le differenti alterazioni elettrocardiografiche in pazienti con PVM che presentano o meno fibrosi miocardica evidenziata alla RMC con somministrazione di mezzo di contrasto, dalla presenza o assenza di LGE. Il terzo scopo dello studio mira alla valutazione della correlazione nel PVM tra dissincronia meccanica, valutata con i parametri di strain alla RMC, e dissincronia elettrica documentata all'ECG ed il rischio correlato di aritmie complesse.

Metodi: Sono stati raccolti retrospettivamente i dati dei pazienti con PVM aritmico dal 2011 al 2022. I soggetti sono stati sottoposti a visita cardiologica, ECG, ecocardiogramma e RMC con e senza mezzo di contrasto. All'ECG a 12 derivazioni è stata valutata la presenza di ritmo sinusale, l'asse elettrico, la presenza di onde T negative/bifasiche, di onde Q e di onde R/R' nelle derivazioni precordiali destre in assenza di blocco di branca. Inoltre, sono stati misurati intervallo PR, QRS e gli indici di dispersione elettrica (intervallo Tp-e, Tp-e/QT, Tp-e/QTc, dispersione di Tp-e, QT e QTc). Alla RMC è stata descritta la presenza di una vera parete inferiore o posteriore, di late-gadolinium enhancement (LGE), e misurati gli indici di deformazione meccanica del ventricolo sinistro.

Risultati: Sono stati arruolati 55 pazienti con PVM aritmico (età media 46 anni, 16 maschi). La popolazione in studio presenta più frequentemente alla RMC MAD (73%), curling (71%), alterazione degli indici di deformazione meccanica del ventricolo sinistro e LGE della parete laterale infero-basale (60%) e dei muscoli papillari (44%). All'ECG sono state riscontrate più frequentemente onde T difasiche (22%) la maggior parte nelle derivazioni inferiori (16%), aumento degli

indici di dispersione elettrica ed onde Q (15%) principalmente nelle derivazioni inferiori.

Nell'analisi di correlazione è stata stratificata la popolazione sul criterio di presenza/assenza di LGE e questo ha evidenziato esserci associazione, in caso di presenza di fibrosi, con MAD ($p=0,028$), curling severo ($p=0,035$), PVM solo posteriore ($p=0,029$), PVM di entrambi i lembi ($p=0,029$), spessore della parete laterale media del ventricolo sinistro ($p=0,036$), rapporto tra parete laterale infero-basale e media del ventricolo sinistro ($p=0,005$) e strain longitudinale globale ($p=0,037$). La presenza di LGE si associa anche ad alcuni parametri elettrocardiografici quali gli indici di dispersione elettrica: QTd ($p=0,023$) e Tp-e ($p=0,017$), oltre che onde T difasiche ($p=0,037$) che risultano nello specifico significativamente correlate al LGE tipico di PVM della parete laterale infero-basale del ventricolo sinistro ($p=0,018$).

Altri dati importanti e degni di nota correlano la presenza di MAD al movimento di curling sistolico ($p=0,001$) ed all'ECG al numero di derivazioni di onde T isodifasiche ($p=0,023$) e Tp-e sopra soglia ($p=0,032$).

Si è evidenziata altresì una differenza statisticamente significativa tra i valori di dispersione del QT ($p=0,039$) e di dispersione del Tp-e ($p=0,001$) in pazienti che presentano aritmie complesse (tachicardia ventricolare non sostenuta, tachicardia ventricolare e fibrillazione ventricolare).

Suddividendo i pazienti per presenza (gruppo A) o assenza (gruppo B) di aritmie con morfologia a blocco di branca destra o polimorfe tipiche di PVM, all'ECG è stato evidenziato esserci correlazione tra gruppo B e aumento della dispersione del Tp-e ($p=0,04$). Nella stessa popolazione tra i parametri di RMC è stata evidenziata correlazione tra pazienti appartenenti al gruppo A e presenza di LGE ($p=0,016$).

Conclusioni: I pazienti con PVM aritmico presentano alterazioni all'ECG basale che sembrano correlate alla presenza di fibrosi ventricolare sinistra e di dissincronia meccanica alla RMC.

INTRODUZIONE

1. IL PROLASSO VALVOLARE MITRALICO

1.1 Epidemiologia ed eziologia

Il prollasso valvolare mitralico (PVM) è un'anomalia descritta per la prima volta da Barlow e Bosman, (1) caratterizzata dalla protrusione di uno o entrambi i lembi valvolari in atrio sinistro durante la sistole, con o senza ispessimento e ridondanza degli stessi. In termini di prevalenza colpisce il 2-3% della popolazione generale interessando più di 176 milioni di persone nel mondo, con un rapporto sbilanciato a favore delle donne rispetto agli uomini (2,3,5).

Il PVM comprende uno spettro fenotipico di alterazioni patologiche che vanno dalla degenerazione mixomatosa definita anche come malattia di Barlow, al fenotipo caratterizzato dal deficit fibroelastico, includendo, nelle più recenti acquisizioni, anche il fenotipo distrofico associato alle mutazioni nel gene della filamina A (FNLA) (4).

Il tipo Barlow è il più frequente, è caratterizzato istologicamente dall'accumulo di proteoglicani a livello dello strato spongioso valvolare, frammentazione dell'elastina e riduzione delle fibre collagene, associato all'espansione dello strato fibroso e atriale valvolare superficiale che determinano un ispessimento ed allungamento dei lembi valvolari e che si accompagnano frequentemente alla dislocazione dell'anulus mitralico (5,6).

Nel fenotipo caratterizzato da deficit fibroelastico invece è stato riscontrato un accumulo di collagene e materiale simile ai proteoglicani prevalentemente nella porzione centrale dei lembi valvolari all'inserzione delle corde tendinee ed attorno ad esse, aumento delle fibre collagene a livello dei lembi e delle corde tendinee e frammentazione dell'elastina. I lembi valvolari appaiono dunque di normale lunghezza, assottigliati e traslucidi con lieve dislocazione dell'anulus mitralico (4,7). Entrambe le situazioni descritte sono dunque caratterizzate da ispessimento dell'apparato valvolare, ma Hjortnaes J et al. (7) hanno evidenziato che nel tipo Barlow esso riguarda principalmente i lembi, mentre nel tipo associato a deficit fibro-elastico l'ispessimento è principalmente a livello delle corde tendinee e ciò predispone a un maggior rischio di rottura delle stesse (Figura 1).

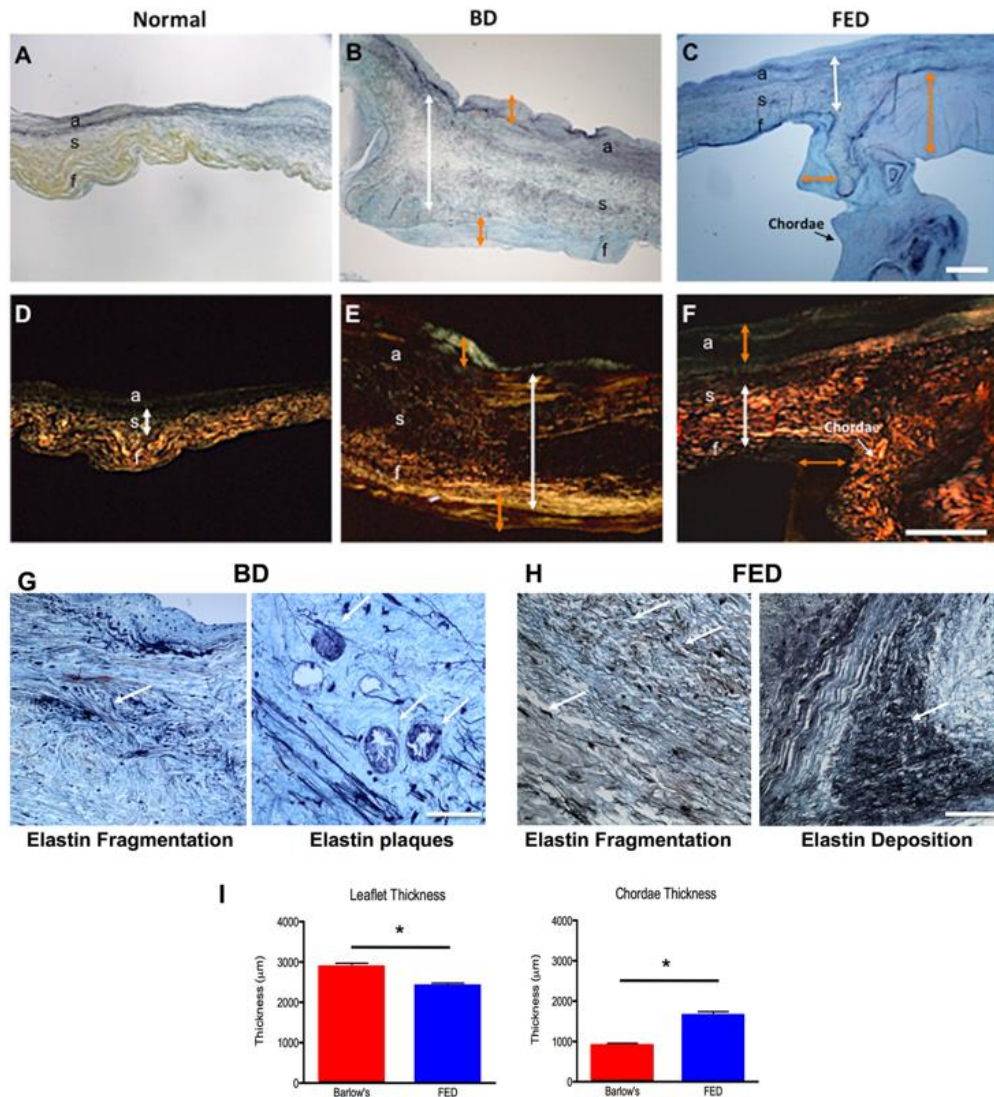


Figura 1: Caratteristiche morfologiche di valvola mitralica normale, tipo Barlow (Barlow's disease, BD) e tipo deficit fibroelastico (fibroelastic deficiency, FED).

Colorazione pentacromatica Movat di valvola (A) normale, (B) BD e (C) FED (collagene giallo; proteoglicani blu-verde; elastina nera). Colorazione rossa Picrosirius di valvola (D) normale, (E) BD e (F) FED. Le frecce bianche indicano le alterazioni dello strato spongioso, le frecce arancioni evidenziano l'ispessimento intimale sia nel BD che nel FED. (I) Sono stati analizzati lo spessore dei lembi mitralici (grafico di sinistra) e delle corde tendinee (grafico di destra) e le valvole BD hanno dimostrato un aumento significativo dello spessore complessivo dei lembi e una diminuzione dello spessore delle corde rispetto alle valvole FED. * $P=0,05$ (7).

L'eziopatogenesi di tali alterazioni può essere ricercata nel ruolo che il fattore di crescita trasformante- β (transforming growth factor beta, TGF- β) gioca nella mediazione della fibrosi valvolare e rimodellamento nel PVM. L'attivazione della pathway molecolare indotta dal TGF- β porta alla differenziazione delle cellule interstiziali valvolari in miofibroblasti contrattili, che in associazione ad un'alterata espressione del fattore di crescita del tessuto connettivo (connective tissue growth factor, CTGF) e delle metalloproteinasi della matrice 2 (matrix metalloproteinase 2, MMP2) sarebbero responsabili del disequilibrio tra processi di sintesi e degradazione delle proteine nei diversi strati della valvola mitralica (8).

Questo potrebbe spiegare la correlazione del PVM con alcune sindromi genetiche familiari quali la sindrome di Marfan e Loeys-Dietz. Nel primo caso la malattia è caratterizzata dalla mutazione del gene della fibrillina-1 (FBN1), proteina implicata nella regolazione dei livelli di TGF- β (9,10). Nella sindrome di Marfan infatti il riscontro di PVM è molto frequente e la sua prevalenza aumenta con l'età passando da un 43% a 30 anni al 77% a 60 anni (11). Ad avvalorare la correlazione della mutazione con la patologia Ng et al. (12) hanno evidenziato in uno studio sui topi come quelli che esprimevano una mutazione di FBN1 presentassero un ispessimento valvolare rispetto ai controlli wild type. La sindrome di Loeys-Dietz invece è causata dalla mutazione loss of function dei recettori del TGF- β , si associa meno frequentemente della sindrome di Marfan al PVM e ad oggi rimane sconosciuto il meccanismo paradossale che ne sta alla base (13).

Oltre le sopracitate anche altri quadri sindromici correlano con lo sviluppo di PVM tra le quali: la sindrome di Ehlers-Danlos (14), lo pseudoxanthoma elasticum (15) e la cardiomiopatia ipertrofica in cui il prolasso valvolare sembra giocare un ruolo nel meccanismo fisiopatologico ostruttivo della cardiomiopatia (16) (Tabella I).

Prolasso valvolare mitralico	Gene o cromosoma
Sindromico	
Sindrome di Marfan	FBN1-TGF β 2-TGF β R2
Sindrome di Loeys-Dietz	TGF β R1-TGF β R2
Sindrome Ehlers-Danlos	COL3-COL1-COL5-COL11
Pseudoxanthoma elasticum	MRP6 (ABCC6)
Cardiomiopatia ipertrofica	MYH7-MYBPC3-TNNT2-TNNI3-POSTN
Non-Sindromico	
MMVP1	16p11.2-p12.1
MMVP2	11p15.4
MMVP3	13q31.3-31.2
PVM filamina-A correlato	FLNA

Tabella I: Alterazioni genetiche del PVM sindromico e non sindromico.

In particolare la cardiomiopatia ipertrofica è caratterizzata dalla mutazione di proteine sarcomeriche e la prevalenza di PVM associato si attesta essere intorno al 3%, evidenziando come la cardiomiopatia ipertrofica e il PVM siano due entità distinte (17), anche se nel 66% dei casi essa si associa ad anomalie della valvola mitralica quali ispessimento e allungamento dei lembi a riprova del fatto che le anomalie mitraliche siano un difetto intrinsecamente legato alla cardiomiopatia ipertrofica (18). Per molto tempo si è creduto che il movimento sistolico anteriore (systolic anterior motion, SAM) della valvola mitralica nella cardiomiopatia fosse correlato al semplice interessamento della stessa lungo il setto interventricolare per effetto Venturi, ma in realtà esso è solo un meccanismo complementare a un difetto strutturale prioritario della valvola che contribuisce al peggioramento del SAM (19). Infatti da studi in vitro e modelli computazionali è stato osservato che il grado del SAM è correlato alla lunghezza dei lembi valvolari, in particolare il posteriore e all'eventuale dislocazione anteriore e interna dei muscoli papillari, anche in assenza dell'ipertrofia settale. Quando presente come alterazione strutturale l'allungamento medio-basale e anteriore del lembo valvolare, si associa a un quadro di PVM (19).

I meccanismi patogenetici che ne stanno alla base potrebbero essere diversi: da un lato la mutazione delle proteine sarcomeriche e dall'altro la risposta allo shear stress nel tratto di efflusso sinistro sembrerebbero contribuire allo sviluppo di anomalie mitraliche in pazienti con cardiomiopatia ipertrofica (19). Anche il rilascio di fattori paracrini come la periostina potrebbe avere un ruolo patogenetico, i suoi livelli sono stati riscontrati notevolmente aumentati nei topi con cardiomiopatia ipertrofica (20). Essendo la periostina un fattore indotto nella pathway del TGF- β , promuove la proliferazione e differenziazione delle cellule interstiziali valvolari che insieme alla produzione di matrice extracellulare può potenzialmente essere responsabile dell'allungamento dei lembi valvolari nei pazienti con cardiomiopatia ipertrofica (19–21).

La genetica sembra avere un ruolo però anche nei cosiddetti quadri non sindromici di prollasso valvolare mitralico o PVM primitivo, differentemente dai casi fin qui citati che si sviluppano secondariamente a delle sindromi predisponenti (22).

Infatti sono stati identificati tre loci cromosomici: 16p11.2-p12.1 (MMVP1), 11p15.4 (MMVP2) e 13q31.3-31.2 (MMVP3) in studi con analisi di linkage su cluster di famiglie PVM a riprova di un pattern di ereditarietà dell'anomalia valvolare (23–25). In particolare, Durst et al. (26) hanno evidenziato che nel MMVP2, le mutazioni missenso del gene DCHS1 (codificante per una caderina) segregano con il PVM e infatti conducono a instabilità proteica che nei topi correla con ispessimento dei lembi mitralici, imputabile verosimilmente a errori di sviluppo morfogenetico della valvola (26).

Tra le forme non sindromiche del PVM rientra altresì il terzo fenotipo correlato alla mutazione X-linked del gene FLNA (codificante la filamina A) che determina delle alterazioni morfo-funzionali, più severe nel maschio data la natura della trasmissione genetica, che la distinguono sia dal tipo Barlow che dal fenotipo caratterizzato da deficit fibroelastico (27).

La filamina A è una proteina che gioca un ruolo nella morfogenesi fetale dello sviluppo cardiaco particolarmente dei lembi valvolari e la sua mutazione determina un'alterazione dell'apparato actinico, della migrazione e diffusione cellulare e della risposta agli stress meccanici (28). Tutto questo si traduce nella distrofia dell'intero apparato valvolare che si caratterizza per l'ispessimento sia del lembo anteriore che posteriore, i quali risultano ridondanti e prolassanti in sistole, associati a una riduzione della distanza tra l'apice dei muscoli papillari e la linea dell'anulus mitralico del 20%, a causa all'assenza di filamina nel miocardio (27). Queste alterazioni distrofiche, sembrano essere anche responsabili della paradossale restrizione del movimento dei lembi valvolari in diastole, specialmente il posteriore, caratteristica di questo fenotipo e che insieme all'accorciamento delle corde tendinee, più frequentemente osservato nelle alterazioni da febbre reumatica e inusuale nel PVM, determinano l'unicità di questo fenotipo FLNA correlato differenziandolo dunque dal tipo Barlow e dal fenotipo con deficit fibroelastico. Nello studio condotto da Le Tourneau T et al. (27) le lesioni valvolari sono state riscontrate già a partire dall'infanzia spiegando come questa sia una patologia dello sviluppo e come queste si aggravino con l'avanzare dell'età determinandone la natura degenerativa. Questo studio ha altresì evidenziato come il fenotipo FLNA correlato, abbia un rischio chirurgico più elevato rispetto al tipo Barlow

sottolineandone la maggior severità e la necessità di diagnosi precoce e stretto monitoraggio (27).

1.2 Presentazione clinica

I soggetti affetti da PVM sono generalmente asintomatici, ma in alcuni casi possono presentare una serie di manifestazioni che insieme configurano quella che viene definita la sindrome del PVM (2). Ad oggi tra i sintomi riportati sembrerebbe sia stato dato credito solo alle palpitazioni, mentre più controversa è l'associazione tra difetto valvolare e dolore toracico, dispnea, sincopi e ansia che non sembra essere stata definitivamente dimostrata (29). Nello studio condotto da Devereux et al. (29) per ciò che riguarda l'obiettività clinica, è stato evidenziato esserci una significativa associazione con la presenza di anomalie scheletriche quali petto escavato, scoliosi e riduzione del diametro antero-posteriore toracico, riduzione della pressione arteriosa e del peso e click sistolico tardivo o precoce in base all'esecuzione di alcune manovre (29,30). Nelle condizioni in cui si ha una riduzione del ritorno venoso e di conseguenza del volume telediastolico in ventricolo sinistro, come ad esempio nell'esecuzione di una manovra di Valsava o nella stazione eretta, il click sarà meso-sistolico, al contrario invece quando si avrà un aumento del volume telediastolico come nel caso della manovra di squatting, il click sarà udibile più tardivamente alla fine della sistole (31). Nel caso in cui il PVM si associ anche a insufficienza valvolare a seguito del click sarà udibile un soffio olosistolico meglio apprezzabile all'apice cardiaco in paziente posto in decubito laterale sinistro (32). In uno studio condotto nel 1988 si evidenziava che i soggetti con PVM avessero una ridotta tolleranza all'esercizio fisico la cui causa era imputabile a una riduzione della gittata cardiaca per una esagerata riduzione del volume telediastolico, rispetto ai controlli, durante l'esecuzione dell'esercizio fisico in posizione eretta (33). Il meccanismo patogenetico alla base di questi aspetti clinici non è stato del tutto dimostrato, ma sembra correlare con una disfunzione autonoma. I soggetti sintomatici infatti hanno una maggiore sensibilità agli stimoli adrenergici con aumento del tono simpatico associato a una riduzione della risposta vagale (34–36). Theofilogiannakos EK et al. (36) nel 2015 hanno evidenziato che, ci fosse una correlazione tra le pazienti portatrici di PVM e un polimorfismo del recettore beta-

2 adrenergico notoriamente responsabile dell'aumento della risposta agli stimoli adrenergici. (36)

1.3 Anomalie morfo-funzionali

1.3.1 Dislocazione dell'anulus mitralico

L'anulus è una componente dell'apparato valvolare mitralico costituita da fibre elastiche e collagene distribuite lungo la giunzione atrioventricolare che ha la funzione di supporto dei lembi, particolarmente del lembo posteriore murale della valvola (37). Classicamente viene individuato un anulus posteriore e uno anteriore anche se più nello specifico l'anteriore non esiste in quanto struttura fibrosa isolata a supporto del lembo anteriore, perché la fibrosa di quest'ultimo e quella della tenda aorto-mitralica sono unite e rivestite da uno stesso tessuto endoteliale. (38) Con tenda aorto-mitralica si intende una banda di tessuto connettivo tra le commissure valvolari su cui il lembo anteriore si inserisce e a cui lati si ritrovano due noduli fibrosi chiamati trigoni. L'anulus posteriore invece, possiede un'architettura complessa in quanto è costituito dalla parete atriale, la linea di inserzione del lembo, la cresta della parete ventricolare e il tessuto adiposo epicardico. (38) È caratteristicamente discontinuo e nelle porzioni in cui è assente il lembo posteriore si unisce alla parete atriale o ventricolare o alla giunzione tra le due. Questa sua particolare morfologia, permette dunque di avere una contrazione leggermente asimmetrica così da facilitare i movimenti dei lembi valvolari nelle diverse fasi del ciclo cardiaco. Infatti durante la sistole e la contrazione isovolumetrica l'anulus posteriore segue la contrazione atrio-ventricolare spostandosi anteriormente facilitando la coaptazione dei lembi valvolari. Alla fine della sistole e della contrazione isovolumetrica lo stesso si sposta posteriormente e l'orifizio valvolare si allarga preparandosi alla fase di riempimento diastolico precoce. (38) È interessante soffermarsi sulla porzione di tessuto adiposo pericardico che costituisce l'anulus posteriore, questo, approfondendosi a cuneo nella porzione più profonda della spongiosa valvolare potrebbe giocare un ruolo di isolamento elettrico tra la muscolatura atriale e ventricolare (39,40). La dislocazione dell'anulus mitralico (mitral annulus disjunction, MAD) per la prima volta, descritta da Bharati et al. (41), è caratterizzata dall'aumento del tessuto fibroso di

separazione tra l'inserzione del lembo posteriore alla parete atriale e la parete muscolare ventricolare (42). La misurazione del MAD può essere attuata, come tale, sia con ecocardiogramma (Figura 2), che risonanza magnetica cardiaca (RMC) (Figura 3) (37).

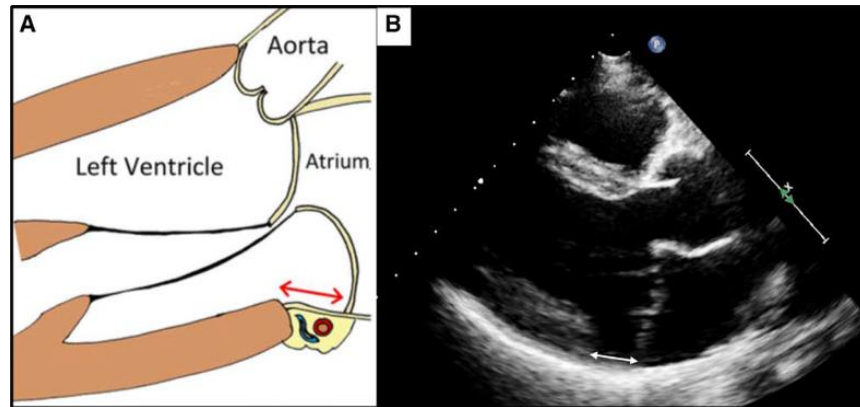


Figura 2. Misurazione del MAD.

A. Rappresentazione schematica dell'ecocardiografia transtoracica, vista dell'asse lungo parasternale: la lunghezza del MAD è misurata dalla parete atriale sinistra/ inserzione alla giunzione del lembo valvolare posteriore alla sommità della parete posteriore del ventricolo sinistro durante la tele-sistole (freccia rossa a due punte). B. Ecocardiografia transtoracica bidimensionale, parasternale vista dell'asse lungo, che mostra un PVM di entrambi i lembi valvolari e un MAD posteriore (freccia bianca) misurati durante la tele-sistole (43)

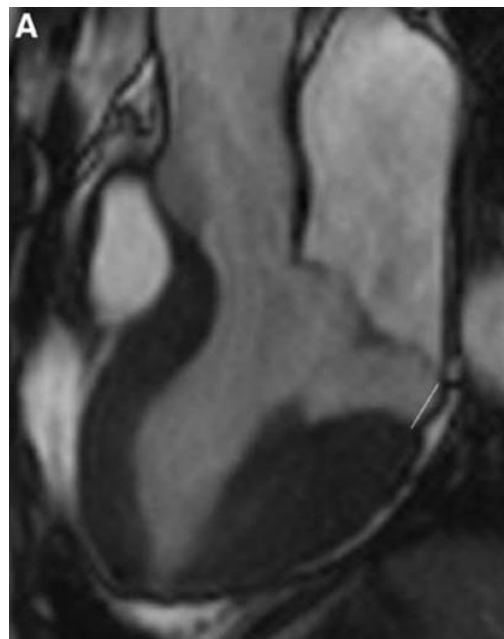


Figura 3: Misurazione MAD RMC.

A. Il segmento bianco indica la misura del MAD (37).

I primi studi condotti negli anni '80 su reperti biotici riportavano una stretta associazione tra PVM e MAD di circa il 92%, contro solo il 5% dei pazienti senza PVM (42). A seguire nel 2005 Eriksson et al. (44) hanno identificato una percentuale di pazienti che presentava MAD nel 98% dei pazienti sottoposti ad ecocardiogramma transesofageo per insufficienza mitralica e malattia mixomatosa avanzata con indicazione ad intervento chirurgico. Successivamente studi più recenti hanno evidenziato una minor prevalenza con un range di associazione PVM-MAD che va da 16% al 55% (45-48).

Il MAD si localizza principalmente a livello dell'area al di sotto del segmento P2 secondo la classificazione di Carpentier, mentre il lembo anteriore non mostra coinvolgimento(46). Secondo alcuni studi, sembrerebbe essere, un'alterazione descritta prevalentemente in sistole e non osservabile in diastole, perché in tale fase il miocardio è rilassato e di conseguenza l'anulus mitralico si trova correttamente in posizione fisiologica sul miocardio ventricolare, dunque normale rispetto a quello che ci si aspetterebbe (49). D'altro canto, Basso et al. (43) hanno descritto il MAD come una situazione in cui l'anulus mitralico ha un aspetto allungato e stirato simile ad una tenda. Feletra et al. (38) invece concludono che esistano due condizioni distinte definite dagli autori l'una come pseudo MAD e l'altra come vero MAD. Sembrerebbe infatti che la prima condizione, la più frequente, sia caratterizzata da un MAD visibile solo in sistole, dovuto al movimento della porzione basale del lembo posteriore valvolare che viene spinto verso l'alto contro la parete posteriore dell'atrio sinistro, quindi non è possibile capire se il lembo è separato o meno dalla parete. In diastole invece i lembi si separano dalla parete atriale e quindi il MAD non è più visibile. Nel vero MAD invece si è visto che l'inserzione del lembo posteriore mitralico è separato dalla parete ventricolare da quella che venne definita una struttura membranosa sub-anulare, in vecchi studi morfologici (50) e che corrisponde all'attuale descrizione di Dejgaard et al. alla RMC (51). Approfondendo ulteriormente, in questo studio, (51) condotto su pazienti che presentavano MAD di cui il 78% anche PVM, le valutazioni effettuate sul 12% di pazienti con pregressi eventi aritmici severi hanno evidenziato come essi siano correlati all'estensione del MAD anche in assenza di una significativa correlazione con PVM. Quindi sulla base di ciò si può concludere come il MAD

abbia intrinsecamente un'attività aritmogenica indipendentemente dalla sovrapposizione o meno con il PVM (51).

1.3.2 Il movimento di curling sistolico

In condizioni fisiologicamente normali il movimento dell'anulus mitralico in sistole è consensuale a quello della parete muscolare del ventricolo, verso il basso e anteriormente, l'anulus si accorcia di diametro e le porzioni mediali e laterali si allungano verso l'apice. (46)

Nei soggetti che invece presentano MAD è stato descritto per la prima volta da Gilbert et al. (52) un movimento di curling sistolico insolito dell'anulus mitralico posteriore con un movimento verso il basso e un ridotto o assente movimento anteriore, dunque nel MAD l'anulus si allarga e si appiattisce seguendo il movimento della parete atriale. (46) Agli studi in RMC il curling sistolico viene valutato e successivamente misurato alla fine sistole, tracciando la congiungente tra la giunzione atrio-valvolare sinistra e la porzione superiore della parete infero-basale del miocardio ventricolare sinistro e successivamente si individua la perpendicolare a partenza da tale retta fino al limite inferiore dell'anulus mitralico, esprimendo in mm tale misurazione di curling sistolico (Figura 4) (37).

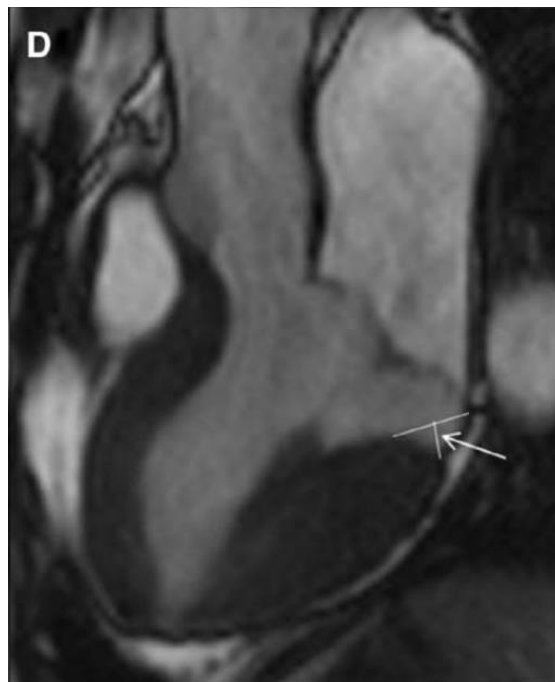


Figura 4: Esempificazione di misurazione di curling sistolico in telesistole alla RMC. La freccia bianca indica la dimensione del curling sistolico.(37)

Perazzolo Marra et al. (37) hanno osservato come nelle sequenze real-time della RMC, il 94% dei pazienti con PVM e MAD presentasse durante la sistole una trazione verso l'atrio con un movimento a scatto dell'anulus posteriore e del miocardio ventricolare adiacente, definito curling (arricciamento). Inoltre hanno dimostrato che l'elevata prevalenza del click mesosistolico in soggetti con PVM aritmico e late gadolinium enhancement (LGE) alla RMC fosse associato al movimento di curling sistolico. Dato che quest'ultimo causa una improvvisa sollecitazione del lembo mitralico, con anche lo sviluppo di fibrosi alla parete infero-basale per il sovraccarico tensivo esercitato, il click non è altro che l'espressione sonora di questo fenomeno (46). Infine gli autori hanno evidenziato che la lunghezza del MAD correla linearmente con la severità del curling sistolico che si verifica a causa dell'ipermobilità dell'anulus (37).

1.3.3 Fibrosi ed ipertrofia ventricolare sinistra

Diversi studi negli anni si sono occupati dell'analisi delle alterazioni del miocardio ventricolare sinistro nei pazienti con PVM, suggerendo come la presenza di fibrosi e ipertrofia ventricolare sinistra non siano causati dall'insufficienza mitralica, ma piuttosto parte integrante del PVM aritmico (37). Citandone alcuni in particolare nel 1982 Haikal et al. (53) documentano un aumento della massa miocardica in pazienti con PVM aritmico evidenziandone la correlazione diretta, negli anni seguenti Maron et al. (54) propongono un nuovo fenotipo di cardiomiopatia ipertrofica isolata della parete libera postero-basale del ventricolo sinistro. Più recentemente Zia et al. (55) evidenziano alla RMC di soggetti con PVM un'ipertrofia basale concentrica, focale e localizzata rispetto ai controlli, differentemente Perazzolo Marra et al. (37) individuano oltre che l'ipertrofia infero-basale anche fibrosi a questo stesso livello evidenziata da LGE alla RMC nel 72% dei casi, tutti con MAD e movimento di curling sistolico.

Queste caratteristiche all'imaging trovano riscontro anche nei reperti istologici evidenziati da Basso et al. (56) la cui ricerca ha dimostrato la presenza di una cicatrice fibrosa a livello dei muscoli papillari e alla parete infero-basale nell'88% delle vittime di morte cardiaca improvvisa con PVM. Tale fibrosi a spot e

intervallata da cardiomiociti ipertrofici rappresenta il corrispettivo di ciò che il LGE evidenzia nelle stesse porzioni miocardiche alla RMC (Figura 5) (43,56).

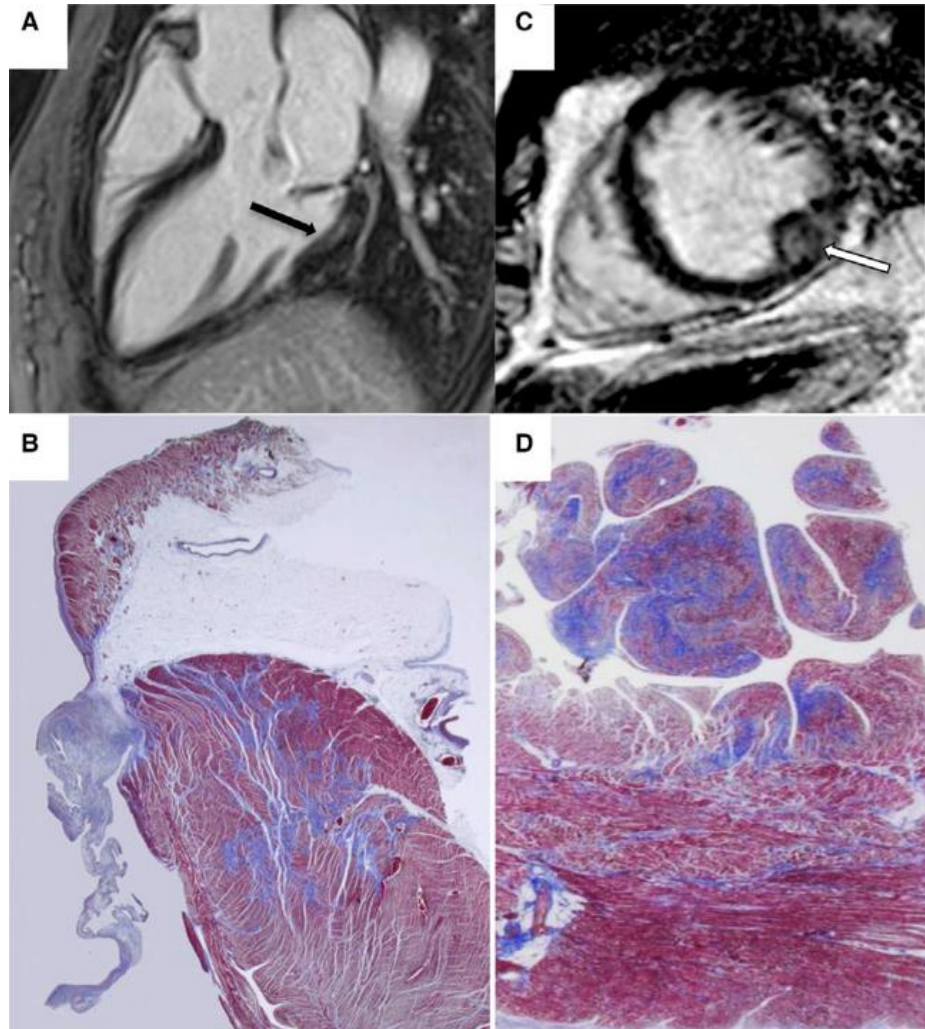


Figura 5: Confronto dei reperti istologici e alla RMC della fibrosi

A. RMC con mezzo di contrasto, in visione 3 camere: si noti il LGE mediomurale nella regione infero-basale del VS sotto il lembo posteriore valvolare (freccia nera). B. Istopatologia: fibrosi miocardica (in blu) a livello della parete libera del ventricolo sinistro infero-basale al di sotto del lembo posteriore. C. RMC con contrasto migliorato: LGE del MP è visibile in asse medio corto (freccia bianca). D. Istopatologia: fibrosi di tipo sostitutivo (colorazione blu) del miocardio del MP e parete libera adiacente. RMC risonanza magnetica cardiaca; LGE late gadolinium enhancement; VS, ventricolo sinistro; MP, muscolo papillare. (43)

1.4 La teoria padovana

La teoria padovana si propone come obiettivo quello di fornire una spiegazione patofisiologica delle aritmie ventricolari nei pazienti con PVM, causate da una combinazione di substrati anomali e meccanismi trigger (43).

Perazzolo Marra et al. (37) hanno evidenziato come nei pazienti con PVM aritmico si associno MAD, curling sistolico e ispessimento valvolare mixomatoso e come la fibrosi valvolare si associ a instabilità elettrica che può rivelarsi fatale (56).

Secondo la teoria padovana dunque il MAD e il movimento di curling sistolico causano una sollecitazione improvvisa del lembo mitralico che a sua volta guida da un lato la degenerazione mixomatosa dei lembi, con progressiva insufficienza della valvola mitrale, e dall'altro con lo stretch del miocardio a livello infero-basale e dei muscoli papillari porta ad ipertrofia e fibrosi degli stessi con generazione di foci ectopici alle fibre di Purkinje (Figura 6). Ciò conferma e amplia quanto era stato osservato da Hutchins et al (42), dunque le aritmie maligne del PVM sono dovute probabilmente alla fibrosi miocardica che svolge un ruolo come substrato e allo stretch meccanico che funge invece da meccanismo trigger, portando dunque alla comparsa dei battiti prematuri ventricolari (43).

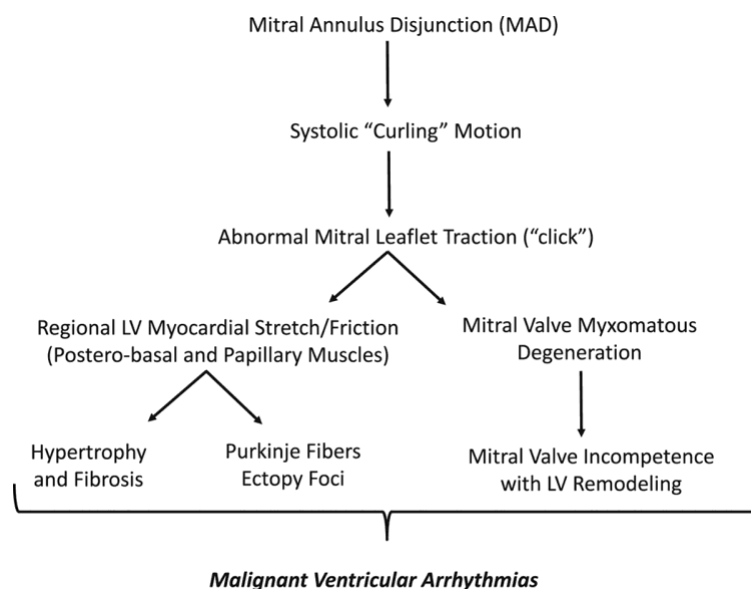


Figura 6: Teoria padovana

MAD e movimento di curling sistolico sono la base dell'aumento paradossale del diametro dell'anulus durante la sistole e l'allungamento del miocardio nel segmento infero-basale ventricolare sinistro e nei MP, che portando infine a ipertrofia e fibrosi. MAD indica dislocazione dell' anulus mitralico, MP, muscoli papillari (43).

1.5 Diagnosi

La valutazione clinica e l'ecocardiogramma bidimensionali rappresentano il gold standard per porre diagnosi di PVM (57,58). Essa può essere orientata da ciò che configura la sopracitata sindrome del PVM, in particolare dalla presenza di un click mesosistolico che però può essere presente anche in assenza di prollasso dei lembi all'ecocardiogramma, determinando dunque dei falsi positivi. Perciò i pazienti che presentano un esame clinico positivo devono comunque essere sottoposti a ecocardiogramma 2D per confermare la diagnosi (31).

Inizialmente la prevalenza di PVM diagnosticato all'ecografia si attestava essere tra il 5% e il 35% (30,59,60), questo perchè in passato si pensava che la valvola mitralica avesse una conformazione planare, quindi qualunque escursione dei lembi al di sopra dell'anulus mitralico veniva refertata come patologica. Negli anni '80 però Levine et al. (61) riconsiderarono questa erronea assunzione, ridefinendo l'anatomia normale dell'apparato valvolare. Con l'uso dell'ecocardiogramma 3D stabilirono che la morfologia dell'anulus mitralico ha forma di sella (Figura 7), quindi in proiezione antero-posteriore l'anulus risulta concavo verso l'alto, mentre in medio-laterale la concavità è rivolta verso il basso. Questa particolare geometria perciò fa sì che nella proiezione in quattro camere all'ecografia possa sembrare che i lembi siano prollassanti quando in realtà non lo sono (22).

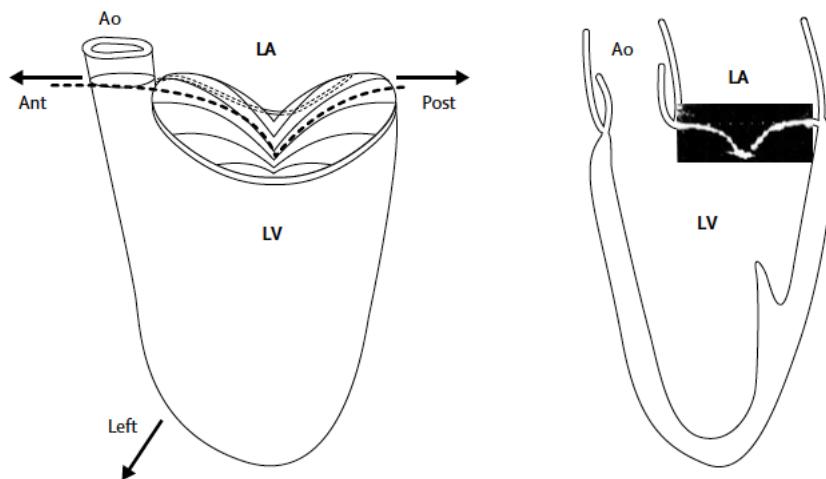


Figura 7: Configurazione a sella dell'anulus mitralico in proiezione asse lungo.

LV, left ventricle (ventricolo sinistro); LA, left atrium (atrio sinistro); RA, right atrium (atrio destro); Ao, aorta; Ant, anteriore; Post, posteriore. (3)

In conclusione per poter porre diagnosi di PVM all'ecografia, in asse lungo parasternale, i lembi valvolari mitralici devono prolapsare almeno più di 2 millimetri oltre l'anulus in atrio sinistro con o senza ispessimento dei lembi valvolari. In particolare si definisce prollasso classico la condizione in cui si riscontra ispessimento dei lembi maggiore di 5 millimetri, contrariamente verrà definito non classico (61).

L'ecocardiogramma però ha dei limiti di visualizzazione che per meglio essere compresi necessitano di alcune precisazioni anatomiche. La valvola mitrale può essere suddivisa secondo la classificazione di Carpentier in 3 segmenti posteriori, laterale (P1), intermedio (P2), mediale (P3), e in 3 segmenti anteriori, laterale (A1), intermedio (A2) e mediale (A3) (62,63).

Nella maggior parte dei casi è il P2 ad essere interessato dal prollasso che è facilmente identificabile nella visione in asse lungo dell'ecocardiogramma transtoracico, ma nel caso in cui questo coinvolga il P1 che è evidenziabile in visione quattro camere e non in asse lungo, come già detto non si può essere certi della diagnosi data la particolare proiezione geometrica che hanno i lembi in suddetta visione (22). In questi casi l'ecocardiogramma transesofageo 2D è più efficace nell'identificazione del segmento interessato dal PVM, mentre la tecnica 3D trova implicazioni nel setting intraoperatorio (61,64).

Anche la risonanza magnetica cardiaca (RMC) con elevatissima sensibilità e specificità, rappresenta una valida alternativa diagnostica di PVM all'ecografia transtoracica, data la sua natura non invasiva (65).

Utilizza gli stessi criteri ecocardiografici diagnostici di prollasso di uno o entrambi i lembi valvolari che si estendono oltre i 2 millimetri in atrio sinistro dal piano dell'anulus mitralico con o meno ispessimento dei lembi valvolari maggiore di 5 mm meglio evidenziabile però all'ecografia rispetto alla RMC, la RMC però permette la visualizzazione del PVM in ogni segmento valvolare identificato dalla classificazione di Carpentier, fornendo anche maggiori dettagli morfologici per eventuali interventi chirurgici (65). In particolare nello studio condotto da Han et al. (65) è stato evidenziato nel 94% dei casi un enhancement dei lembi valvolari che rifletteva l'espansione di proteoglicani nella spongiosa valvolare mixomatosa, in più enhancement veniva riscontrato anche a livello dei muscoli papillari dei

pazienti che avevano PVM ma non nei controlli, che sperimentalmente si è visto abbassare la soglia per l'innesco di aritmie (66).

2. IL PROLASSO VALVOLARE ARITMICO

2.1 Caratteristiche cliniche, elettrocardiografiche e di imaging

Il PVM è una anomalia valvolare predisponente all'insorgenza di diverse condizioni patologiche quali l'insufficienza valvolare, l'endocardite infettiva, lo scompenso cardiaco, lo stroke ed anche l'insorgenza di aritmie cardiache e dunque morte cardiaca improvvisa (sudden cardiac death, SCD) (67). Tuttavia il rischio di SCD in pazienti con PVM sembra essere variabile in funzione del metodo usato per valutare le cause, della popolazione presa in considerazione, delle informazioni cliniche disponibili e delle analisi forensi eseguite (68). Sulla base di quanto detto è facile comprendere perché l'esatto rischio di SCD rimane attualmente sconosciuto. Inizialmente diversi anni fa si pensava che fosse eccessivamente basso (69), invece altri studi suggeriscono che l'incidenza non sia così trascurabile seppur con variabilità sulla base delle caratteristiche sopraccitate (56,70).

Analizzando più nello specifico quanto detto, uno studio con analisi di reperti autoptici condotto su pazienti giovani con età inferiore ai 35 anni mostrava come l'incidenza di SCD fosse del 12% in pazienti con PVM (71). In generale però la criticità degli studi autoptici risiede nel fatto che non ci siano dei criteri morfologici che unicamente associno la SCD al PVM (47).

Altri studi riportano invece un rischio che si aggira tra lo 0,2-0,4% per anno con 16-41 casi su 10.000 per anno (67,72,73). Per ciò che riguarda invece i dati dei registri su popolazione di atleti, questi riportano un'incidenza di SCD del 2-4% comparativamente al 2,3% osservato con gli studi di comunità condotti su pazienti non atleti. (74,75) In generale il PVM ha una bassa prevalenza nelle serie di casi deceduti per SCD sia nella popolazione generale (74) che nei giovani (76-80) e spesso non è considerato come una delle possibili cause per l'assenza di criteri uniformi diagnostici in patologia generale e forense (81). Inoltre gli studi che ipotizzano che il PVM è associato a SCD rilevano fattori di rischio implicati nella fisiopatologia dell'instabilità elettrica rendendo ancora più difficile definire l'associazione come causale (43).

In passato si riteneva che il PVM fosse una condizione benigna che solo dopo l'insorgenza di insufficienza mitralica potesse porre a rischio vita i pazienti, in particolare con due meccanismi principali: da un lato a causa della conseguente

disfunzione ventricolare sinistra (82,83), dall'altro perché il sovraccarico volumetrico a cui è sottoposto il ventricolo sinistro nei casi di insufficienza mitralica moderata/severa è associato a un elevato tasso di aritmie ventricolari (84,85). In seguito, però, degli studi (56,74) hanno aperto la strada alla nuova visione che il solo PVM correli con un potenziale aumentato rischio di SDC, confermato successivamente da un report dalla collaborazione internazionale con la più ampia coorte di casi di morte improvvisa correlata ad aritmie ventricolari, a riprova dell'esistenza di un PVM aritmico potenzialmente maligno (86). In conclusione sembrerebbe dunque che il PVM sia comunque nella maggior parte dei casi un'alterazione benigna che si associa frequentemente ad aritmie, ma che solo in un piccolo sottogruppo di casi si dimostrano gravi con rischio di SCD (87).

Ricapitolando la fisiopatologia del PVM aritmico secondo la teoria padovana (43): il MAD, il movimento di curling sistolico e la fibrosi ventricolare basale e ai muscoli papillari che fungendo da substrati creano dei foci ectopici a livello delle cellule di Purkinje, contribuirebbero all'insorgenza combinata delle aritmie. Infatti sin dal 1980 è stata documentata l'insorgenza di battiti ectopici a partenza dalla porzione postero-basale (88), confermate poi da Sriram et al. (89) che riportavano extrasistoli con origine al tratto di efflusso ventricolare sinistro e ai muscoli papillari. Anche le casistiche autoptiche di Basso et al. (56) evidenziano delle aritmie con morfologia a blocco di branca destra, sottolineando ancora una volta che la maggior parte delle aritmie origina dal ventricolo sinistro. Anche il MAD è stato dimostrato essere associato al fenotipo aritmico di PVM, sia per la correlazione che il MAD ha con la fibrosi localizzata ai muscoli papillari e alla parete infero-basale (37,56) che per l'intrinseca attività aritmogenica in quanto maggiore predittore indipendente di aritmie ventricolari (51,87). Tuttavia non tutti i MAD sono associati alle aritmie ventricolari (87), in quanto il verificarsi di battiti prematuri ventricolari e tachicardia ventricolare sostenuta dipende dall'entità del MAD (90). Ciò implica dunque che la fibrosi che porta ad aritmia sia progressiva e dunque è necessario monitorare attentamente i pazienti con PVM e marcata degenerazione mixomatosa, sia da un punto di vista elettrofisiologico che morfologico (37,51). Un ruolo nella patogenesi delle aritmie sembra avercelo anche la disfunzione autonoma presente nei pazienti con PVM, che come già affrontato

si estrinseca con un aumento del tono simpatico e una riduzione di quello vagale (34–36,91). Questo stato di ipertono simpatico può aumentare la frequenza dei battiti ectopici ventricolari così come la predisposizione del miocardio ventricolare all'attività ectopica (91,92). Al meccanismo aritmico concorre anche la trazione esercitata sui muscoli papillari dai lembi prolassanti, che porta a una depolarizzazione della membrana delle terminazioni nervose con un anomalo feedback mecano-elettrico al sistema nervoso causando tachicardia ventricolare o fibrillazione ventricolare (93,94). In più l'aumentato livello delle catecolammine porta a una modulazione dei canali ionici e del reuptake di calcio nel reticolo sarcoplasmatico risultando in un ritardo post-depolarizzazione e predisponendo perciò allo sviluppo di aritmie ventricolari (36,95). Tutto questo contribuendo ad un aumento della dispersione elettrica, costituisce uno stato tale da favorire la SCD in pazienti vulnerabili (47). Tra gli altri predittori di rischio aritmico nei pazienti con PVM vengono incluse dunque anche le anomalie della ripolarizzazione ventricolare evidenziabili all'elettrocardiogramma (ECG), espressione dell'effetto di sovraccarico del ventricolo sinistro e dunque della conseguente fibrosi nel PVM (96), oltre che l'allungamento e dispersione del QT. (97) Nella maggior parte dei pazienti con PVM correlato a SCD sono state dimostrate alterazioni dell'onda T, in particolare onde T difasiche o invertite nelle derivazioni elettrocardiografiche inferiori (II,III,aVF) e alterazioni del segmento ST con sopra e sotto slivellamenti (56,89). Queste alterazioni isolate non sono però da considerarsi secondo alcuni (47) come sufficienti per classificare un paziente ad alto rischio aritmico, infatti l'inversione dell'onda T è un'alterazione elettrocardiografica riscontrabile in più del 40% della popolazione in assenza di una pregressa aritmia ventricolare (98). D'altro canto però secondo altri studi (99,100) l'inversione dell'onda T è presente invece con una prevalenza nella popolazione adulta generale del 0,5-0,9% ed è associata con morte cardiaca aritmica in pazienti altrimenti sani. In particolare degno di nota è il recentissimo studio condotto da Chivulescu et al. (101) in cui viene confermato il già noto concetto di correlazione tra inversione delle onde t e rischio di aritmie ventricolari, nel dettaglio sono le inversioni delle onde t definite dagli autori come estese e dunque presenti in più di tre derivazioni all'ECG a correlare significativamente con il rischio aritmico, aggiungendo però un nuovo

concetto e cioè che seppur la presenza delle onde t invertite estese correli con la presenza di fibrosi diffusa laterale evidenziata con la tecnica di RMC T1 mapping questo non è stato invece rilevato al LGE in quanto viene ipotizzato che tale metodica non sia sufficientemente sensibile nell'individuazione di quantità esigue di fibrosi. Per ciò che riguarda invece le alterazioni del segmento ST che sono raramente presenti senza un'alterazione strutturale cardiaca sottostante, nel PVM si sono riscontrate abbastanza frequenti e soprattutto sono state dimostrate essere associate in maniera indipendente alle aritmie ventricolari (87) costituendo un altro importante fattore predittivo di rischio in pazienti con PVM.

Da un punto di vista epidemiologico e clinico invece le caratteristiche che sembrano più frequentemente associarsi al PVM aritmico sono il sesso femminile, la giovane età, una storia di sincope o presincope e la presenza del click mesosistolico all'auscultazione (96).

Nel dettaglio Sriram et al. (89) in uno studio retrospettivo, condotto dal 2000 al 2009 su pazienti rianimati con defibrillatore dopo arresto cardiaco, hanno valutato la presenza di malattie strutturali evidenziando un'elevata prevalenza di PVM interessante entrambi i lembi valvolari che nel 90% dei casi riguardava donne con età media intorno ai 33 anni. Infatti il PVM correlato ad aritmie ventricolari sembra essere più frequente nelle donne, dimostrando che nel 70-90% dei casi colpisce proprio individui giovani di sesso femminile (102). La ragione di questo sembra essere multifattoriale, ma ciò che si può affermare è che le donne hanno più frequentemente un PVM interessante entrambi i lembi con maggior ispessimento valvolare (103). Una storia di sincope può anche essere suggestiva, ma deve essere prima verificato che si tratti di sincope di natura aritmica. Le caratteristiche cliniche che orientano verso questa ipotesi comprendono il verificarsi di tale sincope durante l'esercizio fisico estremo, da seduti o in posizione supina, con palpitazione ad esordio improvviso prima dell'evento sincopale e assenza di sintomi premonitori immediatamente precedenti (47). Per ciò che riguarda il click mesosistolico invece questo costituisce l'espressione sonora dell'improvvisa sollecitazione del lembo mitralico associato allo sviluppo di fibrosi alla parete infero-basale per il sovraccarico tensivo esercitato, che risulta essere substrato implicato nella patogenesi del processo aritmico (43,96).

Ricapitolando (Figura 8) dunque il profilo clinico che configura il cosiddetto PVM maligno a rischio di sviluppo di aritmie potenzialmente fatali è rappresentato da giovani donne con una storia di eventi sincopali, click mesosistolico udibile all'auscultazione cardiaca, alterazioni della ripolarizzazione, dispersione e allungamento del QT, presenza di battiti ectopici prematuri polimorfici e morfologie a blocchi di branca agli esami elettrocardiografici, agli esami di imaging invece gli indicatori di rischio sono il PVM con ispessimento marcato di entrambi i lembi valvolari, il MAD, il movimento di curling sistolico e la presenza di fibrosi ventricolare sinistra evidenziabile con il LGE a livello della zona basale e dei muscoli papillari (96,97).

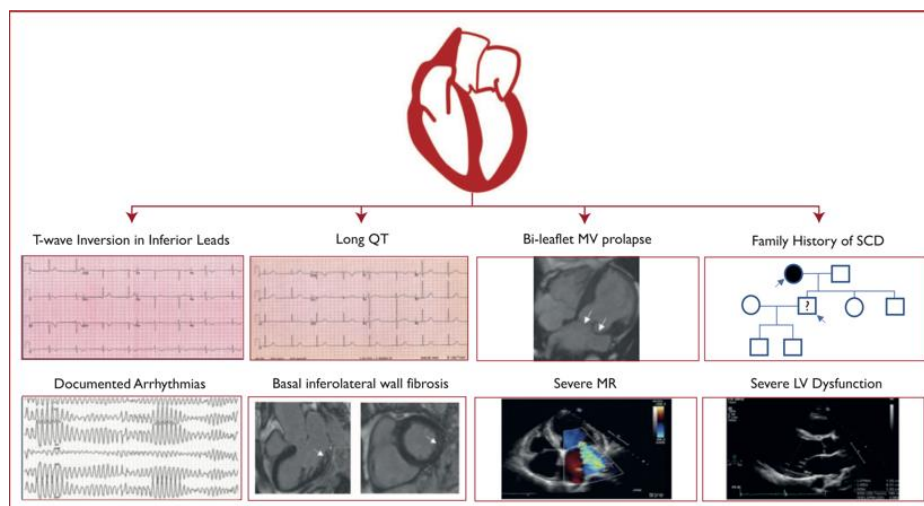


Figura 8: Marker di rischio di SCD in pazienti con PVM.

LV, left ventricular (Ventricolo sinistro); MR, mitral regurgitation (insufficienza mitralica); MV, mitral valve (valvola mitrale) (104)

2.2 Dispersione elettrica

Per dispersione elettrica si intende la disomogeneità del periodo refrattario ventricolare e dunque l'eterogeneità della ripolarizzazione ventricolare (105). Si tratta di un fenomeno fisiologico il cui aumento però correla con un'attività di tipo aritmogenico (106,107). È risaputo che il tessuto ventricolare è una struttura elettricamente eterogenea e dato che la dispersione elettrica è dovuta sia alle differenze cellulari dei tre strati ventricolari (epicardio, parete centrale ed endocardio) (108) ma anche a quelle tra la base e l'apice cardiaci (109,110) ed i

ventricoli destro e sinistro (111) è certamente difficile ottenerne una precisa valutazione (112).

Gli indici elettrocardiografici che esprimono tale fenomeno sono l'intervallo T wave peak to end (Tp-e), i rapporti Tp-e/QT e Tp-e/QTc e la dispersione di Tp-e, QT(QTd) e QTc (QTcd) (105,113), in cui il QT corretto (QTc) è generalmente calcolato con la formula di Bazett: $QTc \text{ (ms)} = QT \text{ misurato} / \sqrt{RR} \text{ (sec)}$ (105) e la dispersione del QT è data dalla differenza del valore maggiore e del valore minore di tale intervallo, osservato al tracciato elettrocardiografico (114). Il Tp-e è definito come l'intervallo compreso tra il picco e la fine dell'onda T (Figura 9) ed è stato più recentemente proposto come marker di aritmogenesi ventricolare ed eterogeneità di ripolarizzazione in quanto un allungamento di tale intervallo individua un periodo tale da favorire la suscettibilità a fenomeni di rientro e dunque aritmie ventricolari (115–117). L'aumento del Tp-e è stato già evidenziato essere associato ad un aumento di mortalità nelle sindromi acquisite e congenite del QT lungo, (118) nella cardiomiopatia ipertrofica(119) e anche nei pazienti sottoposti ad angioplastica percutanea in seguito a infarto miocardico (120). Questa alterazione elettrocardiografica è stata altresì evidenziata in pazienti con PVM configurandosi anche in questo caso come possibile predittore di tachicardia ventricolare e mortalità cardiovascolare intesa come SCD (112). Recentemente anche il rapporto Tp-e/QT è stato suggerito come misura di dispersione di ripolarizzazione ventricolare più accurata rispetto al QTd, QTcd e al Tp-e in quanto è indipendente dalle alterazioni della frequenza cardiaca (121).

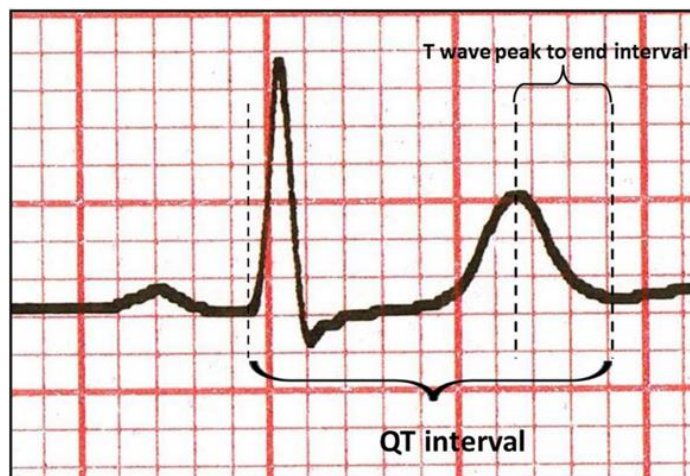


Figura 9: Calcolo dell'intervallo QT e Tp-e (105).

2.3 Dispersione meccanica

Il miocardio è costituito da uno strato subendocardico e uno epicardico ed il primo è organizzato in miocellule disposte longitudinalmente (122). Durante la contrazione ventricolare i diversi strati esercitano diverse tensioni per indurre il movimento cardiaco e questa eterogeneità di contrazione ventricolare viene definita dispersione meccanica (123).

2.3.1 Ecocardiogramma

Le tecniche ecocardiografiche utilizzate per indagare le diverse contrattilità miocardiche sono due: il Tissue Doppler Imaging (TDI) e la speckle tracking echocardiography (STE).

Il TDI è stato descritto per la prima volta nel 1989 ed è uno strumento che ha rivoluzionato la valutazione di tipo quantitativo della funzionalità miocardica (124) ed in particolare è in grado di esaminare la componente longitudinale di contrazione nel ciclo cardiaco (125). La metodica doppler in ecografia si basa sulla rilevazione delle diverse frequenze degli ultrasuoni che vengono riflessi in maniera differente dagli oggetti in movimento; a livello cardiaco sia il flusso sanguigno che la contrazione miocardica portano a variazioni di velocità, nel primo caso però il sangue porta a segnali ad alta frequenza e bassa ampiezza, mentre nel secondo le contrazioni cardiache descrivono un segnale di bassa velocità ma elevata ampiezza (125).

In particolare il TDI può essere ottenuto utilizzando due modalità: quella a pulsazione di onde (pulsed wave tissue doppler imaging, pwTDI) o il colour tissue doppler imaging (CTDI), la prima misura il picco di velocità longitudinale miocardica di un singolo segmento mentre la seconda permette di attuare la misurazione delle velocità da multipli siti simultaneamente (126) e rappresenta un picco di velocità medio con una differenza di circa il 25% in meno rispetto alle misurazioni fatte con il pwTDI (127).

I parametri valutabili in TDI corrispondono a tre picchi principali all'interno di un ciclo cardiaco e cioè un picco positivo sistolico e due picchi negativi diastolici, il picco sistolico viene anche definito s' velocity ed individua la contrazione miocardica, i picchi diastolici invece sono quello di diastole precoce e dunque di

rilassamento ventricolare individuato come e' velocity e quello di diastole tardivo cioè di contrazione atriale o a' velocity (Figura 10) (125). La s' velocity può essere misurata con la pwTDI a livello dell'anulus mitralico e con la CTDI si analizza l'eterogeneità dei diversi segmenti miocardici (128), la e' velocity si può misurare a livello del setto o dell'anulus laterale, ma attualmente la raccomandazione è quella di esprimerla come la media delle due misurazioni (129).

La s' velocity è un surrogato della funzione ventricolare sinistra ed è stata dimostrata essere una buona misura di correlazione con la frazione di eiezione ventricolare. (130) È utile nello studio del danno miocardico che primariamente coinvolge le fibre subendocardiche e risulta dunque ridotta nei segmenti ischemici e infartuati (131).

La e' velocity invece correla inversamente con la pressione diastolica precoce (132) e dunque con la fase di rilassamento diastolico, essa con l'invecchiamento tende a risultare alterata anche nei pazienti altrimenti sani (129). Il pattern normale è caratterizzato da una e' velocity maggiore della a' velocity, mentre una sua inversione indica una disfunzione diastolica, anche se nelle fasi avanzate la e' velocity mima un pattern di pseudo-normalità (133).

La a' velocity come già affrontato tiene conto invece della funzione atriale globale (134) ed aumenta con l'età (129).

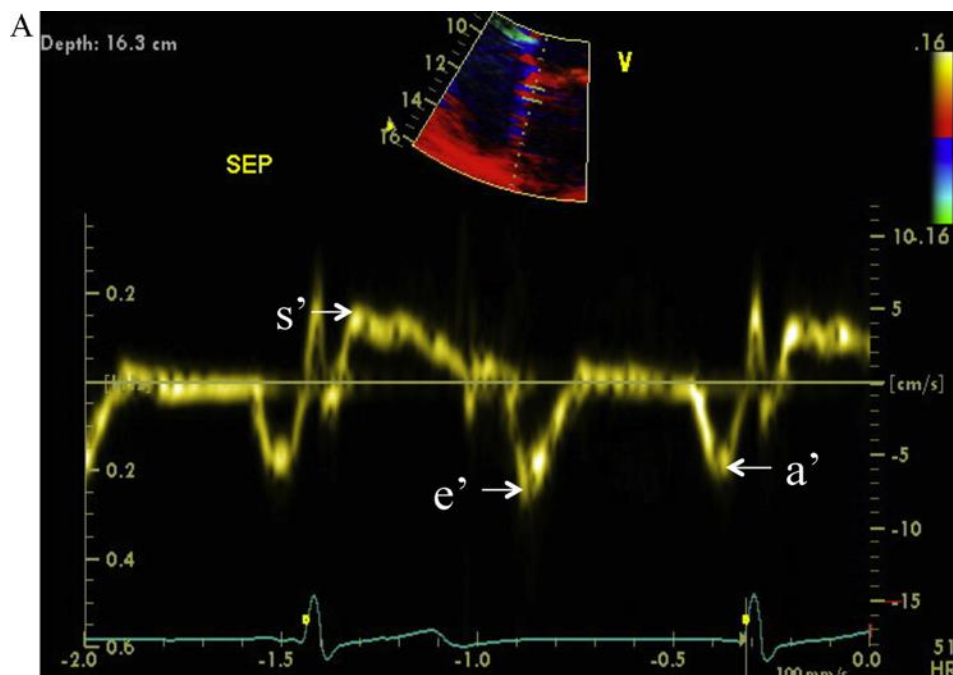


Figura 10: Rappresentazione grafica in TDI di s' , e' ed a' velocity (125).

Nel caso specifico del PVM, al TDI è stato dimostrato un aumento della s' velocity ≥ 16 cm/s, definito come il segno dell'elmo prussiano o Pickelhaube sign (Figura 11) (135). Questo segno corrisponde allo stato di ipercontrattilità del miocardio medio-laterale visualizzabile all'anulus baso-laterale in TDI (135) e corrispondente all'allungamento brusco, dovuto ai lembi prolassanti, dei muscoli papillari e del miocardio ventricolare sinistro adiacente durante la sistole (135). L'improvviso allungamento può fungere da fattore scatenante per la generazione di battiti cardiaci prematuri, tachicardia ventricolare non sostenuta o polimorfa associata a SCD (97). Questo meccanismo rientra tra quelli implicati nella fisiopatologia del PVM aritmico ed è riconoscibile agli esami elettrocardiografici prima ancora che si evidenzino la fibrosi con LGE alla RMC (70).

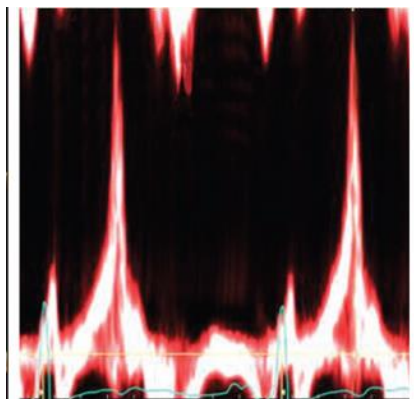


Figura 11: Pickelhaube sign (97).

La STE è una metodica che permette di studiare i diversi tipi di deformazione del muscolo cardiaco e dunque la valutazione della funzione ventricolare globale e regionale di ventricoli e atri in maniera angolo-indipendente (136,137). Questo è possibile mediante la rilevazione degli “speckle” che rappresentano la risultante dell’interazione degli ultrasuoni con il tessuto miocardico (138). Essi vengono riconosciuti e seguiti durante tutto il ciclo cardiaco attraverso dei software appositi che sono in grado di individuare gli speckle caratteristici di una precisa regione miocardica e da qui codificare, con approccio di tipo probabilistico, la deformazione dei particolari segmenti miocardici durante il ciclo cardiaco (139). Quando individuate le differenti regioni è possibile calcolare dati quali: lo spostamento, la velocità di spostamento, la deformazione (strain), la frequenza della deformazione (strain rate), la rotazione e la velocità di rotazione del ventricolo

sinistro con i parametri derivati di twisting e torsion il quale corrisponde al calcolo del twisting tenendo però conto della lunghezza del ventricolo sinistro (136,140).

Analizzando questi parametri lo strain individua la deformazione miocardica in sistole e diastole, quindi in fase di contrazione e rilasciamento. Nel dettaglio il miocardio ventricolare è costituito da fibre intrecciate secondo elica destrorsa a livello subendocardico ed elica sinistrorsa invece subepicardica, che mediante contrazione coordinata inducono la deformazione miocardica su diversi piani: quello longitudinale che individua l'accorciamento sistolico e l'allungamento diastolico, quello radiale a cui corrisponde l'ispessimento sistolico ed in fine il circonferenziale con accorciamento sistolico e allungamento diastolico (139). Nel complesso movimento miocardico rientrano anche la rotazione in senso antiorario dell'apice e in senso orario della base in sistole, con movimenti opposti in diastole, che generano il cosiddetto twisting sistolico e untwisting diastolico (139).

Quindi all'esame ecocardiografico le misure di strain longitudinale (longitudinal strain, LS) vengono valutate nelle sezioni apicali a 2, 3 e 4 camere e corrispondono a valori negativi quando si verifica accorciamento o compressione del miocardio durante la sistole, mentre i valori positivi rappresentano allungamento o espansione miocardici in diastole (141). Oltre lo strain delle singole regioni miocardiche è possibile calcolare la media di tutti gli strain ottenendo così quello globale (global longitudinal strain, GLS), indice importante di funzionalità ventricolare; dunque il LS identifica precocemente e in maniera accurata le alterazioni che interessano gli strati di fibre subendocardiche longitudinali (le prime colpite in numerose patologie) dopo un insulto miocardico (142) essendo in grado di evidenziare condizioni subcliniche molto prima che si alteri la frazione di eiezione (FE) (74).

Lo strain radiale (radial strain, RS) invece viene analizzato nelle sezioni in parasternale asse corto in 3 sezioni alla base, apice e muscoli papillari e corrisponde all'ispessimento sistolico percentuale del miocardio e dunque individua curve fisiologiche positive in sistole (143). Lo strain circonferenziale (circumferential strain, CS) studia le fibre allocate nella porzione media della parete ventricolare e contribuisce insieme alle fibre longitudinali (subendocardiche e subepicardiche) alla normale eiezione sistolica, di solito con uguale contributo (144). Individua

l'accorciamento del miocardio e anche in questo caso l'analisi viene effettuata nelle stesse sezioni del RS (143).

I movimenti rotazionali del miocardio in senso antiorario all'apice e orario alla base in sistole e viceversa per la diastole, variano dalla base all'apice di modo che all'equatore la rotazione sia quasi nulla (145), e insieme originano i movimenti di twisting (in sistole) ed untwisting (in diastole) raggiungendo quasi contemporaneamente la loro fase di picco in telesistole (146). Per registrarli vengono fatte due analisi di cui una in sezione asse corto basale e una apicale facendo attenzione che non ci sia un significativo cambiamento della frequenza cardiaca, al massimo 2-3 battiti al minuto, tra le due misure (139). Per ciò che riguarda invece la misura di torsion (corrispondente al calcolo del twisting tenendo conto della lunghezza del ventricolo sinistro) questa può essere effettuata solo in ecocardiografia 3D perché a differenza della metodica 2D permette di ottenere con accuratezza il diametro longitudinale del ventricolo sinistro espresso in centimetri (139).

Le immagini in STE 2D devono essere acquisite con un frame rate (FR) tale da ridurre al minimo l'angolo di insonazione della singola sezione ecocardiografica ed è stato individuato come ottimale la rilevazione delle immagini ad un FR compreso tra 40 e 80 frame per secondo (fps) (147,148). Utilizzando un FR più basso questo causerebbe instabilità dei pattern speckle con possibile perdita dell'immagine per dislocazione della stessa al di fuori della regione di interesse, d'altro canto però un frame rate troppo alto porterebbe a una riduzione della risoluzione spaziale dell'immagine dovuto al minor numero di fasci di ultrasuoni per ciascun frame (139,148).

La misurazione del LS viene come detto effettuata nelle tre sezioni apicali, delimitando il bordo endocardico per identificare la regione di interesse, all'interno della quale il software individuerà automaticamente gli speckle determinando così la curva di LS; il processo di analisi di RS e CS e dei fenomeni torsionali si attua con modalità simile (139). Quando l'analisi viene eseguita per tutte e tre le sezioni si genera un bull's eye, cioè una rappresentazione topografica del LS che permette di valutare lo strain telesistolico, la contrazione post sistolica e il tempo al picco dello strain, tutti parametri utili per individuare aree miocardiche dissincrone (149).

A differenza dei pregressi software in grado di individuare delle misurazioni medie quale lo strain longitudinale globale, quelli attuali permettono una valutazione delle curve di strain dei singoli strati miocardici (139). Questo permette dunque di effettuare un'analisi dettagliata tenendo conto del gradiente di deformazione cardiaca, differente per ogni livello della parete miocardica, che in senso longitudinale e circonferenziale è maggior per lo strato endocardico, minore per quello epicardico e intermedio per la porzione centrale, con accentuazioni maggiori a livello apicale rispetto alla base (150).

Ricapitolando dunque la STE è una metodica che permette di studiare i diversi tipi di deformazione del muscolo cardiaco mediante la rilevazione degli speckle caratteristici di una precisa regione miocardica e da qui codificare, la deformazione dei particolari segmenti miocardici durante il ciclo cardiaco per lo studio della dispersione meccanica e dunque dell'eterogeneità di contrattilità cardiaca.

Nel PVM l'analisi di strain con bull's eye ha evidenziato un pattern di contrattilità cardiaca eterogeneo a differenza di quanto avviene in condizioni fisiologiche in cui invece è caratteristicamente omogeneo, ciò si è rivelato utile dunque nella possibile identificazione del substrato patologico sottostante (151).

Infatti è stato evidenziato che molti pazienti con PVM avevano uno strain a valori superiore al normale (>24%) a livello basale, laterale e medio-posteriore, con ridotto strain (<18%) nelle regioni cardiache opposte a sostegno della fisiopatologia caratteristica del PVM secondo cui è presente uno stato di ipercontrattilità nei segmenti posteriori dovuto alla trazione che esercitano i lembi mixomatosi prolassanti (97).

Lo stato di ipercontrattilità caratterizzato all'analisi di STE 2D era già stato ipotizzato nel 1975 in analisi angiografiche del ventricolo sinistro, che proponevano una correlazione di tale stato con un aumento del post-carico cardiaco responsabile di ischemia, dolore e anomalie dell'onda T (152). Tale associazione è stata riscontrata anche tramite l'analisi dell'indice miocardico di lavoro (myocardial work index, MWI) all' STE (153).

Il MWI è un parametro che analizza la funzione miocardica sia regionale che globale sotto diverse condizioni di carico (153), è evidenziabile tramite codice colore nei settori del bull's eye, in cui il verde rappresenta valori fisiologici mentre

il rosso indica aree sottoposte ad elevato lavoro miocardico con un più alto MWI (153,154). Tutto questo supporta dunque l'ipotesi che un elevato MWI associato ad uno strain aumentato indice di aree sottoposte a continua trazione, individuano porzioni cardiache a maggior necessità di energia e sottoposte a maggior stress ossidativo che in ultima istanza conducono ad una risposta fibrotica e ipertrofica localizzata (56).

All'STE la dispersione meccanica ventricolare, identificata come la deviazione standard (DS) del tempo al picco di strain in tutti i segmenti, insieme alla contrazione post sistolica, definita come la contrazione miocardica che si verifica alla chiusura della valvola aortica, rappresentano due parametri emergenti che sono stati osservati nei pazienti con PVM aritmico (97) ed in particolare la contrazione miocardica post-sistolica presente in due o più segmenti è stata riportata essere fattore di morbilità e mortalità (155).

Il fenomeno fisiologico della dispersione meccanica che rappresenta un marker di eterogeneità della contrazione ventricolare risulta essere aumentato nei pazienti con PVM aritmico rispetto ai pazienti con fenotipo "benigno" (123).

L'aumento della dispersione meccanica e della contrazione miocardica post-sistolica può essere parzialmente spiegato dall'allungamento del tempo al picco di contrazione dei segmenti basale, medio-posteriore e laterale che vengono trazionati a causa dei lembi mixomatosi prolassanti che alterano la normale deformazione miocardica (97).

2.3.2 Risonanza magnetica cardiaca

La RMC fu utilizzata già nel 1988 per compiere studi di misurazione di deformazione miocardica con il metodo "tagging" (156), il che ha permesso di evidenziare come lo studio dello strain miocardico fosse una valutazione più sensibile e accurata della frazione di eiezione per identificare quadri di disfunzione ventricolare (157,158).

Un grande limite di questa metodica risiede però nel fatto che necessiti dell'acquisizione di immagini aggiuntive e di protocolli lunghi e complessi di processamento post-acquisizione (159), anche se alcuni studi (160–162) affermano che possa essere considerata il gold standard per la valutazione della funzionalità

miocardica regionale dato l'ampio sviluppo che questa tecnica ha avuto negli anni, sia in termini di metodi post-elaborazione che miglioramenti delle sequenze di imaging (163,164).

Più di recente sta prendendo piede l'utilizzo di una nuova tecnica, la RMC feature tracking (RMC-FT), introdotta nel 2011 e anch'essa in grado di riconoscere anomalie della deformazione miocardica ancor prima che si verifichino franche alterazioni dei parametri di funzionalità sistolica, attraverso l'analisi dello strain globale e regionale (LS, RS, CS) (165). È stata introdotta dunque per tracciare i movimenti miocardici e caratterizzarli dal punto di vista del displacement e velocità di specifici punti o segmenti miocardici oltre che per i parametri di strain e strain rate (166–168).

È importante sottolineare come la RMC-FT permetta di valutare la funzione e la meccanica di tutte le camere cardiache, quindi non solo la deformazione ventricolare sinistra, ma anche del ventricolo destro e degli atri (169).

Tale tecnica permette di effettuare una valutazione quantitativa della cinetica ventricolare post-elaborazione grazie all'utilizzo di un software, cioè partendo da immagini a precessione libera acquisite allo stato stazionario (steady state free precession, SSFP) senza la necessità di ulteriori immagini aggiuntive come nel caso della metodica tagging (165,166).

Come altre analisi cinetiche cardiache anche la RMC-FT utilizza la tecnologia del flusso ottico per ottenere immagini spaziotemporali basandosi sull'intensità di segnale diverso (166,170–172). L'utilizzo di un software permette poi il calcolo di tutti i parametri di strain in maniera semi-automatica, l'unico processo manuale necessario è quello di delimitare il confine all'interfaccia tra tessuto endocardico e/o epicardico e cavità cardiaca, generalmente alla fine della diastole (165).

Per essere più precisi nel catturare lo spostamento geometrico del bordo è necessario eseguire il tracciamento prima in direzione ortogonale al bordo stesso, così che il software esegue l'analisi lungo questa direzione operando dei tagli transmurali per tutti i punti ortogonali passanti per il tracciato manuale durante il ciclo cardiaco. Questo permette di realizzare una rappresentazione in 2D spazio-temporale del movimento cardiaco per ogni punto appartenente alla sezione di taglio trasmurale (165).

Sono stati condotti alcuni studi clinici (173,174) per valutare la riproducibilità a livello regionale di tale metodica, ed il parametro che si è dimostrato esserlo più fedelmente è stato il CS (167,175,176) anche se come in tutte le metodiche in 2D incluse STE e RMC tagging anche la RMC-FT si è dimostrata avere comunque ridotta riproducibilità a livello regionale (175,177,178). Questo limite potrebbe essere superato dalle metodiche 3D di STE e RMC tagging che però a loro volta peccano di risoluzione spaziale e temporale (159,177).

Ad ogni modo la RMC-FT si conferma un valido strumento nello studio degli stati ischemici e rilevazione di vitalità tissutale (167,179), cardiomiopatie, (180,181) ipertensione polmonare (182) e quantificazione della dissincronia (183,184).

L'analisi della dissincronia meccanica studiata tramite RMC nel PVM è però carente di dati (185).

Comparando i valori di strain tra soggetti sani e soggetti affetti da PVM emergono alcune differenze, queste risiedono secondo Guglielmo et al. (185) nel fatto che i soggetti sani riportano dei valori di strain maggiori nella regione laterale del ventricolo sinistro rispetto a ciò che invece viene riportato da Peng et al. (186) che li riportano alla porzione settale. Nei soggetti affetti da PVM invece viene riportata una correlazione inversa dei valori di strain dalla base all'apice, per cui tali modifiche della deformazione meccanica potrebbero spiegare le alterazioni strutturali a livello tissutale evidenziabili come aree di fibrosi alla RMC con LGE ma anche alla RMC T1 mapping (185), che predispongono all'insorgenza di fenomeni aritmici.

SCOPI DELLO STUDIO

Il primo scopo dello studio consiste nella descrizione delle diverse caratteristiche cliniche, elettrocardiografiche e di imaging nel PVM.

Il secondo scopo di tale studio si propone di valutare le differenti alterazioni elettrocardiografiche in pazienti con PVM che presentano o meno fibrosi miocardica evidenziata alla RMC con somministrazione di mezzo di contrasto, dalla presenza o assenza di LGE.

Il terzo scopo dello studio mira alla valutazione della correlazione nel PVM tra dispersione meccanica, valutata con i parametri di strain alla RMC, e dispersione elettrica documentata all'ECG ed il rischio correlato di aritmie complesse.

MATERIALI E METODI

1. Studio di popolazione

Sono stati arruolati retrospettivamente 55 pazienti giunti in clinica cardiologica di Padova dal 2011 al 2022 a cui è stata posta diagnosi di PVM. Tutti i pazienti sono stati valutati con raccolta di dati anamnestici, esame obiettivo, ECG, ecocardiogramma 2D e RMC. Particolare attenzione è stata posta in auscultazione alla presenza di click mesosistolico e soffio telesistolico progressivamente anticipati in sistole da cambiamenti posturali (31,187,188) fondamentale per porre il sospetto diagnostico.

I criteri di esclusione comprendono la presenza di blocchi di branca destro e sinistro, insufficienza e displasia tricuspidalica, riduzione al di sotto del 50 % di frazione di eiezione, condizioni di instabilità emodinamica e controindicazioni alla RMC.

Questo studio è stato approvato dal gruppo di revisione istituzionale e tutti i pazienti hanno fornito il consenso informato.

2. Elettrocardiogramma

La registrazione con ECG è stata eseguita alla velocità di 25 mm/s e ampiezza di 1 mV/cm in pazienti supini. L'intervallo QT è stato definito con misurazione eseguita a partire dall'inizio del QRS e fine al termine dell'onda T, il QT non è stato misurato in caso di onda T piatta. L'intervallo QTc è stato calcolato utilizzando la formula di Bazett. (manca fonte) L' ECG è stato considerato analizzabile quando l'intervallo QT è stato misurato in almeno sei derivazioni. La dispersione del QT e del QTc è stata calcolata come la differenza tra l'intervallo maggiore e minore. L'intervallo Tp-e è stato misurato a partire dal picco dell'onda T, dunque il punto più alto dell'onda T, e la fine della stessa. Il termine dell'onda T è stato individuato al punto di inserzione tra isoelettrica e porzione discendente dell'onda T. Quando presente l'onda U non è stata considerata in questi calcoli. La dispersione del Tp-e è stata valutata come la differenza tra valore massimo e minimo di Tp-e.

Sono stati riportanti altresì con calcoli di media i valori di QT, QTc e Tp-e per ogni ECG analizzato in almeno 6 derivazioni. È stato successivamente calcolato il rapporto Tp-e/QT e Tp-e/QTc utilizzando tali medie (105).

3. Risonanza magnetica cardiaca

La RMC utilizzata è stata eseguita con campo magnetico di 1,5 Tesla (Magnetom Avanto, Siemens Medical Solutions, Erlangen, Germany). Tutte le valutazioni morfo-funzionali sono state effettuate su acquisizioni di slices di tessuto con immagini di sequenze b-SSFP cine loop (slice thickness: 6 mm; gap: 2 mm; repetition time: 2.5–3.8 ms; echo time: 1.1–1.6 ms; average in-plane resolution: 1.5 x 2.4 mm; flip angle: 45°–60°; temporal resolution: 40–45 ms) in asse corto e in asse lungo (visione 2, 3 e 4 camere) del ventricolo sinistro dal piano mitralico verso l'apice.

Tutti i pazienti sono stati sottoposti a una RMC con mezzo di contrasto secondo i protocolli di studio noti (56,189). A dieci minuti dalla somministrazione di mezzo di contrasto (Gadobutrol, Gadovist; Bayer; 0.2 mmol/kg di peso corporeo), sono state acquisite immagini in 2D segmentate con fast low-angle shot inversion recovery nello stesso asse delle immagini cine includendo l'intero ventricolo (repetition time: 5.4–8.3 ms; echo time: 1.3–3.9 ms; average in-plane spatial resolution: 1.4–1.5 x 2.2–2.4 mm; slice thickness: 6 mm; gap: 2 mm; flip angle: 20°–25°). È stato adeguato il tempo di inversione con una sequenza Look-Locker, in modo da neutralizzare il segnale del miocardio e individuare il tempo in cui in condizioni fisiologiche appare ipointenso per far risaltare la presenza di gadolinio che invece risulta iperintenso. Le immagini sono state ripetute in due diverse direzioni phase-encoding per escludere artefatti.

Sono stati valutati una serie di parametri funzionali delineando manualmente i contorni endocardici ed epicardici ventricolari sinistri in telediastole con conseguente tracciamento automatico per tutto il ciclo cardiaco (190), tra cui il volume telediastolico e il volume telesistolico sia del ventricolo destro che sinistro, la frazione di eiezione e la massa ventricolare sinistra, generati successivamente in maniera automatica e indicizzati sull'area di superficie corporea. L'accuratezza del tracciamento automatico è stata controllata e manualmente corretta quando

necessario. Sulle immagini b-SSFP cine in asse corto sono stati identificati i punti di inserzione del ventricolo destro sul setto interventricolare.

Sono stati altresì analizzati: la presenza di PVM esclusivo del lembo anteriore o posteriore o viceversa bilaterale e la misura della loro distanza oltre l'anulus mitralico durante il picco sistolico, lo spessore espresso in millimetri della parete laterale del ventricolo sinistro sia medio che infero-basale ed il rapporto fra questi due parametri (spessore infero-basale/spessore medio ventricolare), la variazione sisto-diastolica del diametro anulare, il curling sistolico e il MAD, il LGE infero-basale e papillare e l'eventuale presenza di insufficienza mitralica lieve o più che lieve.

Nello specifico il MAD definito come la porzione compresa tra la giunzione atrio-valvolare sinistra e la parete libera del ventricolo sinistro (42) è stato misurato dalla parete posteriore atriale sul piano valvolare all'apice delle porzione infero-basale del ventricolo sinistro in telesistole (44,45). Il limite superiore del MAD è stato definito all'inserzione atriale del segmento P2 secondo la classificazione di Carpentier, mentre quello inferiore a livello della giunzione atrio-ventricolare sinistra (44). Tutte queste misurazioni sono state effettuate in proiezione asse lungo visione 3 camere del tratto di efflusso ventricolare sinistro, equivalente all'asse lungo parasternale transtoracico, ottenuta dal piano perpendicolare all'asse maggiore anulare mitralico centrato sul tratto di efflusso aortico (65), e in visione 4 camere (55). Il curling invece definito come un anomalo movimento sistolico dell'anulus posteriore (37,52) è stato altresì valutato e quando presente è stato misurato. Tale misurazione è stata effettuata in telesistole, tracciando la congiungente tra la giunzione atrio-valvolare sinistra e la porzione superiore della parete infero-basale del miocardio ventricolare sinistro, individuando successivamente, la perpendicolare a partenza da tale retta fino al limite inferiore dell'anulus mitralico, quest'ultima misurazione corrisponde al curling sistolico espresso in millimetri (37).

La presenza di LGE è stata analizzata visivamente da due osservatori esperti in cieco rispetto ai dati clinici del paziente. Il LGE è stato considerato presente solo quando visibile sia in asse lungo che asse corto al fine di escludere artefatti ed è stato quantificato utilizzando come valore limite un segnale maggiore di cinque

deviazioni standard rispetto una regione di riferimento. La localizzazione di LGE è stata effettuata secondo il modello a 17 segmenti della AHA valutando l'eventuale fibrosi sia a livello della parete infero-basale che ai muscoli papillari.

Sono stati valutati i parametri di strain globale e regionale da due osservatori esperti in cieco rispetto ai dati clinici dei pazienti, utilizzando il software di post-processing CVI42 (client version 5.6.8 (1043), Circle Cardiovascular Imaging Inc., Calgary, Alberta, Canada) secondo le classi individuate dall'American Heart Association (AHA) su 17 segmenti. È stato valutato il peak strain del ventricolo sinistro sia regionale (SL, SR, SC), che globale (GLS) (191). Ciò è stato effettuato dopo aver caricato nel feature tracking module (tissue tracking) la serie di immagini b-SSFP cine in asse lungo (4, 3 e 2 camere) e in asse corto. Il software ha misurato automaticamente il peak strain del ventricolo sinistro globale e regionale valutando lo strain radiale, longitudinale e circonferenziale (192). Il peak strain regionale è stato valutato nella porzione della parete del ventricolo sinistro basale anterolaterale, basale posterolaterale, anterolaterale mediale e posterolaterale mediale. La rappresentazione grafica del peak strain del ventricolo sinistro regionale è stata ottenuta con i valori medi del peak strain nei segmenti corrispondenti.

4. Analisi statistica

La statistica descrittiva è stata presentata come numeri assoluti (percentuali) per le variabili categoriche e mediana (IQR) o media per le variabili continue. Il confronto della distribuzione delle variabili categoriche tra i gruppi di interesse è stato effettuato col test del chi quadrato, mentre per le variabili continue è stato effettuato il test di Wilcoxon. Le analisi sono state effettuate con il software R.

RISULTATI

1. Caratteristiche della popolazione generale

È stata valutata una popolazione di 55 individui arruolati retrospettivamente dal 2011 al 2022, composta per il 71% di donne con età media di 46 anni. Il 65% presentava sintomi di cui il più frequente e presente nel 58% dei casi erano le palpitazioni, solo in un 4% è stato documentato arresto cardiaco.

In anamnesi 20 pazienti riportavano aritmie complesse, l'80% della popolazione totale presentava storia di battiti ectopici ventricolari (BEV). Nel 62% dei casi sono state documentate aritmie con morfologia di blocco di branca destra o polimorfe, tipiche dei soggetti con PVM (Tabella II).

Variabili	Popolazione totale (N=55)
Età ²	46,42 ± 2,12
Sesso femminile ¹	39 (71%)
Sintomi ¹	36 (65%)
Dispnea ¹	5 (9%)
Dolore toracico ¹	3 (5%)
Palpitazioni ¹	32 (58%)
Sincope ¹	6 (11%)
Arresto cardiaco ¹	2 (4%)
Aritmie complesse ¹	20 (36%)
Storia di TSV ¹	14 (25%)
Storia di BEV ¹	44 (80%)
Aritmie tipiche di PVM ¹	34 (62%)
Storia di FA ¹	5 (9%)
Familiarità per MCI ¹	7 (13%)
Familiarità per: ¹	
Cardiomiopatia dilatativa	2 (4%)
Cardiomiopatia aritmogena	1 (2%)
Cardiomiopatia ipertrofica	2 (4%)
PVM	2 (4%)
Ospedalizzazione ¹	43 (78%)

Tabella II: descrizione delle variabili cliniche della popolazione in studio. BEV (battiti ectopici ventricolari), PVM (prolasso valvolare mitralico), MCI (morte cardiaca improvvisa, FA (fibrillazione atriale), TSV (tachicardia sopraventricolare).

Alla valutazione elettrocardiografica la popolazione presentava delle alterazioni degne di nota. Infatti nel 24% dei casi è stata rilevata la presenza di BEV all'ECG di base, erano altresì presenti onde Q patologiche nel 15% dei pazienti principalmente a livello delle derivazioni inferiori (D2, D3, AVF,). Per ciò che riguarda le anomalie della ripolarizzazione ventricolare sono risultate valutabili rispettivamente nel 58% dei casi come onde T isodifasiche di cui il 24% nelle derivazioni inferiori, nel 22% dei casi le onde T risultavano difasiche di cui 9 casi nelle derivazioni inferiori (Tabella III).

Parametri ECG	Popolazione totale (N=55)
BEV¹	13 (24%)
Ritmo sinusale¹	52 (95%)
BAV¹	3 (5%)
Intervallo PR²	160 (120, 160)
Bassi voltaggi¹	10 (18%)
Derivazioni bassi voltaggi: ¹	
<i>Periferiche</i>	9 (16%)
<i>Precordiali</i>	0 (0%)
<i>Entrambe</i>	1 (2%)
Onde Q¹	8 (15%)
Numero derivazioni onde Q: ¹	
<i>1</i>	5 (9%)
<i>2</i>	1 (2%)
<i>3</i>	2 (4%)
Durata del QRS²	81,09 ± 2,103
QRS frammentati¹	6 (11%)
Anomalie dell'intervallo ST¹	12 (22%)
Onde T isodifasiche¹	32 (58%)
Onde T isodifasiche in sede inferiore¹	13 (24%)
Onde T isodifasiche in sede laterale¹	21 (38%)
Onde T isodifasiche in sede anteriore¹	8 (15%)

Numero derivazioni onde T isodifasiche: ¹	
<i>I</i>	12 (37,5%)
2	9 (28,12%)
3	4 (12,5%)
4	1 (3,12%)
5	3 (9,37%)
6	3 (9,37%)
Onde T difasiche	12 (22%)
Onde T difasiche in sede inferiore¹	9 (16%)
Onde T difasiche in sede laterale¹	0 (0%)
Onde T difasiche in sede anteriore¹	3 (5%)
Numero derivazioni onde T difasiche: ¹	
<i>I</i>	3 (25%)
2	2 (16,67%)
3	7 (58,34%)
QT medio³	382.22 (362.50, 401.00)
QTc medio³	406.430 (389.755, 427.355)
¹ N (%)	
² Media ± DS	
³ Mediana (IQR=interquartile range);	

Tabella III: Descrizione dei parametri elettrocardiografici nelle popolazioni in studio. BAV (Blocco atrio-ventricolare), BEV (battiti ectopici ventricolari).

Alle analisi di RMC il 73% dei pazienti riportava prolasso di entrambi i lembi valvolari. Il 71% della popolazione totale presentava curling che nel 58,2% dei casi era classificabile come severo (>3,5mm). In 40 pazienti è stata evidenziata la presenza di MAD in telesistole rapportabile ai 39 pazienti con curling a conferma del meccanismo fisiopatologico che li lega. Nel 69% dei casi è risultato esserci LGE presente a livello dei muscoli papillari (44%) e della parete laterale infero-basale del ventricolo sinistro (60%) (Tabella IV-V).

Parametri RMC	Popolazione totale (N=55)
PVM lembo anteriore ¹	0 (0%)
PVM lembo posteriore ¹	15 (27%)
PVM entrambi i lembi ¹	40 (73%)
Spessore basale parete laterale del VS ²	8.75 (7, 11)
Spessore medio parete laterale del VS ²	4.55 (4, 5.1)
Rapporto spessore parete laterale basale/medio del VS ²	1.8(1.6, 2.1)
Variazione sisto-diastolica del diametro dell'anulus mitralico ²	10 (6, 13.7)
Misura PVM lembo anteriore ²	3 (0, 5.5)
Misura PVM lembo posteriore ²	6.85 (3.7, 9.3)
Curling ¹	39 (71%)
Curling mm ²	4 (0, 4.9)
Curling >3,5 mm (severo) ¹	32 (58,2%)
MAD ¹	40 (73%)
MAD mm telesistole ²	5.7 (0.5, 8)
Presenza LGE ¹	38 (69%)
LGE infero-basale ventricolo sinistro ¹	33 (60%)
LGE muscoli papillari ventricolo sinistro ¹	24 (44%)
Presenza di insufficienza mitralica ¹	10 (18%)
TTP ²	324.4 (291.7, 341.1)
Strain logitudinale globale ²	-18.2 (-20.2, -16.1)
¹ N (%)	

²Mediana (IQR=interquartile range);

Tabella IV: Descrizione dei parametri di RMC nelle popolazioni in studio.

MAD (mitral annulus disjunction, dislocazione dell'anulus mitralico), PVM (prolasso valvolare mitralico), LGE (late gadolinium enhancement), TTP (time to peak), VS (ventricolo sinistro)

**Parametri funzionali RMC Popolazione totale
(N=55)**

VTD VS¹	96,18 ± 2,704
VTS VS¹	39,87 ± 1,579
FE VS¹	59,24 ± 0,728
Massa VS¹	53,24 ± 1,865
VTD VD¹	32,04 ± 2,092
VTS VD¹	82,40 ± 1,291
FE VD¹	61,13 ± 1,047

¹Media ± DS

*Tabella V: Descrizione dei parametri funzionali di RMC nelle popolazioni in studio
FE (frazione di eiezione), VD (ventricolo destro), VS (ventricolo sinistro), VTD (volume telediastolico), VTS (volume telesistolico)*

2. Caratteristiche della popolazione in base alla presenza di fibrosi alla RMC

Nell'analisi di correlazione è stata stratificata la popolazione sul criterio di presenza/assenza di LGE. I pazienti con fibrosi alla RMC erano 38 e riportavano nel 76,5% dei casi sintomi di cui il più frequente palpitazioni nel 58,8% dei casi. Il 23,5% presentava aritmie complesse e il 64,7% riportava in anamnesi storia di BEV (Tabella VI).

Variabile	Assenza LGE (N=17)	Presenza LGE (N=38)	p value
Sintomi¹	23 (60,5%)	13, (76,5%)	0,4
Dispnea¹	5 (13,2%)	0 (0%)	0,058
Dolore toracico¹	1 (2,6%)	2 (11,8%)	0,54
Palpitazioni¹	22 (57,9%)	10 (58,8%)	0,94
Sincope¹	3 (7,9%)	3 (17,6%)	0,54
Arresto cardiaco¹	1 (2,6%)	1 (5,9%)	0,56
Aritmie complesse¹	16 (42,1%)	4 (23,5%)	0,30
Storia di TSV¹	10 (26,3%)	4 (23,5%)	0,82
Storia di BEV¹	33 (86,8%)	11 (64,7%)	0,14
Aritmie tipiche di PVM¹	1 (2,6%)	0 (0%)	0,50
Storia di FA¹	3 (7,9%)	2 (11,8%)	0,65
Familiarità per MCI¹	5 (13,2%)	2 (11,8%)	0,88
Familiarità per: ¹			0,79
<i>Cardiomiopatia dilatativa</i>	1 (2,6%)	1 (5,9%)	
<i>Cardiomiopatia aritmogena</i>	1 (2,6%)	0 (0%)	
<i>Cardiomiopatia ipertrofica</i>	0 (0%)	2 (11,8%)	
<i>PVM</i>	2 (5,3%)	0 (0%)	
Ospedalizzazione¹	9 (23,7%)	3 (17,6%)	0,88
¹ N (%)			

Tabella VI: Caratteristiche cliniche della popolazione stratificata sulla presenza assenza di LGE

All'ECG di base sono state evidenziate alcune alterazioni: presenza di BEV (21%), bassi voltaggi (21%) e onde Q patologiche (13%). Per ciò che riguarda le anomalie della ripolarizzazione ventricolare sono risultate valutabili rispettivamente nel 52,6% dei casi come onde T isodifasiche e nel 29% dei casi le onde T risultavano difasiche di cui 21% nelle derivazioni inferiori. Alcuni parametri elettrocardiografici quali gli indici di dispersione elettrica sono risultati correlare

alla presenza di LGE (QTd vs LGE p=0,023; Tp-e medio vs LGE p=0,017; onde T difasiche vs LGE p=0,037) (Tabella VII).

Variabili ECG	Assenza LGE (N=17)	Presenza LGE (N=38)	p-value
BEV¹	5 (29,4%)	8 (21%)	0,74
BESV¹	0 (%)	2,6% (1)	0,50
Ritmo sinusale¹	17 (100%)	35 (9%)	0,58
BAV¹	2 (11,8%)	1 (2,6%)	0,54
Intervallo PR²	140 (120, 160)	160 (140, 160)	0,76
Bassi voltaggi¹	2 (11,8%)	8 (21,1%)	0,70
Derivazioni bassi voltaggi: ²			0,87
<i>Periferiche</i>	1 (6%)	8 (21%)	
<i>Precordiali</i>	0 (0%)	0 (0%)	
<i>Entrambe</i>	1 (6%)	0 (0%)	
Onde Q¹	3 (17,6%)	5 (13%)	0,98
Numero derivazioni onde Q: ²			0,82
<i>1</i>	2 (12%)	3 (8%)	
<i>2</i>	0 (0%)	1 (3%)	
<i>3</i>	1 (6%)	1 (3%)	
Durata del QRS	80 (80; 100)	80 (80; 90)	
QRS frammentati¹	2 (11,8%)	4 (10,5%)	0,89
Anomalie dell'intervallo ST¹	4 (23,5%)	8 (21,1%)	0,83
Onde T isodifasiche¹	12 (70,6%)	20 (52,6%)	0,34
Onde T isodifasiche in sede inferiore¹	4 (23,5%)	9 (23,7%)	0,99
Onde T isodifasiche in sede laterale¹	9 (52,9%)	12 (31,6%)	0,22
Onde T isodifasiche in sede anteriore¹	2 (11,8%)	6 (15,8%)	0,69
Numero derivazioni onde T isodifasiche:²			0,63
<i>1</i>	7 (58,34%)	5 (25%)	
<i>2</i>	3 (25%)	6 (30%)	
<i>3</i>	1 (8,34%)	3 (15%)	
<i>4</i>	0 (0%)	1 (5%)	
<i>5</i>	1 (8,34%)	2 (10%)	
<i>6</i>	0 (0%)	3 (15%)	
Onde T difasiche	1 (5,9%)	11 (29%)	0,037
Onde T negative in sede inferiore¹	1 (5,9%)	8 (21,1%)	0,31
Onde T negative in sede laterale¹	0 (0%)	0 (0%)	-

Onde T negative in sede anteriore ¹	0 (0%)	3 (7,9%)	0,58
Numero derivazioni onde T difasiche: ²			0,41
1	0 (0%)	3 (27,28%)	
2	0 (0%)	2 (18,19%)	
3	1 (100%)	6 (54,5%)	
QT medio ²	383,33 (368; 394,55)	379 (361, 402)	0,96
QT oltre cut off (>372,5) ¹	12 (70,6%)	23 (60,5%)	0,67
QTc medio ²	412,94 (393,76; 426,23)	404 (389, 428)	0,92
QTc oltre cut off (>432,8) ¹	3 (17,6%)	8 (21,1%)	0,77
Dispersione QT	40 (40; 60)	60 (40; 80)	0,023
Dispersione QTc	43,82 (43,82; 65,73)	65,73 (43,82; 87,64)	0,61
QT lungo ¹	1 (5,9%)	2 (5,3%)	0,92
QT picco	308,57 (296,67; 321,82)	305,08 (288,13; 321,67)	0,74
Tp-e medio	77,78 (68,89; 80)	72,22 (68,08; 81,92)	0,017
Tp-e oltre cut off (>80,5) ¹	3 (17,6%)	11 (28,9%)	0,57
Dispersione Tp-e	40 (40; 60)	40 (40; 60)	0,84
Tp-e/QT	0,194 (0,187; 0,209)	0,19 (0,18; 0,22)	0,63
Tp-e/QT oltre cut off (>0,21) ¹	4 (23,5%)	12 (31,6%)	0,77
Tp-e/QTc	0,177 (0,171; 0,204)	0,18 (0,16; 0,2)	0,30
Tp-e/QTc oltre cut off (>0,18) ¹	8 (47,1%)	19 (50,0%)	0,84
Gruppo A ¹	6 (35,3%)	28 (73,7%)	0,007
Gruppo B ¹	11 (64,7%)	10 (26,3%)	0,007
¹ N (%)			
² Mediana (IQR=interquartile range);			

Tabella VII: parametri ECG della popolazione stratificata sulla presenza assenza di LGE. Gruppo A (presenza di aritmie con morfologia a blocco di branca destra o polimorfie tipiche di PVM; gruppo B (assenza di aritmie tipiche)

Alla RMC la maggior parte dei pazienti mostrava fibrosi a livello della parete laterale infero-basale (87%) con PVM coinvolgente entrambi i lembi valvolari nell'81,6% dei casi, 30 pazienti presentavano curling di cui 26 severo (>3,5).

L'analisi di correlazione ha evidenziato esserci associazione tra presenza di LGE e MAD (p=0,028), curling severo (p=0,035), variazione del diametro anulare sistodiastolico (p=0,046), PVM solo posteriore (p=0,029), PVM di entrambi i lembi (p=0,029), spessore della parete laterale media del ventricolo sinistro (p=0,036), rapporto tra parete laterale infero-basale e media del ventricolo sinistro (p=0,005) e strain longitudinale globale (p=0,037) (Tabella VIII).

Parametri RMC	Assenza LGE (N=17)	Presenza LGE (N=38)	p value
PVM solo lembo anteriore ¹	0 (0%)	0 (0%)	-
PVM solo lembo posteriore ¹	8 (47,1%)	7 (18,4%)	<u>0,029</u>
PVM entrambi i lembi ¹	9 (52,9%)	31 (81,6%)	<u>0,029</u>
Spessore basale parete laterale del ventricolo sinistro ²	8,55 (7,875; 10,25)	8.75 (7.00, 11.00)	0,31
Spessore medio parete laterale del ventricolo sinistro ²	4,65 (4,15; 6,325)	4.35 (4.00, 5.00)	<u>0,036</u>
Rapporto spessore parete laterale basale/medio del ventricolo sinistro ²	1,635 (1,535; 2,095)	1.84 (1.68, 2.20)	<u>0,005</u>
Variatione sisto-diastolica del diametro dell'anulus mitralico ²	9,5 (6; 10)	10.6 (7.1, 14.7)	0,27
Misura PVM lembo anteriore ²	0 (0; 3,375)	3.65 (1.50, 5.83)	0,64
Misura PVM lembo posteriore ²	4,1 (2,1; 7,075)	7.0 (4.4, 9.9)	0,54
Curling ¹	9 (52,9%)	30 (79%)	0,10
Curling mm ²	2,25 (0; 4,625)	4.00 (2.55, 4.92)	0,81
Curling >3,5 mm (severo) ¹	6 (37,5%)	26 (68,4%)	<u>0,035</u>
MAD ¹	9 (52,9%)	31 (81,6%)	<u>0,028</u>
MAD mm telesistole ²	2,5 (0; 6,825)	6.0 (4.0, 8.0)	0,63
LGE infero-basale ventricolo sinistro ¹	0 (0%)	33 (87%)	
LGE muscoli papillari ventricolo sinistro ¹	0 (0%)	24 (63%)	
Presenza di insufficienza mitralica ¹	2 (11,8%)	8 (21,1%)	0,70
TTP ²	306,9 (280,75; 337,35)	329 (311, 351)	0,59
Strain logitudinale globale ²	-17,6 (-19,4; -16,425)	-18.45 (-20.95, -16.10)	<u>0,037</u>
¹ N (%)			
² Mediana (IQR=interquartile range);			

Tabella VIII: Parametri RMC della popolazione stratificata sulla presenza/assenza di LGE.

3. Predittori elettrocardiografici di MAD

Individuata la popolazione di 40 soggetti presentanti MAD si sono riscontrate alterazioni all'ECG. I pazienti presentavano infatti nel 17,5% dei casi onde Q patologiche, onde T isodifasiche (62,5%) e onde T difasiche (27,5%) principalmente nelle derivazioni inferiori (20%) e indici di dispersione elettrica aumentati rispetto ai pazienti non presentanti MAD. All'analisi di correlazione è risultato associato a MAD il numero derivazioni con onde T isodifasiche ($p=0,023$) e il Tp-e sopra soglia ($p=0,032$) (Tabella IX).

Parametri ECG	Assenza MAD (N=15)	Presenza MAD (N=40)	p value
BEV¹	5 (33,34%)	8 (20%)	
Ritmo sinusale¹	15 (100%)	37 (92%)	
BAV¹	1 (6,7%)	2 (5%)	0,81
Intervallo PR²	160 (120; 70)	160 (120; 160)	0,75
Bassi voltaggi¹	4 (26,7%)	6 (15%)	0,54
Derivazioni bassi voltaggi: ²			0,78
<i>Periferiche</i>	4 (27%)	5 (13%)	
<i>Precordiali</i>	0 (0%)	0 (0%)	
<i>Entrambe</i>	0 (0%)	1 (3%)	
Onde Q¹	1 (6,7%)	7 (17,5%)	0,55
Numero derivazioni onde Q: ²			0,79
<i>1</i>	1 (7%)	3 (8%)	
<i>2</i>	0 (0%)	1 (3%)	
<i>3</i>	0 (0%)	2 (5%)	
Durata del QRS	80 (60; 85)	80 (80; 90)	
QRS frammentati¹	3 (20,0%)	3 (7,5%)	0,40
Anomalie dell'intervallo ST¹	4 (26,7%)	8 (20%)	0,86
Onde t isodifasiche¹	7 (46,7%)	25 (62,5%)	0,45
Onde T isodifasiche in sede inferiore¹	3 (20,0%)	10 (25%)	0,97
Onde T isodifasiche in sede laterale¹	4 (26,7%)	17 (42,5%)	0,44
Onde T isodifasiche in sede anteriore¹	2 (13,3%)	6 (15%)	0,87
Numero derivazioni onde T isodifasiche:²			<u>0,023</u>
<i>1</i>	5 (33%)	7 (18%)	
<i>2</i>	0 (0%)	9 (23%)	
<i>3</i>	0 (0%)	4 (10%)	
<i>4</i>	0 (0%)	1 (3%)	

5	2 (13%)	1 (3%)	
6	0 (0%)	3 (8%)	
Onde T difasiche¹	1 (6,7%)	11 (27,5%)	0,19
Onde T difasiche in sede inferiore¹	1 (6,7%)	8 (20%)	0,43
Onde T difasiche in sede laterale¹	0 (0%)	0 (0%)	-
Onde T difasiche in sede anteriore¹	0 (0%)	3 (7,5%)	0,67
Numero derivazioni onde T difasiche: ²			0,53
1	0 (0%)	3 (8%)	
2	0 (0%)	2 (5%)	
3	1 (7%)	6 (15%)	
QT medio²	366,67 (356,665; 387,22)	382,54 (364,75; 407,452)	0,83
QT oltre cut off (>372,5) ¹	7 (46,7%)	28 (70,0%)	0,20
QTc medio²	397,58 (389,15; 419,66)	411,86 (390,192; 433,587)	0,64
QTc oltre cut (>432,8) ¹	2 (13,3%)	9 (22,5%)	0,70
Dispersione QT	60 (40; 80)	80 (80; 90)	0,94
Dispersione QTc	65,74 (43,82; 87,64)	65,74 (43,82; 87,64)	0,93
QT lungo¹	1 (6,7%)	2 (5,0%)	0,81
QT picco	303,33 (291,06; 318,335)	307,02 (291,04; 334,54)	0,24
Tp-e medio	70 (64,72; 77,27)	75,455 (68,75; 82,125)	0,37
Tp-e oltre cut off (>80,5) ¹	1 (6,7%)	13 (32,5%)	0,032
Dispersione Tp-e	40 (40; 60)	40 (40; 60)	0,33
Tp-e/QT	0,191 (0,174; 0,208)	0,195 (0,182; 0,216)	0,91
Tp-e/QT oltre cut off (>0,21) ¹	3 (20,0%)	13 (32,5%)	0,56
Tp-e/QTc	0,174 (0,161; 0,197)	0,182 (0,167; 0,20)	0,64
Tp-e/QTc oltre cut off (>0,18) ¹	6 (40,0%)	21 (52,5%)	0,60
Gruppo A¹	7 (46,7%)	27 (67,5%)	0,26
Gruppo B¹	8 (53,3%)	13 (32,5%)	0,26
¹ N (%)			
² Mediana (IQR=interquartile range);			

Tabella IX: Parametri ECG nella popolazione stratificata per presenza/assenza di MAD.

4. Correlazione tra parametri elettrocardiografici e di RMC

È stata evidenziata correlazione tra parametri elettrocardiografici e TTP (time to peak), in particolare per QT (QT medio vs TTP $p=0,044$; picco QT vs TTP $p=0,022$). Inoltre è stata riscontrata correlazione tra dispersione del Tp-e all'ECG di base e TTP ($p=0,019$).

5. Predittori di aritmie maligne

La popolazione in studio riportava storia di aritmie complesse nel 36% dei casi e presenza di BEV con morfologia tipica di PVM (blocco di branca destra e polimorfe) nel 62%. All'ECG basale 32 pazienti presentavano onde T isodifasiche e onde T difasiche nel 22% dei casi. I parametri di QT e QTc risultavano come valore di mediana rispettivamente 382,22 e 406,43 (Tabella X).

Variabili	Popolazione totale N=55
Aritmie complesse ¹	20 (36%)
BEV con morfologia tipica ¹	34 (62%)
Onde T isodifasiche ¹	32 (58%)
Onde T difasiche ¹	12 (22%)
QT medio ²	382.22 (362.50, 401.00)
QTc medio ²	406.430 (389.755, 427.355)
¹ N (%)	

²Mediana (IQR=interquartile range);

Tabella X: predittori di aritmie maligne nella popolazione totale in studio.

Si è evidenziata associazione tra i valori di dispersione del QT ($p=0,039$) e di dispersione del Tp-e ($p=0,001$) in pazienti che presentano aritmie complesse quali: tachicardia ventricolare non sostenuta (TVNS), tachicardia ventricolare (TV) e fibrillazione ventricolare (FV) (Tabella XI).

Variabili	Assenza aritmie complesse N = 35 ¹	Presenza aritmie complesse N = 20 ¹	p-value ²
QT medio	380 (355, 392)	385 (373, 407)	0.2
QTc medio	398 (386, 427)	412 (398, 430)	0.4
Dispersione QT	40 (40, 80)	80 (40, 100)	0.039
Dispersione QTc	44 (44, 88)	83 (44, 110)	0.087
Picco QT	304 (286, 321)	313 (296, 325)	0.4
QT lungo	3 (8.6%)	0 (0%)	0.3
Tp-e medio	71 (68, 79)	76 (70, 86)	0.2
Dispersione Tp-e	40 (20, 60)	60 (40, 65)	0.001
Rapporto Tp-e/QT	0.194 (0.179, 0.208)	0.194 (0.182, 0.220)	0.6
Rapporto Tp-e/QTc	0.176 (0.165, 0.197)	0.192 (0.166, 0.202)	0.4
Dispersione meccanica (deviazione standard)	76 (66, 87)	72 (59, 91)	0.4

¹Mediana (IQR=interquartile range); n (%)

²Wilcoxon rank sum test; Fisher's exact test; Wilcoxon rank sum exact test

Tabella XI: Analisi di correlazione tra parametri elettrocardiografiche stratificate per presenza-assenza di aritmie complesse

Suddividendo i pazienti per presenza (gruppo A) o assenza (gruppo B) di aritmie con morfologia a blocco di branca destra o polimorfe tipiche di PVM, all'ECG è stato evidenziato esserci correlazione tra gruppo B e aumento della dispersione del Tp-e ($p=0,04$), in assenza di altre associazioni statisticamente significative con i parametri di dispersione elettrica (Tabella XII).

Nella stessa popolazione tra i parametri di RMC è stata evidenziata correlazione tra pazienti appartenenti al gruppo A e presenza di LGE ($p=0,016$) (Tabella XIII).

Variabili	Gruppo A N = 34 ¹	Gruppo B N = 21 ¹	p-value ²
QT medio	380 (349, 393)	383 (364, 402)	0.5
QTc medio	414 (382, 431)	402 (391, 426)	0.8
Dispersione QT	40 (40, 80)	60 (40, 80)	0.2
Dispersione QTc	44 (44, 88)	66 (44, 88)	0.3
Picco QT	303 (285, 322)	310 (294, 320)	0.5
QT lungo	2 (9.5%)	1 (2.9%)	0.6
Tp-e medio	74 (68, 80)	74 (68, 81)	>0.9
Dispersione Tp-e	40 (20, 60)	50 (40, 60)	0.040
Rapporto Tp-e/QT	0.194 (0.180, 0.220)	0.192 (0.179, 0.212)	0.6
Rapporto Tp-e/QTc	0.177 (0.165, 0.201)	0.183 (0.163, 0.200)	0.9
Dispersione meccanica (deviazione standard)	75 (67, 93)	75 (63, 88)	0.7

¹Mediana (IQR=interquartile range); n (%)

²Wilcoxon rank sum test; Fisher's exact test; Wilcoxon rank sum exact test

Tabella XII: Analisi di correlazione tra parametri elettrocardiografici stratificate per presenza di aritmie con morfologia a blocco di branca destra o polimorfe tipiche di PVM (gruppo A) o assenza (gruppo B).

Variabili	Gruppo A N = 34 ¹	Gruppo B N = 21 ¹	p-value ²
Presenza di curling	27 (79%)	12 (57%)	0.14
Presenza di MAD	27 (79%)	13 (62%)	0.3
Curling severo (>3,5mm)	21 (64%)	11 (52%)	0.6
Presenza di LGE	28 (82%)	10 (48%)	0.016
¹ N (%)			

²Pearson's Chi-squared test

Tabella XIII: Analisi di correlazione tra curling, MAD, curling severo, LGE stratificate per presenza di aritmie con morfologia a blocco di branca destra o polimorfe tipiche di PVM (gruppo A) o assenza (gruppo B).

6. Caso clinico

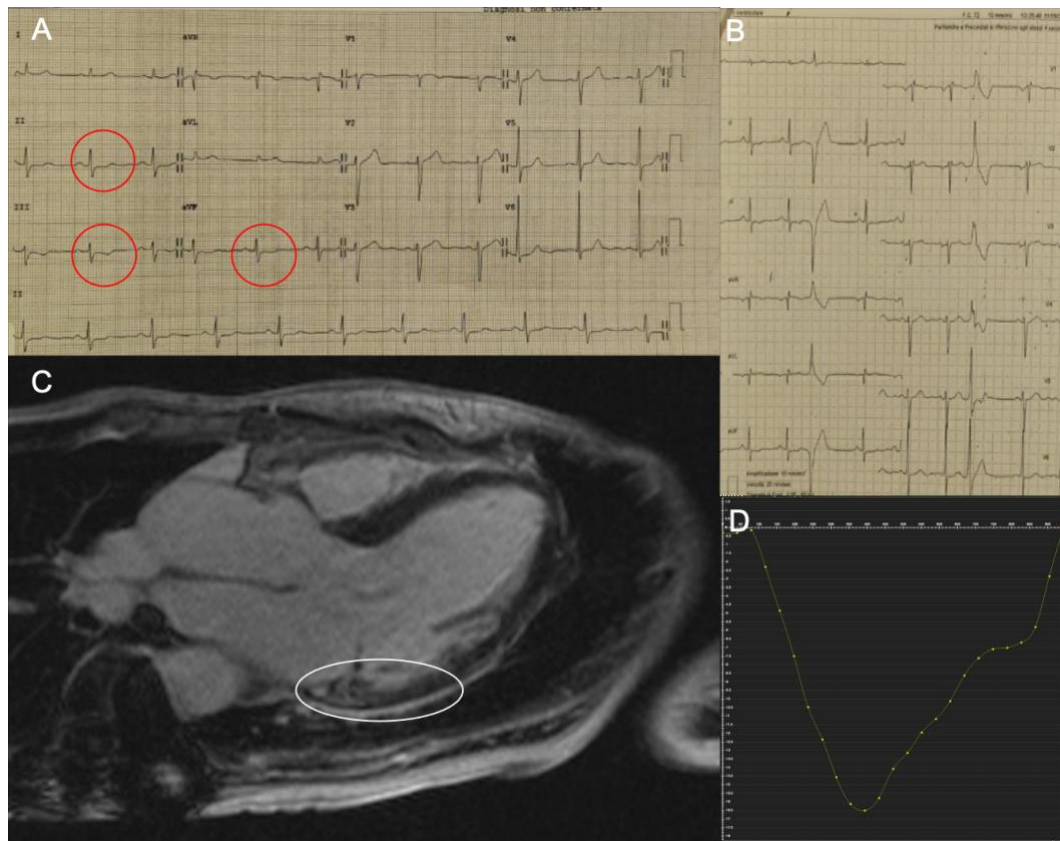


Figura 12: Caso Clinico 1.

Paziente donna di 34 anni giunta per sincope. All'ECG di base presenza di onde T invertite in sede inferiore (Pannello A, cerchi rossi) ed extrasistolia ventricolare a morfologia tipo blocco di branca destra/asse superiore (Pannello B). Alla RMC dopo contrasto si apprezza area di LGE tipo stria intramurale alla parete infero-laterale basale del ventricolo sinistro con pattern non ischemico (Pannello C, cerchio bianco). Lo strain mostra un alterato valore di TTP (Pannello D).

DISCUSSIONE

Il presente studio ha analizzato le caratteristiche cliniche, elettrocardiografiche e di imaging di pazienti con PVM aritmico, individuando le peculiarità di questa popolazione ed in particolare la correlazione tra eterogeneità di contrattilità ed eterogeneità di ripolarizzazione elettrica cardiaca.

Alle analisi di RMC con mezzo di contrasto sono emersi dati importanti che permettono di correlare la presenza di LGE alla presenza di MAD, variazione sistodiastolica del diametro anulare, curling severo, PVM esclusivamente del lembo posteriore, PVM di entrambi i lembi, aumento dello spessore della parete laterale media del ventricolo sinistro, rapporto tra spessore basale e medio della parete ventricolare laterale, indici di dispersione elettrica e onde T difasiche.

Il LGE individua a livello cardiaco delle aree di fibrosi, la cui presenza nei pazienti con PVM è spiegata dalla teoria padovana. Essa chiarifica come le continue sollecitazioni e trazioni a cui è sottoposto l'apparato valvolare in questa condizione patologica, portino ad alterazioni strutturali con presenza di fibrosi e ipertrofia miocardica soprattutto a livello della parete laterale infero-basale e ai muscoli papillari del ventricolo sinistro. Questo trova riscontro nei dati riportati dal presente studio che correlano la fibrosi all'aumento dello spessore della parete laterale del ventricolo sinistro nel prolasso di uno o entrambi i lembi valvolari.

Nella fisiopatologia del PVM aritmico è stato visto come proprio la presenza di MAD, inducendo il movimento di curling sistolico, sia responsabile delle sollecitazioni che portano alla fibrosi ventricolare tipica di questo fenotipo di PVM. Lo studio conferma questa stretta correlazione tra MAD e curling sistolico ($p=0,001$) oltre che supportare il dato di correlazione tra presenza di LGE e indici di dispersione elettrica e LGE della parete laterale infero-basale e turbe della ripolarizzazione ventricolare, tutti parametri responsabili dell'aumentato rischio aritmico.

Nel dettaglio i pazienti in studio che riportavano in anamnesi aritmie complesse e cioè di TVNS, TV, FV presentavano alterazioni elettrocardiografiche quali l'aumento della dispersione del QT e del Tp-e. Tali parametri sono espressione di dissincronia elettrica e dunque di eterogeneità della ripolarizzazione ventricolare

miocardica (105). L' aumento di tale dissincronia fisiologica correla con un'attività di tipo aritmogenico (106,107). In particolare la dispersione di entrambi i parametri è stata individuata come le rispettive differenze tra valore minimo e massimo. Per ciò che riguarda il QTd sono stati proposti diversi meccanismi eziopatogenetici per spiegarne l'aumento in pazienti con PVM, essi includono sia la trazione esercitata sui muscoli papillari dovuta ai lembi prolassanti che la disfunzione autonoma (aumento del tono simpatico) presente in tali pazienti. L'aumento dei livelli circolanti di catecolamine causa maggiore suscettibilità alle stesse, alterazioni del meccanismo che agisce da regolatore e attivazione del peptide natriuretico atriale (34,193) giocando un ruolo dunque nella determinazione di anomalie della ripolarizzazione e aritmie complesse (34,193,194).

Il Tp-e, definito come l'intervallo compreso tra il picco e la fine dell'onda T, quando allungato favorisce la suscettibilità a fenomeni di rientro e dunque aritmie ventricolari (115–117). Tale alterazione era stata già individuata essere associata a un aumento della mortalità nella sindrome di Brugada, sindrome del QT lungo, cardiomiopatia ipertrofica e pazienti colpiti da infarto miocardico (195–197).

In ultima analisi i dati di dispersione elettrica, rilevati all'ECG, sono stati comparati con quelli di dispersione meccanica, misurati in RMC, evidenziandone una correlazione. Infatti il TTP (time to peak) è un parametro che esprime in termini di tempo (ms) il raggiungimento della massima contrattilità miocardica, considerando nella sua globalità ogni segmento cardiaco e identificandosi dunque come espressione di eterogeneità di contrattilità miocardica. Quindi questo risultato permette di correlare il dato meccanico di cinetica al dato di impulso elettrico cardiaco, spiegando come l'alterazione di questi due fattori sia parte integrante del fenotipo aritmico di PVM.

CONCLUSIONI

La popolazione di pazienti con PVM aritmico presenta delle peculiarità cliniche, elettrocardiografiche e di imaging. Alcune alterazioni all'ECG sembrano correlate alla presenza di fibrosi ventricolare sinistra e di dissincronia meccanica alla RMC. L'ECG e la RMC si confermano due esami utili nell'identificazione di pazienti potenzialmente a rischio di aritmie maligne e dunque SCD, il primo grazie all'individuazione dei parametri di eterogeneità elettrica, il secondo grazie alle informazioni di ritardo nella contrattilità miocardica espressione di dissincronia meccanica.

BIBLIOGRAFIA

1. Barlow JB, Bosman CK. Aneurysmal protrusion of the posterior leaflet of the mitral valve. *Am Heart J.* febbraio 1966;71(2):166–78.
2. Freed LA, Levy D, Levine RA, Larson MG, Evans JC, Fuller DL, et al. Prevalence and Clinical Outcome of Mitral-Valve Prolapse. *N Engl J Med.* luglio 1999;341(1):1–7.
3. Hayek E, Gring CN, Griffin BP. Mitral valve prolapse. *The Lancet.* febbraio 2005;365(9458):507–18.
4. Le Tourneau T, Mérot J, Rimbart A, Le Scouarnec S, Probst V, Le Marec H, et al. Genetics of syndromic and non-syndromic mitral valve prolapse. *Heart.* giugno 2018;104(12):978–84.
5. Guthrie RB, Edwards JE. Pathology of the myxomatous mitral valve. Nature, secondary changes and complications. *Minn Med.* settembre 1976;59(9):637–47.
6. Davies MJ, Moore BP, Braimbridge MV. The floppy mitral valve. Study of incidence, pathology, and complications in surgical, necropsy, and forensic material. *Heart.* 1 maggio 1978;40(5):468–81.
7. Hjortnaes J, Keegan J, Bruneval P, Schwartz E, Schoen FJ, Carpentier A, et al. Comparative Histopathological Analysis of Mitral Valves in Barlow Disease and Fibroelastic Deficiency. *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* 2016;28(4):757–67.
8. Rizzo S, Basso C, Lazzarini E, Celeghin R, Paolin A, Gerosa G, et al. TGF-beta1 pathway activation and adherens junction molecular pattern in nonsyndromic mitral valve prolapse. *Cardiovasc Pathol.* novembre 2015;24(6):359–67.
9. Lee B, Godfrey M, Vitale E, Hori H, Mattei MG, Sarfarazi M, et al. Linkage of Marfan syndrome and a phenotypically related disorder to two different fibrillin genes. *Nature.* luglio 1991;352(6333):330–4.
10. Annes JP, Munger JS, Rifkin DB. Making sense of latent TGFβ activation. *J Cell Sci.* 15 gennaio 2003;116(2):217–24.
11. Détaint D, Faivre L, Collod-Beroud G, Child AH, Loeys BL, Binquet C, et al. Cardiovascular manifestations in men and women carrying a FBN1 mutation. *Eur Heart J.* settembre 2010;31(18):2223–9.
12. Ng CM, Cheng A, Myers LA, Martinez-Murillo F, Jie C, Bedja D, et al. TGF-β-dependent pathogenesis of mitral valve prolapse in a mouse model of Marfan syndrome. *J Clin Invest.* 1 dicembre 2004;114(11):1586–92.

13. Attias D, Stheneur C, Roy C, Collod-Bérout G, Detaint D, Faivre L, et al. Comparison of Clinical Presentations and Outcomes Between Patients With *TGFBR2* and *FBNI* Mutations in Marfan Syndrome and Related Disorders. *Circulation*. 22 dicembre 2009;120(25):2541–9.
14. Atzinger CL, Meyer RA, Khoury PR, Gao Z, Tinkle BT. Cross-Sectional and Longitudinal Assessment of Aortic Root Dilation and Valvular Anomalies in Hypermobile and Classic Ehlers-Danlos Syndrome. *J Pediatr*. maggio 2011;158(5):826-830.e1.
15. Prunier F, Terrien G, Le Corre Y, Apana ALY, Bière L, Kauffenstein G, et al. Pseudoxanthoma Elasticum: Cardiac Findings in Patients and Abcc6-Deficient Mouse Model. Lionetti V, curatore. *PLoS ONE*. 23 luglio 2013;8(7):e68700.
16. Maron BJ, Epstein SE. Hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. gennaio 1980;45(1):141–54.
17. Petrone RK, Klues HG, Panza JA, Peterson EE, Maron BJ. Coexistence of mitral valve prolapse in a consecutive group of 528 patients with hypertrophic cardiomyopathy assessed with echocardiography. *J Am Coll Cardiol*. luglio 1992;20(1):55–61.
18. Klues HG, Maron BJ, Dollar AL, Roberts WC. Diversity of structural mitral valve alterations in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*. maggio 1992;85(5):1651–60.
19. Hagège AA, Bruneval P, Levine RA, Desnos M, Neamatalla H, Judge DP. The Mitral Valve in Hypertrophic Cardiomyopathy: Old Versus New Concepts. *J Cardiovasc Transl Res*. dicembre 2011;4(6):757–66.
20. Rajan S, Williams SS, Jagatheesan G, Ahmed RPH, Fuller-Bicer G, Schwartz A, et al. Microarray analysis of gene expression during early stages of mild and severe cardiac hypertrophy. *Physiol Genomics*. dicembre 2006;27(3):309–17.
21. Norris RA, Borg TK, Butcher JT, Baudino TA, Banerjee I, Markwald RR. Neonatal and Adult Cardiovascular Pathophysiological Remodeling and Repair: Developmental Role of Periostin. *Ann N Y Acad Sci*. 19 marzo 2008;1123(1):30–40.
22. Delling FN, Vasan RS. Epidemiology and Pathophysiology of Mitral Valve Prolapse: New Insights Into Disease Progression, Genetics, and Molecular Basis. *Circulation*. 27 maggio 2014;129(21):2158–70.
23. 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: Clinical Insights From Genetic Studies. *Circulation*. 27 settembre 2005;112(13):2022–30.

24. 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. *Am J Hum Genet.* giugno 2003;72(6):1551–9.
25. 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. *Am J Hum Genet.* novembre 1999;65(5):1242–51.
26. Durst R, Sauls K, Peal DS, deVlaming A, Toomer K, Leyne M, et al. Mutations in *DCHS1* cause mitral valve prolapse. *Nature.* 3 settembre 2015;525(7567):109–13.
27. Le Tourneau T, Le Scouarnec S, Cueff C, Bernstein D, Aalberts JJJ, Lecointe S, et al. New insights into mitral valve dystrophy: a Filamin-A genotype-phenotype and outcome study. *Eur Heart J.* 14 aprile 2018;39(15):1269–77.
28. Duval D, Lardeux A, Le Tourneau T, Norris RA, Markwald RR, Sauzeau V, et al. Valvular dystrophy associated filamin A mutations reveal a new role of its first repeats in small-GTPase regulation. *Biochim Biophys Acta.* febbraio 2014;1843(2):234–44.
29. Devereux RB. Mitral Valve Prolapse: Causes, Clinical Manifestations, and Management. *Ann Intern Med.* 15 agosto 1989;111(4):305.
30. Savage DD, Devereux RB, Garrison RJ, Castelli WP, Anderson SJ, Levy D, et al. Mitral valve prolapse in the general population. 2. Clinical features: The Framingham Study. *Am Heart J.* settembre 1983;106(3):577–81.
31. Weis AJ, Salcedo EE, Stewart WJ, Lever HM, Klein AL, Thomas JD. Anatomic explanation of mobile systolic clicks: Implications for the clinical and echocardiographic diagnosis of mitral valve prolapse. *Am Heart J.* febbraio 1995;129(2):314–20.
32. O'Rourke R. Mitral valve regurgitation. *Curr Probl Cardiol.* maggio 1984;9(2):1–52.
33. Bashore TM, Grines CL, Utlak D, Boudoulas H, Wooley CF. Postural exercise abnormalities in symptomatic patients with mitral valve prolapse. *J Am Coll Cardiol.* marzo 1988;11(3):499–507.
34. Boudoulas H, Reynolds JC, Mazzaferri E, Wooley CF. Metabolic studies in mitral valve prolapse syndrome. A neuroendocrine--cardiovascular process. *Circulation.* giugno 1980;61(6):1200–5.
35. Boudoulas H, Reynolds JC, Mazzaferri E, Wooley CF. Mitral valve prolapse syndrome: The effect of adrenergic stimulation. *J Am Coll Cardiol.* ottobre 1983;2(4):638–44.

36. Theofilogiannakos EK, Boudoulas KD, Gawronski BE, Langae TY, Dardas PS, Ninios V, et al. Floppy mitral valve/mitral valve prolapse syndrome: Beta-adrenergic receptor polymorphism may contribute to the pathogenesis of symptoms. *J Cardiol.* maggio 2015;65(5):434–8.
37. Perazzolo Marra M, Basso C, De Lazzari M, Rizzo S, Cipriani A, Giorgi B, et al. Morphofunctional Abnormalities of Mitral Annulus and Arrhythmic Mitral Valve Prolapse. *Circ Cardiovasc Imaging* [Internet]. agosto 2016 [citato 25 marzo 2022];9(8). Disponibile su: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCIMAGING.116.005030>
38. Faletta FF, Leo LA, Paiocchi VL, Schlossbauer SA, Pavon AG, Ho SY, et al. Morphology of Mitral Annular Disjunction in Mitral Valve Prolapse. *J Am Soc Echocardiogr.* febbraio 2022;35(2):176–86.
39. Faletta FF, Leo LA, Paiocchi VL, Caretta A, Viani GM, Schlossbauer SA, et al. Anatomy of mitral annulus insights from non-invasive imaging techniques. *Eur Heart J - Cardiovasc Imaging.* 1 agosto 2019;20(8):843–57.
40. Leo LA, Paiocchi VL, Schlossbauer SA, Gherbesi E, Faletta FF. Anatomy of Mitral Valve Complex as Revealed by Non-Invasive Imaging: Pathological, Surgical and Interventional Implications. *J Cardiovasc Dev Dis.* 4 novembre 2020;7(4):49.
41. 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.* maggio 1981;101(5):667–70.
42. Hutchins GM, Moore GW, Skoog DK. The Association of Floppy Mitral Valve with Disjunction of the Mitral Annulus Fibrosus. *N Engl J Med.* 27 febbraio 1986;314(9):535–40.
43. Basso C, Iliceto S, Thiene G, Perazzolo Marra M. Mitral Valve Prolapse, Ventricular Arrhythmias, and Sudden Death. *Circulation.* 10 settembre 2019;140(11):952–64.
44. Eriksson MJ, Bitkover CY, Omran AS, David TE, Ivanov J, Ali MJ, et al. Mitral Annular Disjunction in Advanced Myxomatous Mitral Valve Disease: Echocardiographic Detection and Surgical Correction. *J Am Soc Echocardiogr.* ottobre 2005;18(10):1014–22.
45. Carmo P, Andrade MJ, Aguiar C, Rodrigues R, Gouveia R, Silva JA. Mitral annular disjunction in myxomatous mitral valve disease: a relevant abnormality recognizable by transthoracic echocardiography. *Cardiovasc Ultrasound.* dicembre 2010;8(1):53.
46. Lee APW, Jin CN, Fan Y, Wong RHL, Underwood MJ, Wan S. Functional Implication of Mitral Annular Disjunction in Mitral Valve Prolapse. *JACC*

Cardiovasc Imaging. dicembre 2017;10(12):1424–33.

47. Miller MA, Dukkipati SR, Turagam M, Liao SL, Adams DH, Reddy VY. Arrhythmic Mitral Valve Prolapse. *J Am Coll Cardiol.* dicembre 2018;72(23):2904–14.

48. Mantegazza V, Tamborini G, Muratori M, Gripari P, Fusini L, Italiano G, et al. Mitral Annular Disjunction in a Large Cohort of Patients With Mitral Valve Prolapse and Significant Regurgitation. *JACC Cardiovasc Imaging.* novembre 2019;12(11):2278–80.

49. Enriquez-Sarano M. Mitral Annular Disjunction. *JACC Cardiovasc Imaging.* dicembre 2017;10(12):1434–6.

50. Disjunction of the Mitral Annulus in Floppy Mitral Valve. *N Engl J Med.* 21 gennaio 1988;318(3):188–9.

51. Dejgaard LA, Skjølsvik ET, Lie ØH, Ribe M, Stokke MK, Hegbom F, et al. The Mitral Annulus Disjunction Arrhythmic Syndrome. *J Am Coll Cardiol.* ottobre 2018;72(14):1600–9.

52. Gilbert BW, Schatz RA, VonRamm OT, Behar VS, Kisslo JA. Mitral valve prolapse. Two-dimensional echocardiographic and angiographic correlation. *Circulation.* novembre 1976;54(5):716–23.

53. Haikal M, Alpert MA, Whiting RB, Kelly D. Increased Left Ventricular Mass in Idiopathic Mitral Valve Prolapse. *Chest.* settembre 1982;82(3):329–33.

54. Maron BJ, Sherrid MV, Haas TS, Lindberg J, Kitner C, Lesser JR. Novel Hypertrophic Cardiomyopathy Phenotype: Segmental Hypertrophy Isolated to the Posterobasal Left Ventricular Free Wall. *Am J Cardiol.* settembre 2010;106(5):750–2.

55. Zia MI, Valenti V, Cherston C, Criscito M, Uretsky S, Wolff S. Relation of Mitral Valve Prolapse to Basal Left Ventricular Hypertrophy as Determined by Cardiac Magnetic Resonance Imaging. *Am J Cardiol.* maggio 2012;109(9):1321–5.

56. 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.* 18 agosto 2015;132(7):556–66.

57. Bonow RO, Carabello BA, Chatterjee K, de Leon AC, Faxon DP, Freed MD, et al. ACC/AHA 2006 Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 1998 Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease): *Developed in Collaboration With the Society of*

Cardiovascular Anesthesiologists : Endorsed by the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions and the Society of Thoracic Surgeons. *Circulation* [Internet]. agosto 2006 [citato 26 marzo 2022];114(5). Disponibile su: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.176857>

58. 2006 WRITING COMMITTEE MEMBERS, Bonow RO, Carabello BA, Chatterjee K, de Leon AC, Faxon DP, et al. 2008 Focused Update Incorporated Into the ACC/AHA 2006 Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 1998 Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease): Endorsed by the Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *Circulation* [Internet]. 7 ottobre 2008 [citato 26 marzo 2022];118(15). Disponibile su: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.190748>

59. Savage DD, Garrison RJ, Devereux RB, Castelli WP, Anderson SJ, Levy D, et al. Mitral valve prolapse in the general population. I. Epidemiologic features: The Framingham Study. *Am Heart J*. settembre 1983;106(3):571–6.

60. Warth DC, King ME, Cohen JM, Tesoriero VL, Marcus E, Weyman AE. Prevalence of mitral valve prolapse in normal children. *J Am Coll Cardiol*. maggio 1985;5(5):1173–7.

61. Levine RA, Stathogiannis E, Newell JB, Harrigan P, Weyman AE. Reconsideration of echocardiographic standards for mitral valve prolapse: Lack of association between leaflet displacement isolated to the apical four chamber view and independent echocardiographic evidence of abnormality. *J Am Coll Cardiol*. maggio 1988;11(5):1010–9.

62. Carpentier A. Cardiac valve surgery--the «French correction». *J Thorac Cardiovasc Surg*. settembre 1983;86(3):323–37.

63. Foster GP, Isselbacher EM, Rose GA, Torchiana DF, Akins CW, Picard MH. Accurate Localization of Mitral Regurgitant Defects Using Multiplane Transesophageal Echocardiography. *Ann Thorac Surg*. aprile 1998;65(4):1025–31.

64. Biaggi P, Jedrkiewicz S, Gruner C, Meineri M, Karski J, Vegas A, et al. Quantification of Mitral Valve Anatomy by Three-Dimensional Transesophageal Echocardiography in Mitral Valve Prolapse Predicts Surgical Anatomy and the Complexity of Mitral Valve Repair. *J Am Soc Echocardiogr*. luglio 2012;25(7):758–65.

65. Han Y, Peters DC, Salton CJ, Bzymek D, Nezafat R, Goddu B, et al. Cardiovascular Magnetic Resonance Characterization of Mitral Valve Prolapse. *JACC Cardiovasc Imaging*. maggio 2008;1(3):294–303.

66. Gornick CC, Tobler HG, Pritzker MC, Tuna IC, Almquist A, Benditt DG.

Electrophysiologic effects of papillary muscle traction in the intact heart. *Circulation*. maggio 1986;73(5):1013–21.

67. Nishimura RA, McGoon MD, Shub C, Miller FA, Ilstrup DM, Tajik AJ. Echocardiographically Documented Mitral-Valve Prolapse: Long-Term Follow-up of 237 Patients. *N Engl J Med*. 21 novembre 1985;313(21):1305–9.
68. Campuzano O, Sanchez-Molero O, Fernandez A, Mademont-Soler I, Coll M, Perez-Serra A, et al. Sudden Arrhythmic Death During Exercise: A Post-Mortem Genetic Analysis. *Sports Med*. ottobre 2017;47(10):2101–15.
69. Anders S, Said S, Schulz F, Püschel K. Mitral valve prolapse syndrome as cause of sudden death in young adults. *Forensic Sci Int*. settembre 2007;171(2–3):127–30.
70. 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. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. maggio 2016;9(5):e004005.
71. Basso C, Calabrese F, Corrado D, Thiene G. Postmortem diagnosis in sudden cardiac death victims: macroscopic, microscopic and molecular findings. *Cardiovasc Res*. 1 maggio 2001;50(2):290–300.
72. Düren DR, Becker AE, Dunning AJ. Long-term follow-up of idiopathic mitral valve prolapse in 300 patients: A prospective study. *J Am Coll Cardiol*. gennaio 1988;11(1):42–7.
73. Boudoulas H, Schaal SF, Stang JM, Fontana ME, Kolibash AJ, Wooley CF. Mitral valve prolapse: cardiac arrest with long-term survival. *Int J Cardiol*. gennaio 1990;26(1):37–44.
74. Narayanan K, Uy-Evanado A, Teodorescu C, Reinier K, Nichols GA, Gunson K, et al. Mitral valve prolapse and sudden cardiac arrest in the community. *Heart Rhythm*. febbraio 2016;13(2):498–503.
75. Finocchiaro G, Papadakis M, Robertus JL, Dhutia H, Steriotis AK, Tome M, et al. Etiology of Sudden Death in Sports. *J Am Coll Cardiol*. maggio 2016;67(18):2108–15.
76. Drory Y, Turetz Y, Hiss Y, Lev B, Fisman EZ, Pines A, et al. Sudden unexpected death in persons <40 years of age. *Am J Cardiol*. novembre 1991;68(13):1388–92.
77. Anderson RE, Hill RB, Broudy DW, Key CR, Pathak D. A population-based autopsy study of sudden, unexpected deaths from natural causes among persons 5 to 39 years old during a 12-year period. *Hum Pathol*. dicembre 1994;25(12):1332–40.

78. Maron BJ, Shirani J, Poliac LC, Mathenge R, Roberts WC, Mueller FO. Sudden death in young competitive athletes. Clinical, demographic, and pathological profiles. *JAMA*. 17 luglio 1996;276(3):199–204.
79. Wisten A, Forsberg H, Krantz P, Messner T. Sudden cardiac death in 15-35-year olds in Sweden during 1992-99. *J Intern Med*. dicembre 2002;252(6):529–36.
80. Morentin B, Suárez-Mier MP, Aguilera B. Sudden unexplained death among persons 1–35 years old. *Forensic Sci Int*. agosto 2003;135(3):213–7.
81. on behalf of the Association for European Cardiovascular Pathology, Basso C, Aguilera B, Banner J, Cohle S, d'Amati G, et al. Guidelines for autopsy investigation of sudden cardiac death: 2017 update from the Association for European Cardiovascular Pathology. *Virchows Arch*. dicembre 2017;471(6):691–705.
82. Freed LA, Benjamin EJ, Levy D, Larson MG, Evans JC, Fuller DL, et al. Mitral valve prolapse in the general population. *J Am Coll Cardiol*. ottobre 2002;40(7):1298–304.
83. 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*. 10 settembre 2002;106(11):1355–61.
84. Kligfield P, Levy D, Devereux RB, Savage DD. Arrhythmias and sudden death in mitral valve prolapse. *Am Heart J*. maggio 1987;113(5):1298–307.
85. Grigioni F, Enriquez-Sarano M, Ling LH, Bailey KR, Seward JB, Tajik AJ, et al. Sudden death in mitral regurgitation due to flail leaflet. *J Am Coll Cardiol*. dicembre 1999;34(7):2078–85.
86. Hourdain J, Clavel MA, Deharo JC, Asirvatham S, Avierinos JF, Habib G, et al. Common Phenotype in Patients With Mitral Valve Prolapse Who Experienced Sudden Cardiac Death. *Circulation*. 4 settembre 2018;138(10):1067–9.
87. 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*. agosto 2020;76(6):637–49.
88. Lichstein E. Site of origin of ventricular premature beats in patients with mitral valve prolapse. *Am Heart J*. ottobre 1980;100(4):450–7.
89. 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*. luglio 2013;62(3):222–30.

90. Perazzolo Marra M, Basso C. Mechanical dispersion and arrhythmic mitral valve prolapse: substrate and trigger in electrical instability. *Heart*. luglio 2019;105(14):1053–4.
91. Śnieżek-Maciejewska M, Dubiel JP, Piwowarska W, Mroczek-Czernecka D, Mazurek S, Jaśkiewicz J, et al. Ventricular arrhythmias and the autonomic tone in patients with mitral valve prolapse. *Clin Cardiol*. ottobre 1992;15(10):720–4.
92. Turker Y, Ozaydin M, Acar G, Ozgul M, Hoscan Y, Varol E, et al. Predictors of ventricular arrhythmias in patients with mitral valve prolapse. *Int J Cardiovasc Imaging*. febbraio 2010;26(2):139–45.
93. Tavi P, Han C, Weckström M. Mechanisms of Stretch-Induced Changes in $[Ca^{2+}]_i$ in Rat Atrial Myocytes: Role of Increased Troponin C Affinity and Stretch-Activated Ion Channels. *Circ Res*. 30 novembre 1998;83(11):1165–77.
94. Franz MR, Cima R, Wang D, Profitt D, Kurz R. Electrophysiological effects of myocardial stretch and mechanical determinants of stretch-activated arrhythmias. *Circulation*. settembre 1992;86(3):968–78.
95. Myles RC, Wang L, Kang C, Bers DM, Ripplinger CM. Local β -Adrenergic Stimulation Overcomes Source-Sink Mismatch to Generate Focal Arrhythmia. *Circ Res*. 25 maggio 2012;110(11):1454–64.
96. Coutsoumbas GV, Di Pasquale G. Mitral valve prolapse with ventricular arrhythmias: does it carries a worse prognosis? *Eur Heart J Suppl*. 9 ottobre 2021;23(Supplement_E):E77–82.
97. Muthukumar L, Jahangir A, Jan MF, Perez Moreno AC, Khandheria BK, Tajik AJ. Association Between Malignant Mitral Valve Prolapse and Sudden Cardiac Death: A Review. *JAMA Cardiol*. 1 settembre 2020;5(9):1053.
98. Bhutto ZR, Barron JT, Liebson PR, Uretz EF, Parrillo JE. Electrocardiographic abnormalities in mitral valve prolapse. *Am J Cardiol*. luglio 1992;70(2):265–6.
99. Franz M. Mechano-electrical feedback. *Cardiovasc Res*. 14 gennaio 2000;45(2):263–6.
100. Lab MJ. Mechanoelectric feedback (transduction) in heart: concepts and implications. *Cardiovasc Res*. luglio 1996;32(1):3–14.
101. Chivulescu M, Aabel EW, Gjertsen E, Hopp E, Scheirlynck E, Cosyns B, et al. Electrical markers and arrhythmic risk associated with myocardial fibrosis in mitral valve prolapse. *EP Eur*. 28 febbraio 2022;euac017.
102. Zuppiroli A, Mori F, Favilli S, Barchielli A, Corti G, Monterecci A, et al. Arrhythmias in mitral valve prolapse: Relation to anterior mitral leaflet thickening,

clinical variables, and color Doppler echocardiographic parameters. *Am Heart J.* novembre 1994;128(5):919–27.

103. Avierinos JF. Sex Differences in Morphology and Outcomes of Mitral Valve Prolapse. *Ann Intern Med.* 2 dicembre 2008;149(11):787.

104. Pelliccia A, Sharma S, Gati S, Bäck M, Börjesson M, Caselli S, et al. 2020 ESC Guidelines on sports cardiology and exercise in patients with cardiovascular disease. *Eur Heart J.* 1 gennaio 2021;42(1):17–96.

105. Yontar OC, Karaagac K, Tenekecioglu E, Tutuncu A, Demir M, Melek M. Assessment of ventricular repolarization inhomogeneity in patients with mitral valve prolapse: value of T wave peak to end interval. *Int J Clin Exp Med.* 2014;7(8):2173–8.

106. Kuo CS, Munakata K, Reddy CP, Surawicz B. Characteristics and possible mechanism of ventricular arrhythmia dependent on the dispersion of action potential durations. *Circulation.* giugno 1983;67(6):1356–67.

107. Laurita KR, Girouard SD, Akar FG, Rosenbaum DS. Modulated Dispersion Explains Changes in Arrhythmia Vulnerability During Premature Stimulation of the Heart. *Circulation.* 15 dicembre 1998;98(24):2774–80.

108. Sicouri S, Antzelevitch C. A subpopulation of cells with unique electrophysiological properties in the deep subepicardium of the canine ventricle. The M cell. *Circ Res.* giugno 1991;68(6):1729–41.

109. Noble D, Cohen I. The interpretation of the T wave of the electrocardiogram. *Cardiovasc Res.* 1 gennaio 1978;12(1):13–27.

110. Janse MJ, Sosunov EA, Coronel R, Opthof T, Anyukhovskiy EP, de Bakker JMT, et al. Repolarization Gradients in the Canine Left Ventricle Before and After Induction of Short-Term Cardiac Memory. *Circulation.* 20 settembre 2005;112(12):1711–8.

111. Di Diego JM, Sun ZQ, Antzelevitch C. I_{to} and action potential notch are smaller in left vs. right canine ventricular epicardium. *Am J Physiol-Heart Circ Physiol.* 1 agosto 1996;271(2):H548–61.

112. Smetana P, Schmidt A, Zabel M, Hnatkova K, Franz M, Huber K, et al. Assessment of repolarization heterogeneity for prediction of mortality in cardiovascular disease: peak to the end of the T wave interval and nondipolar repolarization components. *J Electrocardiol.* maggio 2011;44(3):301–8.

113. Demirel M, Karadeniz C, Ozdemir R, Çoban Ş, Katipoğlu N, Yozgat Y, et al. Prolonged T_{p-e} Interval and T_{p-e}/QT Ratio in Children with Mitral Valve Prolapse. *Pediatr Cardiol.* agosto 2016;37(6):1169–74.

114. Friedman A, Miles J, Liebelt J, Christia P, Engstrom K, Thachil R, et al. QT Dispersion and Drug-Induced Torsade de Pointes. *Cureus* [Internet]. 25 gennaio 2021 [citato 10 maggio 2022]; Disponibile su: <https://www.cureus.com/articles/41839-qt-dispersion-and-drug-induced-torsade-de-pointes>
115. Taggart P. Transmural repolarisation in the left ventricle in humans during normoxia and ischaemia. *Cardiovasc Res.* giugno 2001;50(3):454–62.
116. Opthof T, Coronel R, Janse MJ. Is there a significant transmural gradient in repolarization time in the intact heart?: Repolarization Gradients in the Intact Heart. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* febbraio 2009;2(1):89–96.
117. Antzelevitch C, Sicouri S, Litovsky SH, Lukas A, Krishnan SC, Di Diego JM, et al. Heterogeneity within the ventricular wall. Electrophysiology and pharmacology of epicardial, endocardial, and M cells. *Circ Res.* dicembre 1991;69(6):1427–49.
118. Topilski I, Rogowski O, Rosso R, Justo D, Copperman Y, Glikson M, et al. The Morphology of the QT Interval Predicts Torsade de Pointes During Acquired Bradyarrhythmias. *J Am Coll Cardiol.* gennaio 2007;49(3):320–8.
119. Shimizu M, Ino H, Okeie K, Yamaguchi M, Nagata M, Hayashi K, et al. T-peak to T-end interval may be a better predictor of high-risk patients with hypertrophic cardiomyopathy associated with a cardiac troponin i mutation than qt dispersion. *Clin Cardiol.* luglio 2002;25(7):335–9.
120. Haarmark C, Hansen PR, Vedel-Larsen E, Haahr Pedersen S, Graff C, Andersen MP, et al. The prognostic value of the Tpeak-Tend interval in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction. *J Electrocardiol.* novembre 2009;42(6):555–60.
121. Gupta P, Patel C, Patel H, Narayanaswamy S, Malhotra B, Green JT, et al. Tp-e/QT ratio as an index of arrhythmogenesis. *J Electrocardiol.* novembre 2008;41(6):567–74.
122. Rushmer RF, Crystal DK, Wagner C. The Functional Anatomy of Ventricular Contraction. *Circ Res.* marzo 1953;1(2):162–70.
123. Ermakov S, Gulhar R, Lim L, Bibby D, Fang Q, Nah G, et al. Left ventricular mechanical dispersion predicts arrhythmic risk in mitral valve prolapse. *Heart.* luglio 2019;105(14):1063–9.
124. Isaaz K, Thompson A, Ethevenot G, Cloez JL, Brembilla B, Pernot C. Doppler echocardiographic measurement of low velocity motion of the left ventricular posterior wall. *Am J Cardiol.* luglio 1989;64(1):66–75.
125. Kadappu KK, Thomas L. Tissue Doppler Imaging in Echocardiography:

Value and Limitations. *Heart Lung Circ.* marzo 2015;24(3):224–33.

126. Ho CY, Solomon SD. A Clinician's Guide to Tissue Doppler Imaging. *Circulation* [Internet]. 14 marzo 2006 [citato 11 maggio 2022];113(10). Disponibile su: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.579268>

127. Abraham TP, Dimaano VL, Liang HY. Role of Tissue Doppler and Strain Echocardiography in Current Clinical Practice. *Circulation.* 27 novembre 2007;116(22):2597–609.

128. Bax JJ, Bleeker GB, Marwick TH, Molhoek SG, Boersma E, Steendijk P, et al. Left ventricular dyssynchrony predicts response and prognosis after cardiac resynchronization therapy. *J Am Coll Cardiol.* novembre 2004;44(9):1834–40.

129. Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, Marino PN, Oh JK, Smiseth OA, et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography. *Eur J Echocardiogr.* 4 agosto 2008;10(2):165–93.

130. Alam M, Wardell J, Andersson E, Samad BA, Nordlander R. Effects of First Myocardial Infarction on Left Ventricular Systolic and Diastolic Function with the Use of Mitral Annular Velocity Determined by Pulsed Wave Doppler Tissue Imaging. *J Am Soc Echocardiogr.* maggio 2000;13(5):343–52.

131. Pasquet A, Armstrong G, Beachler L, Lauer MS, Marwick TH. Use of Segmental Tissue Doppler Velocity to Quantitate Exercise Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* novembre 1999;12(11):901–12.

132. Agmon Y, Oh JK, McCarthy JT, Khandheria BK, Bailey KR, Seward JB. Effect of volume reduction on mitral annular diastolic velocities in hemodialysis patients. *Am J Cardiol.* marzo 2000;85(5):665–8.

133. Oh JK, Park SJ, Nagueh SF. Established and Novel Clinical Applications of Diastolic Function Assessment by Echocardiography. *Circ Cardiovasc Imaging.* luglio 2011;4(4):444–55.

134. Thomas L, Levett K, Boyd A, Leung DYC, Schiller NB, Ross DL. Changes in Regional Left Atrial Function with Aging: Evaluation by Doppler Tissue Imaging. *Eur Heart J - Cardiovasc Imaging.* 1 giugno 2003;4(2):92–100.

135. Muthukumar L, Rahman F, Jan MF, Shaikh A, Calvin L, Dhala A, et al. The Pickelhaube Sign. *JACC Cardiovasc Imaging.* settembre 2017;10(9):1078–80.

136. Goffinet C, Chenot F, Robert A, Pouleur AC, de Waroux JB I. P, Vancraeynest D, et al. Assessment of subendocardial vs. subepicardial left ventricular rotation and twist using two-dimensional speckle tracking echocardiography: comparison with tagged cardiac magnetic resonance. *Eur Heart J.* 4 febbraio 2009;30(5):608–17.

137. Amundsen BH, Helle-Valle T, Edvardsen T, Torp H, Crosby J, Lyseggen E, et al. Noninvasive Myocardial Strain Measurement by Speckle Tracking Echocardiography. *J Am Coll Cardiol*. febbraio 2006;47(4):789–93.
138. Mondillo S, Galderisi M, Mele D, Cameli M, Lomoriello VS, Zacà V, et al. Speckle-Tracking Echocardiography: A New Technique for Assessing Myocardial Function. *J Ultrasound Med*. gennaio 2011;30(1):71–83.
139. Matteo Cameli, Sergio Mondillo, Maurizio Galderisi, Giulia Elena Mandoli, Piercarlo Ballo, Stefano Nistri, et al. L'ecocardiografia speckle tracking: roadmap per la misurazione e l'utilizzo clinico. *G Ital Cardiol* [Internet]. 1 aprile 2017 [citato 13 maggio 2022];(2017Aprile). Disponibile su: <https://doi.org/10.1714/2683.27469>
140. Hui L, Pemberton J, Hickey E, Li XK, Lysyansky P, Ashraf M, et al. The Contribution of Left Ventricular Muscle Bands to Left Ventricular Rotation: Assessment by a 2-Dimensional Speckle Tracking Method. *J Am Soc Echocardiogr*. maggio 2007;20(5):486–91.
141. Heimdal A, Støylen A, Torp H, Skjærpe T. Real-Time Strain Rate Imaging of the Left Ventricle by Ultrasound. *J Am Soc Echocardiogr*. novembre 1998;11(11):1013–9.
142. Stanton T, Marwick TH. Assessment of Subendocardial Structure and Function. *JACC Cardiovasc Imaging*. agosto 2010;3(8):867–75.
143. Saito K, Okura H, Watanabe N, Hayashida A, Obase K, Imai K, et al. Comprehensive Evaluation of Left Ventricular Strain Using Speckle Tracking Echocardiography in Normal Adults: Comparison of Three-Dimensional and Two-Dimensional Approaches. *J Am Soc Echocardiogr*. settembre 2009;22(9):1025–30.
144. Maciver DH. The relative impact of circumferential and longitudinal shortening on left ventricular ejection fraction and stroke volume. *Exp Clin Cardiol*. 2012;17(1):5–11.
145. Luo X, Cao T, Li Z, Duan Y. A preliminary study on the evaluation of relationship between left ventricular torsion and cardiac cycle phase by two-dimensional ultrasound speckle tracking imaging. *Int J Cardiovasc Imaging*. agosto 2009;25(6):559–68.
146. Esch BT, Warburton DER. Left ventricular torsion and recoil: implications for exercise performance and cardiovascular disease. *J Appl Physiol*. febbraio 2009;106(2):362–9.
147. Mor-Avi V, Lang RM, Badano LP, Belohlavek M, Cardim NM, Derumeaux G, et al. Current and Evolving Echocardiographic Techniques for the Quantitative Evaluation of Cardiac Mechanics: ASE/EAE Consensus Statement on Methodology and Indications Endorsed by the Japanese Society of

Echocardiography. *Eur J Echocardiogr.* 1 marzo 2011;12(3):167–205.

148. Marwick TH, Leano RL, Brown J, Sun JP, Hoffmann R, Lysyansky P, et al. Myocardial Strain Measurement With 2-Dimensional Speckle-Tracking Echocardiography. *JACC Cardiovasc Imaging.* gennaio 2009;2(1):80–4.

149. Bertini M, Mollema SA, Delgado V, Antoni ML, Ng ACT, Holman ER, et al. Impact of Time to Reperfusion After Acute Myocardial Infarction on Myocardial Damage Assessed by Left Ventricular Longitudinal Strain. *Am J Cardiol.* agosto 2009;104(4):480–5.

150. Shi J, Pan C, Kong D, Cheng L, Shu X. Left Ventricular Longitudinal and Circumferential Layer-Specific Myocardial Strains and Their Determinants in Healthy Subjects. *Echocardiography.* aprile 2016;33(4):510–8.

151. van Wijngaarden SE, Abou R, Hiemstra YL, Ajmone Marsan N, Bax JJ, Delgado V. Regional Left Ventricular Myocardial Mechanics in Degenerative Myxomatous Mitral Valve Disease. *JACC Cardiovasc Imaging.* settembre 2018;11(9):1362–4.

152. Nutter DO, Wickliffe C, Gilbert CA, Moody C, King SB. The pathophysiology of idiopathic mitral valve prolapse. *Circulation.* agosto 1975;52(2):297–305.

153. Chan J, Edwards NFA, Khandheria BK, Shiino K, Sabapathy S, Anderson B, et al. A new approach to assess myocardial work by non-invasive left ventricular pressure–strain relations in hypertension and dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J - Cardiovasc Imaging.* 1 gennaio 2019;20(1):31–9.

154. Manganaro R, Marchetta S, Dulgheru R, Ilardi F, Sugimoto T, Robinet S, et al. Echocardiographic reference ranges for normal non-invasive myocardial work indices: results from the EACVI NORRE study. *Eur Heart J - Cardiovasc Imaging.* 1 maggio 2019;20(5):582–90.

155. Brainin P, Biering-Sørensen SR, Møgelvang R, Søgaard P, Jensen JS, Biering-Sørensen T. Postsystolic Shortening by Speckle Tracking Echocardiography Is an Independent Predictor of Cardiovascular Events and Mortality in the General Population. *J Am Heart Assoc.* 20 marzo 2018;7(6):e008367.

156. Zerhouni EA, Parish DM, Rogers WJ, Yang A, Shapiro EP. Human heart: tagging with MR imaging--a method for noninvasive assessment of myocardial motion. *Radiology.* ottobre 1988;169(1):59–63.

157. Hor KN, Gottliebson WM, Carson C, Wash E, Cnota J, Fleck R, et al. Comparison of Magnetic Resonance Feature Tracking for Strain Calculation With Harmonic Phase Imaging Analysis. *JACC Cardiovasc Imaging.* febbraio 2010;3(2):144–51.

158. Kerwin WS, Prince JL. Cardiac material markers from tagged MR images. *Med Image Anal.* dicembre 1998;2(4):339–53.
159. Ibrahim ESH. Myocardial tagging by Cardiovascular Magnetic Resonance: evolution of techniques–pulse sequences, analysis algorithms, and applications. *J Cardiovasc Magn Reson.* dicembre 2011;13(1):36.
160. Young AA, Axel L, Dougherty L, Bogen DK, Parenteau CS. Validation of tagging with MR imaging to estimate material deformation. *Radiology.* luglio 1993;188(1):101–8.
161. Edvardsen T, Gerber BL, Garot J, Bluemke DA, Lima JAC, Smiseth OA. Quantitative Assessment of Intrinsic Regional Myocardial Deformation by Doppler Strain Rate Echocardiography in Humans: Validation Against Three-Dimensional Tagged Magnetic Resonance Imaging. *Circulation.* 2 luglio 2002;106(1):50–6.
162. Harrild DM, Han Y, Geva T, Zhou J, Marcus E, Powell AJ. Comparison of cardiac MRI tissue tracking and myocardial tagging for assessment of regional ventricular strain. *Int J Cardiovasc Imaging.* dicembre 2012;28(8):2009–18.
163. Kraitchman DL, Young AA, Cheng-Ning Chang, Axel L. Semi-automatic tracking of myocardial motion in MR tagged images. *IEEE Trans Med Imaging.* settembre 1995;14(3):422–33.
164. Osman NF, Kerwin WS, McVeigh ER, Prince JL. Cardiac motion tracking using CINE harmonic phase (HARP) magnetic resonance imaging. *Magn Reson Med.* dicembre 1999;42(6):1048–60.
165. Schuster A, Hor KN, Kowallick JT, Beerbaum P, Kutty S. Cardiovascular Magnetic Resonance Myocardial Feature Tracking: Concepts and Clinical Applications. *Circ Cardiovasc Imaging.* aprile 2016;9(4):e004077.
166. Hor KN, Baumann R, Pedrizzetti G, Tonti G, Gottliebson WM, Taylor M, et al. Magnetic Resonance Derived Myocardial Strain Assessment Using Feature Tracking. *J Vis Exp.* 12 febbraio 2011;(48):2356.
167. Schuster A, Paul M, Bettencourt N, Morton G, Chiribiri A, Ishida M, et al. Cardiovascular magnetic resonance myocardial feature tracking for quantitative viability assessment in ischemic cardiomyopathy. *Int J Cardiol.* giugno 2013;166(2):413–20.
168. Pedrizzetti G, Claus P, Kilner PJ, Nagel E. Principles of cardiovascular magnetic resonance feature tracking and echocardiographic speckle tracking for informed clinical use. *J Cardiovasc Magn Reson.* dicembre 2016;18(1):51.
169. Almutairi HM, Boubertakh R, Miquel ME, Petersen SE. Myocardial deformation assessment using cardiovascular magnetic resonance-feature tracking technique. *Br J Radiol.* dicembre 2017;90(1080):20170072.

170. Bohs LN, Geiman BJ, Anderson ME, Gebhart SC, Trahey GE. Speckle tracking for multi-dimensional flow estimation. *Ultrasonics*. marzo 2000;38(1–8):369–75.
171. Ledesma-Carbayo MJ, Mahía-Casado P, Santos A, Pérez-David E, García-Fernández MA, Desco M. Cardiac motion analysis from ultrasound sequences using nonrigid registration: Validation against Doppler tissue velocity. *Ultrasound Med Biol*. aprile 2006;32(4):483–90.
172. Helle-Valle TM, Yu WC, Fernandes VRS, Rosen BD, Lima JAC. Usefulness of Radial Strain Mapping by Multidetector Computer Tomography to Quantify Regional Myocardial Function in Patients With Healed Myocardial Infarction. *Am J Cardiol*. agosto 2010;106(4):483–91.
173. Kowallick JT, Kutty S, Edelmann F, Chiribiri A, Villa A, Steinmetz M, et al. Quantification of left atrial strain and strain rate using Cardiovascular Magnetic Resonance myocardial feature tracking: a feasibility study. *J Cardiovasc Magn Reson*. dicembre 2014;16(1):60.
174. Kutty S, Rangamani S, Venkataraman J, Li L, Schuster A, Fletcher SE, et al. Reduced global longitudinal and radial strain with normal left ventricular ejection fraction late after effective repair of aortic coarctation: a CMR feature tracking study. *Int J Cardiovasc Imaging*. gennaio 2013;29(1):141–50.
175. Morton G, Schuster A, Jogiya R, Kutty S, Beerbaum P, Nagel E. Inter-study reproducibility of cardiovascular magnetic resonance myocardial feature tracking. *J Cardiovasc Magn Reson*. dicembre 2012;14(1):43.
176. Schuster A, Kutty S, Padiyath A, Parish V, Gribben P, Danford DA, et al. Cardiovascular magnetic resonance myocardial feature tracking detects quantitative wall motion during dobutamine stress. *J Cardiovasc Magn Reson*. dicembre 2011;13(1):58.
177. Voigt JU, Pedrizzetti G, Lysyansky P, Marwick TH, Houle H, Baumann R, et al. Definitions for a common standard for 2D speckle tracking echocardiography: consensus document of the EACVI/ASE/Industry Task Force to standardize deformation imaging. *Eur Heart J - Cardiovasc Imaging*. 1 gennaio 2015;16(1):1–11.
178. Donekal S, Ambale-Venkatesh B, Berkowitz S, Wu CO, Choi EY, Fernandes V, et al. Inter-study reproducibility of cardiovascular magnetic resonance tagging. *J Cardiovasc Magn Reson*. dicembre 2013;15(1):37.
179. Schneeweis C, Qiu J, Schnackenburg B, Berger A, Kelle S, Fleck E, et al. Value of additional strain analysis with feature tracking in dobutamine stress cardiovascular magnetic resonance for detecting coronary artery disease. *J Cardiovasc Magn Reson*. dicembre 2014;16(1):72.

180. Buss SJ, Breuninger K, Lehrke S, Voss A, Galuschky C, Lossnitzer D, et al. Assessment of myocardial deformation with cardiac magnetic resonance strain imaging improves risk stratification in patients with dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J – Cardiovasc Imaging*. marzo 2015;16(3):307–15.
181. Heermann P, Hedderich DM, Paul M, Schülke C, Kroeger JR, Baeßler B, et al. Biventricular myocardial strain analysis in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy (ARVC) using cardiovascular magnetic resonance feature tracking. *J Cardiovasc Magn Reson*. dicembre 2014;16(1):75.
182. Ohyama Y, Ambale-Venkatesh B, Chamera E, Shehata ML, Corona-Villalobos CP, Zimmerman SL, et al. Comparison of strain measurement from multimodality tissue tracking with strain-encoding MRI and harmonic phase MRI in pulmonary hypertension. *Int J Cardiol*. marzo 2015;182:342–8.
183. Taylor RJ, Umar F, Moody WE, Meyyappan C, Stegemann B, Townend JN, et al. Feature-tracking cardiovascular magnetic resonance as a novel technique for the assessment of mechanical dyssynchrony. *Int J Cardiol*. luglio 2014;175(1):120–5.
184. Onishi T, Saha SK, Ludwig DR, Onishi T, Marek JJ, Cavalcante JL, et al. Feature tracking measurement of dyssynchrony from cardiovascular magnetic resonance cine acquisitions: comparison with echocardiographic speckle tracking. *J Cardiovasc Magn Reson*. dicembre 2013;15(1):95.
185. Guglielmo M, Fusini L, Muscogiuri G, Baessato F, Loffreno A, Cavaliere A, et al. T1 mapping and cardiac magnetic resonance feature tracking in mitral valve prolapse. *Eur Radiol*. febbraio 2021;31(2):1100–9.
186. Peng J, Zhao X, Zhao L, Fan Z, Wang Z, Chen H, et al. Normal Values of Myocardial Deformation Assessed by Cardiovascular Magnetic Resonance Feature Tracking in a Healthy Chinese Population: A Multicenter Study. *Front Physiol*. 3 settembre 2018;9:1181.
187. Rizzon P, Biasco G, Brindicci G, Mauro F. Familial syndrome of midsystolic click and late systolic murmur. *Heart*. 1 marzo 1973;35(3):245–59.
188. Mathey DG, Decoodt PR, Allen HN, Swan HJ. The determinants of onset of mitral valve prolapse in the systolic click-late systolic murmur syndrome. *Circulation*. maggio 1976;53(5):872–8.
189. 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*. maggio 2014;11(5):856–63.
190. Chen X, Li L, Cheng H, Song Y, Ji K, Chen L, et al. Early Left Ventricular Involvement Detected by Cardiovascular Magnetic Resonance Feature Tracking in

Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy: The Effects of Left Ventricular Late Gadolinium Enhancement and Right Ventricular Dysfunction. *J Am Heart Assoc.* 3 settembre 2019;8(17):e012989.

191. Bistoquet A, Oshinski J, Skrinjar O. Myocardial deformation recovery from cine MRI using a nearly incompressible biventricular model. *Med Image Anal.* febbraio 2008;12(1):69–85.

192. Gatti M, Palmisano A, Faletti R, Benedetti G, Bergamasco L, Bioletto F, et al. Two-dimensional and three-dimensional cardiac magnetic resonance feature-tracking myocardial strain analysis in acute myocarditis patients with preserved ejection fraction. *Int J Cardiovasc Imaging.* giugno 2019;35(6):1101–9.

193. Pasternac A, Tubau JF, Puddu PE, Król RB, Champlain JD. Increased plasma catecholamine levels in patients with symptomatic mitral valve prolapse. *Am J Med.* dicembre 1982;73(6):783–90.

194. Fauchier JP, Babuty D, Fauchier L, Charniot JC, Rouesnel P, Poret P, et al. [Mitral valve prolapse, arrhythmias and sudden death]. *Arch Mal Coeur Vaiss.* dicembre 2000;93(12):1541–7.

195. Castro Hevia J, Antzelevitch C, Tornés Bázquez F, Dorantes Sánchez M, Dorticós Balea F, Zayas Molina R, et al. Tpeak-Tend and Tpeak-Tend Dispersion as Risk Factors for Ventricular Tachycardia/Ventricular Fibrillation in Patients With the Brugada Syndrome. *J Am Coll Cardiol.* maggio 2006;47(9):1828–34.

196. Zhao X, Xie Z, Chu Y, Yang L, Xu W, Yang X, et al. Association Between Tp-e/QT Ratio and Prognosis in Patients Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention for ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *Clin Cardiol.* settembre 2012;35(9):559–64.

197. Erikssen G, Liestøl K, Gullestad L, Haugaa KH, Bendz B, Amlie JP. The Terminal Part of the QT Interval (T peak to T end): A Predictor of Mortality after Acute Myocardial Infarction: Terminal Part of the QT Interval. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* aprile 2012;17(2):85–94.