



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

Scuola di Medicina e Chirurgia

Corso di Laurea Magistrale in Medicina e Chirurgia

Dipartimento di Scienze Cardiologiche, Toraciche e Vascolari

Direttore: Ch.mo Prof. Federico Rea

TESI DI LAUREA

**CONFRONTO TRA CARDIOMIOPATIA DILATATIVA  
DA MIOCARDIO NON COMPATTO E  
CARDIOMIOPATIA DILATATIVA CON  
IPERTRABECOLATURA SECONDARIA A  
OVERLOAD**

Relatore: Prof. Domenico Corrado

Laureanda: Emilia Ottaviano

ANNO ACCADEMICO 2023-2024



*A nonno Millo,*



INDICE:

ABSTRACT	4
INTRODUZIONE	8
1. MIOCARDIO NON COMPATTO (LVNC)	8
1.1.Generalità	8
1.2.Epidemiologia	10
1.3.Ipotesi patogenetiche	10
1.3.1. Origine embriogenica	11
1.3.2. Ipotesi genetica	13
1.3.3. Forma acquisita	14
1.4.Manifestazioni cliniche	15
1.5.Diagnosi	16
1.5.1. Ecocardiografia	17
1.5.2. Risonanza magnetica cardiaca	20
1.5.3. Anatomia patologica	23
1.6.Diagnosi differenziale	24
1.7.Trattamento	26
1.8.Prognosi	28
2. CARDIOMIOPATIA DILATATIVA (DCM)	31
2.1.Generalità	31
2.2.Definizione e classificazione di ‘cardiomiopatia’	31
2.3.Epidemiologia	33
2.4.Eziologia	33
2.5.Presentazione clinica	35
2.6.Diagnosi	35
2.7.Trattamento	36
2.8.Prognosi	37
3. RISONANZA MAGNETICA CARDIACA (CMR)	39
3.1.Generalità	39
3.2.Strumentazione	39

3.2.1. Hardware	39
3.2.2. Magnete	40
3.2.3. Bobine a radiofrequenza	41
3.2.4. Spettrometro	42
3.2.5. Preamplificatore e sistema computerizzato per l'amplificazione	42
3.3.Risonanza magnetica nucleare	42
3.3.1. Spin	43
3.3.2. Tempo di rilassamento	43
3.4.Artefatti e requisiti hardware	45
3.4.1. <i>Gating</i> cardiaco (sincronismo con ECG)	45
3.4.2. Controllo del respiro	45
3.5.Mezzo di contrasto e sicurezza	46
3.6.CMR: tecniche	47
3.6.1. Spin echo imaging	47
3.6.2. Steady state free precession imaging (SSFP)	47
3.6.3. Flow velocity encoding	47
3.7.Caratterizzazione tissutale	48
3.7.1. LGE, <i>Late Gadolinium Enhancement</i>	48
3.7.2. Studio di perfusione	48
3.8.Piani di studio per l'imaging cardiaco	49
3.9.Tabelle valori normali in RM	52
 SCOPO DELLO STUDIO	 55
 MATERIALI E METODI	 57
1. POPOLAZIONE DELLO STUDIO	57
2. VALUTAZIONE CLINICA	59
2.1. Dati anamnestici	59
2.2. Protocollo di Risonanza Magnetica Cardiaca	59
2.2.1. Analisi delle immagini di CRM	60
2.2.2. Analisi dettagliate delle immagini di CMR	61

3. ANALISI STATISTICHE	62
RISULTATI	63
1. ANALISI DELLA POPOLAZIONE	63
1.1.Dati clinici	63
1.2.Valutazione morfo-funzionale standard in RM	65
1.3.Analisi anatomica in RM dei diversi segmenti del modello dell' AHA	66
2. STUDIO DI ASSOCIAZIONE DEI RISULTATI	69
2.1.Studio di associazione tra dati e caratteristiche cliniche e presenza/assenza di compattazione patologica	69
2.2.Studio di associazione tra caratteristiche morfo-funzionali standard in RM e presenza/assenza di compattazione patologica	71
2.3.Studio di associazione tra caratteristiche morfo-funzionali e presenza/assenza di compattazione patologica	72
2.4.ROC <i>curve analysis</i>	77
3. IMMAGINI CMR	78
DISCUSSIONE	81
CONCLUSIONE	85
BIBLIOGRAFIA	87

## ABSTRACT (Italiano)

Il miocardio non compatto (LVNC) è una malattia congenita caratterizzata dalla presenza di una parte compatta (C) e di una parte non compatta ipertrabecolata (NC) nella parete libera del ventricolo sinistro. La diagnosi in risonanza magnetica cardiaca attualmente si basa sul criterio di Petersen che prevede un rapporto NC/C  $\geq 2,3$ .

L'utilizzo di tale criterio, inizialmente introdotto per la diagnosi di una specifica cardiomiopatia, viene attualmente impiegato per definire un "tratto fenotipico" frequentemente presente nella popolazione generale sana, in associazione ad altre forme specifiche di cardiopatia e, transitoriamente, in condizioni benigne come il cuore d'atleta.

Unico fattore prognostico indipendente di morbilità e mortalità nei pazienti con LVNC definito dall'indice di Petersen si è dimostrato essere la disfunzione sistolica del ventricolo sinistro piuttosto che la severità del rapporto NC/C. Un recente studio ha dimostrato come la presenza di una "compattazione patologica", definita come la riduzione dello strato C < 5mm in almeno due segmenti della parete libera media del ventricolo sinistro, sia associata a una disfunzione di pompa ventricolare sinistra anche in assenza di dilatazione (cardiomiopatia da LVNC).

L'obiettivo del presente studio è di rifinire i criteri morfo-funzionali per la diagnosi di cardiomiopatia da LVNC con evoluzione dilatativa, che permettano la diagnosi differenziale con altre cardiomiopatie specialmente la cardiomiopatia dilatativa in cui la ipertrabecolazione (anche se Petersen positiva) appare secondaria al sovraccarico emodinamico.

Lo studio comprende una serie consecutiva di pazienti sottoposti a un esame di CMR con mezzo di contrasto e con diagnosi di dilatazione ventricolare sinistra e positività del criterio di Petersen.

Sono stati esclusi pazienti con diagnosi di altre forme specifiche di cardiomiopatia. Questi pazienti sono stati suddivisi in due sottogruppi in base alla presenza o assenza di "compattazione patologica". Sono stati misurati i parametri morfo-funzionali standard di risonanza magnetica cardiaca nonché gli spessori degli strati



compatto (C) e non compatto (NC) per tutti i segmenti seguendo il modello a 17 segmenti dell'AHA.

Sono stati arruolati 51 pazienti, 34 dei quali con compattazione patologica. Le due popolazioni non differivano in termini di età, parametri antropometrici, grado di disfunzione sistolica del ventricolo sinistro e dilatazione cavitaria. I pazienti con compattazione patologica presentavano un grado di "asimmetria" di spessore della parte compatta tra i segmenti medi del setto interventricolare (c-SIV) e i segmenti medi della parete libera (c-FW) maggiore rispetto ai pazienti senza compattazione patologica.

Un rapporto di asimmetria  $c\text{-SIV}/c\text{-FW} >1,2$  si è dimostrato il più accurato nell'identificare i pazienti con compattazione patologica e dilatazione/disfunzione sistolica da LVNC (sensibilità del 79% e specificità del 70%), permettendo una appropriata diagnosi differenziale con la cardiomiopatia dilatativa associata a ipertrabecolazione secondaria.

Inoltre, assenza o iposviluppo dei muscoli papillari risultano significativamente associati alla cardiomiopatia da LVNC con evoluzione a dilatazione (dove sono dimostrabili nel 44,1% dei casi) rispetto alla cardiomiopatia dilatativa con ipertrabecolazione secondaria (dove la prevalenza risulta 0%;  $p\text{-value} < 0,01$ ).

In conclusione, una spiccata asimmetria nello spessore dello strato compatto tra setto e parete libera e l'ipo-apalasia dei muscoli papillari sono le due caratteristiche significativamente associate alla presenza di compattazione patologica con evoluzione a dilatazione ventricolare sinistra.

Invece, la presenza di una normale simmetria di spessore setto/parete libera e la presenza di muscoli papillari ben sviluppati, caratterizzano il sottogruppo di pazienti con cardiomiopatia dilatativa dove l'ipertrabecolatura è un epifenomeno da sovraccarico emodinamico.

## ABSTRACT (English)

Left Ventricular Non-Compaction (LVNC) is a congenital disease characterized by the presence of a compact layer (C) and a non-compact hypertrabeculated layer (NC) of the left ventricular free-wall. Nowadays, the CMR diagnosis is based on Petersen criterion, with a NC/C ratio  $\geq 2,3$ .

Despite being initially diagnostic of a specific cardiomyopathy, this criterion is currently used to define a “phenotypic trait” frequently seen in the general healthy population, associated with other specific cardiomyopathies and, transiently, in benign conditions such as the athlete’s heart.

The one and only independent prognostic factor of morbidity and mortality in patients with LVNC defined with the Petersen index is the LV heart dysfunction more than a high NC/C ratio. A recent study demonstrated that the presence of a “pathological compaction”, defined as the reduction of the compact layer  $C < 5\text{mm}$  in at least two medium free-wall LV segments, is associated with a LV pump dysfunction even when the heart is not dilated (LVNC cardiomyopathy).

The goal of our study is to finish off the morpho-functional criteria for the diagnosis of LVNC cardiomyopathy with a dilation development, that might allow a better differential diagnosis with other cardiomyopathies, especially the dilated cardiomyopathy (DCM) in which the hypertrabeculation (despite being Petersen positive) appears to be secondary to the hemodynamic overload.

The study comprehends a consecutive series of patients that underwent a contrast CMR examination and with a diagnosis of left ventricular dilation and positive Petersen criterion. Patients with other specific cardiomyopathies diagnosis were excluded.

These patients were, then, divided into two subgroups according to the presence or absence of “pathological compaction”. We measured the standard morpho-functional CMR parameters and the compact (C) and non-compact (NC) layers thickness for all cardiac segments according to the 17-segments AHA model.

Fifty-one patients were enrolled, 34 of whom with pathological compaction.

The two populations didn't differ neither in terms of age and anthropometric parameters nor of grade of dysfunction and grade of dilation.

Compared to patients without pathological compaction, patients with pathological compaction showed a higher grade of "asymmetry" between the compact layer of the medium segments of the septum (c-SIV) versus those of the free wall (c-FW).

A ratio  $c\text{-SIV}/c\text{-FW} > 1,2$  showed to be more accurate in identifying patients with pathological compaction and dilation/systolic dysfunction due to LVNC (79 % sensibility and a 70% specificity). Consequently, it allows a more accurate differential diagnosis with dilated cardiomyopathy associated with secondary hypertrabeculation.

Moreover, papillary muscles absence or underdevelopment are significantly associated with LVNC cardiomyopathy with dilation development (44,1% of cases), compared to DCM with secondary hypertrabeculation (0% of cases, *p-value* < 0,01).

In conclusion, a marked asymmetry in the compact layer between the medium septum and free-wall and the absence/underdevelopment of papillary muscles are two characteristics significantly associated with the presence of pathological compaction with development of LV dilation.

Vice versa, the normal symmetry in the septum/free-wall development and the presence of well-developed papillary muscles characterise those patients with dilated cardiomyopathy in which hypertrabeculation is just a secondary epiphenomenon.

## INTRODUZIONE

### 1. MIOCARDIO NON COMPATTO (LVNC)

Il miocardio non compatto o Left Ventricular NonCompaction (LVNC) è una rara cardiomiopatia caratterizzata dalla presenza di una parete miocardica fenotipicamente alterata, in quanto formata da due strati distinti: uno strato esterno e “compatto” e uno strato interno, formato da eccessive e prominenti trabecole e profondi recessi intertrabecolari, definito appunto ‘non compatto’ o ‘spongy’. In Letteratura, la prevalenza del LVNC è estremamente variabile arrivando fino al 0.5 % della popolazione generale sottoposta a ecocardiografia[1]. I pazienti portatori di questa condizione possono essere totalmente asintomatici o presentarsi, se associata a disfunzione di pompa ventricolare sinistra, con i sintomi tipici di insufficienza cardiaca, tromboembolismo, aritmie ventricolari. La diagnosi si basa su criteri ecocardiografici o di risonanza magnetica.[1]

#### 1.1.Generalità

Dall'anatomia normale, i ventricoli, destro e sinistro, sono percorsi dalle cosiddette *trabeculae carneae*, profonde creste muscolari che percorrono la superficie endocardica dal limite inferiore delle valvole cardiache (tricuspide e mitrale rispettivamente) fino all'apice cardiaco. In un cuore normale, le *trabeculae* fungono da piccole leve meccaniche attive durante la sistole, mentre in diastole hanno il compito di espandere l'interfaccia tra endocardio e il sangue che riempie il ventricolo, incrementando la perfusione subendocardica ventricolare.[2]

Il loro numero e dimensioni sono estremamente variabili, e possono aumentare fino anche a dare un aspetto “spongy” alla superficie endocardica ventricolare. Anomalia anatomica che prende il nome di *Left Ventricular Non-Compaction* (LVNC).

Questa condizione venne descritta per la prima volta nel 1926 da Grant [3] e, poi, nel 1984 Engberding e Bender ne danno una descrizione ecocardiografica[4].

La LVNC è caratterizzata dalla presenza di prominenti trabecole nel ventricolo sinistro (LV), un sottile strato compatto e profondi recessi intertrabecolari in continuità con la cavità ventricolare ma separati dalle arterie coronarie epicardiche [5].

La non compattazione riguarda, per definizione, il ventricolo sinistro. Alcuni autori descrivono una RVNC, *Right Ventricular Non-Compaction*, in variante biventricolare o isolata. Tuttavia, poiché la trabecolazione, anche massiccia, è caratteristica del ventricolo destro, ci sentiamo di discostarci da tale diagnosi.

Ad oggi la definizione della LVNC come cardiomiopatia è piuttosto controversa. In una literature review del 2018, Vaikhanskaya e colleghi sottolineavano come la varietà di manifestazioni e della clinica di pazienti con LVNC renda complicato capire se questa sia da considerare una cardiomiopatia distinta o, più semplicemente, un'anomalia anatomica che può, eventualmente, sfociare in una cardiomiopatia [6].

Secondo le linee guida internazionali la definizione di cardiomiopatia include: “disease of the myocardium associated with mechanical and/or electrical dysfunction” (AHA) e “myocardial diseases characterized by structurally and functionally abnormal heart muscle and absence of other diseases sufficient to cause the observed myocardial abnormality” (ESC). In entrambi i casi la sola anomalia anatomica non accompagnata da una disfunzione elettro-meccanica non è sufficiente a parlare di cardiomiopatia. Ma questo è proprio ciò che accade, ad esempio, nella forma benigna e isolata di LVNC.

Inoltre, in un contesto in cui si assiste ad un aumento di reports che descrivono casi di LVNC nella popolazione generale, sorge spontanea la necessità di rivedere la definizione di questa anomalia e i suoi criteri diagnostici.

Nonostante ciò, attenendoci alle decisioni delle società scientifiche, secondo la classificazione dell'American Heart Association (AHA) la LVNC è una cardiomiopatia genetica/congenita [7], mentre la European Society of Cardiology (ESC) definisce la LVNC una cardiomiopatia non classificata [8].

## 1.2.Epidemiologia

I dati epidemiologici circa la LVNC sono piuttosto elusivi, e imprecisi e i dati di prevalenza dipendono molto dalla modalità di imaging e criteri associati usati per la diagnosi.

La prevalenza in pazienti sottoposti a ecocardiografia è stimata allo 0,014-0,26%, ma si tratta di dati sottostimati e non aggiornati col miglioramento della qualità di immagine [9–13].

Tra pazienti con scompenso cardiaco (HF) la prevalenza della LVNC è riportata al 3-4% [14].

In una systematic review e metanalisi di 59 studi in pazienti >12 anni, la prevalenza stimata di LVNC con ecocardiografia è risultata essere del 1,28%, contro un 14,79% con risonanza magnetica cardiaca (CMR). Con entrambe le tecniche, i criteri per LVNC erano più spesso positivi in atleti (3,16% in EcoCardio vs 27,92% in RMC) [15]. Questo a sottolineare la difficoltà nello stabilire con certezza la prevalenza della condizione.

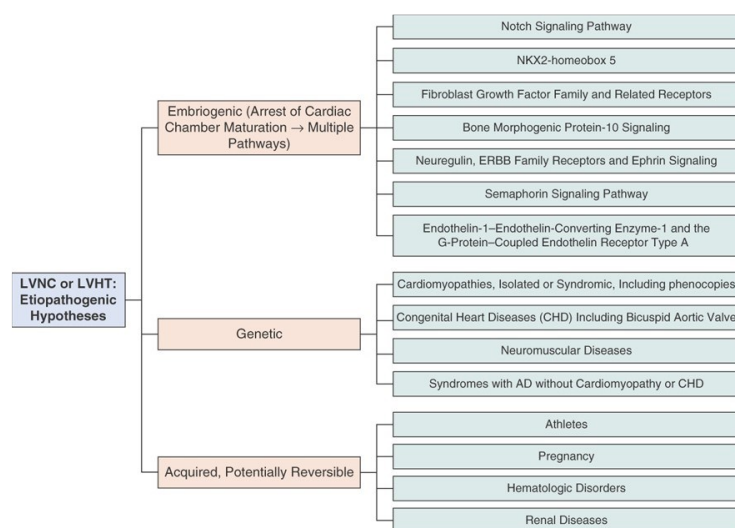
La LVNC è raramente riportata in bambini (incidenza annua 0.1 per 100.000)[16] e risulta più prevalente in pazienti di sesso maschile [9,10,17,18] e, per quanto riguarda l'etnia, risulta più prevalente nella popolazione nera [10,19,20].

In uno studio del 2008 [19], la LVNC è risultata la terza cardiomiopatia più frequente (9%) dopo la cardiomiopatia dilatativa (58%) e la cardiomiopatia ipertrofica (25%).

## 1.3.Ipotesi patogenetiche

Esistono tre diverse ipotesi patogenetiche circa lo sviluppo di un cuore con LVNC:

- Origine embriogenica
- Origine genetica
- Acquisita, potenzialmente reversibile



Source: V. Fuster, J. Narula, P. Vaishnava, M.B. Leon, D.J. Callans, J. Rumsfeld, A. Poppas: Fuster and Hurst's The Heart, 15e Copyright © McGraw Hill Education. All rights reserved.

The figure summarizes the current pathogenetic hypotheses on LVNC/left ventricular hypertrabeculation.



Citation: Chapter 45 Left Ventricular Noncompaction, Fuster V, Narula J, Vaishnava P, Leon MB, Callans DJ, Rumsfeld JS, Poppas A. Fuster and Hurst's The Heart, 15e; 2022. Available at: <https://accessmedicine.mhmedical.com/ViewLarge.aspx?figid=280345358&gbosContainerID=0&gbosid=0&groupID=0&sectionID=263607053&multimediaId=undefined> Accessed: April 04, 2024. Copyright © 2024 McGraw-Hill Education. All rights reserved.

Figura 1

### 1.3.1. Origine embriogenica

È l'ipotesi più citata tra le tre, secondo cui lo sviluppo della LVNC sarebbe dovuto ad un precoce arresto del normale processo di maturazione trabecolare durante la vita intrauterina [21], esattamente nel momento in cui il cuore va incontro alla maturazione delle camere cardiache.

Quest'ultimo è un momento fondamentale in cui avviene non solo la formazione delle trabecole miocardiche, ma anche del sistema di conduzione nonché della parte compatta del miocardio.

Il processo normale di formazione delle *trabeculae* inizia dopo la fase di *looping*, quando alcune cellule miocardiche ricoperte da cellule endoteliali si proiettano verso il lume della cavità del ventricolo sinistro, propagandosi in senso radiale e verticalmente [21]. Dopodiché le *trabeculae* vanno parzialmente incontro a compattazione. Quest'ultima fase è contemporanea all'invaginazione della componente endoteliale entro la parete miocardica a formare i vasi coronarici.

La compattazione del miocardio, in particolare, prende avvio durante la 5<sup>a</sup>-8<sup>a</sup> settimana a partire dai segmenti basali verso l'apice e dall'epicardio all'endocardio [22].

Tutto ciò è finemente guidato da numerosi pathways molecolari che includono:

- (1) Il Notch-signaling, down-regolato nella porzione compatta [23,24];
- (2) Nkx2-5, gene la cui delezione è associata a una severa ipertrabecolazione, fibrosi subendocardica e ipoplasia delle fibre di Purkinje [25];
- (3) BMP-10 signaling (*bone morphogenic protein-10*) [26];
- (4) Fibroblast growth factor [27];
- (5) ERBB family receptors e legandi, espresso anche dalle cellule endoteliali che ricoprono le trabecole [28];
- (6) E-1/ET-1 converting enzyme [29].

Nonostante i numerosi pathways elencati che potrebbero potenzialmente essere implicati nell'anatomia del cuore con LV non compatto, nessuno di questi geni sembrerebbe essere causativo. Unica eccezione, ma ancora da confermare, potrebbe essere il gene MIB1 coinvolto nel Notch-signaling [30].

Infine, da ricordare il ruolo della ECM e sua composizione molecolare nella migrazione cellulare necessaria alla morfogenesi cardiaca. ADAMTS1, metalloproteasi della matrice, risulta, infatti, necessaria al processo di trabecolazione [31].

In generale, secondo l'ipotesi dell'origine embriogenica, il grado e l'estensione di LVNC sarebbe condizionato, un po' come accade per tutte le condizioni embriogeneticamente determinate, dallo stadio dello sviluppo embrionale in cui avviene questo arresto della normale maturazione del miocardio.

Le cause dell'interruzione della compattazione rimangono ancora sconosciute.



### 1.3.2. Ipotesi genetica

Questa ipotesi nasce dall'osservazione di LVNC in numerose cardiopatie fenotipicamente diverse. Tuttavia, non è ancora stato identificato alcun gene, tra i tanti descritti, che possa essere inequivocabilmente associato allo sviluppo di LVNC.

Tale evidenza è stata di recente confermata via *exome-sequencing* che ha dimostrato l'inutilità di test genetici in adulti con LVNC isolata e senza storia familiare [32].

Unica paradigmatica eccezione è la sindrome di Barth, di seguito descritta. La sindrome di Barth è una rara sindrome genetica recessiva X-linked, caratterizzata da cardiomiopatia, neutropenia, miopatia scheletrica, ritardo di crescita prepuberale e malformazioni facciali tipiche. La malattia è causata dalla mutazione del gene G4.5 (TAZ), che codifica per una proteina che si localizza nella membrana mitocondriale e svolge un ruolo fondamentale nella struttura e funzione dell'organello [33,34].

Colpisce prevalentemente giovani maschi (sin dalla prima infanzia) e la LVNC e il basso potenziale di membrana mitocondriale sono considerati specifici della sindrome stessa.

Di seguito si riporta la *Tabella 1* contenente la serie di geni registrati nel catalogo OMIM potenzialmente coinvolti nello sviluppo di LVNC in associazione con altre cardiomiopatie, anche miste. Come già detto, però, nessuno di questi sarebbe specificamente correlato alla patologia in esame.

## Fuster and Hurst's The Heart, 15e >Left Ventricular Noncompaction

Valentin Fuster, Jagat Narula, Prashant Vaishnava, Martin B. Leon, David J. Callans, John S. Rumsfeld, Athena Poppas+  
TABLE 45–2. Genes and Loci Formally Included in the OMIM Catalogue as Associated with LVNC\*. Ordered by Phenotype OMIM Numbers

Locus	Phenotype	MIM Phenotype No.	Gene	MIM*	Disorders Allelic at the Same Locus	Inheritance
18q12.1	LVNC1	604189	DTNA	601239	With or without congenital heart defects	AD
11p15	LVNC2	609470	None	—	—	—
10q23.2	LVNC3	601493	LDB3	605906	DCM with or without LVNC, HCM, myofibrillar myopathy	AD
15q14	LVNC4	613424	ACTC1	102540	DCM, HCM, atrial septal defects	AD
14q11.2	LVNC5	613426	MYH7	160780	DCM, HCM, Liang distal myopathy, myopathy, myosin storage AD and AR, scapuloperoneal syndrome, myopathic type	AD
1q32.1	LVNC6	611494	TNNT2	191045	DCM, RCM, HCM	AD
18q11.2	LVNC7	615092	MIB1	608877	DCM	AD
1p36.32	LVNC8	615373	PRDM16	605557	DCM	AD
15q22.2	LVNC9	611878	TPM1	191010	DCM, HCM	AD
11p11.2	LVNC10	615396	MYBPC3	600958	DCM, HCM	AD

\*Last access, October 09, 2020.

Note: The LVNC phenotypes are numbered from 1 to 10; 9 disease genes are known, while 1 is still unknown (LVNC2). This latter has been mapped at 11p15 locus; No disease-causing mutation identified to date.

Abbreviations: AD, autosomal dominant; AR, autosomal recessive; DCM, dilated cardiomyopathy; HCM, hypertrophic cardiomyopathy; LVNC, left ventricular noncompaction; MIM, Mendelian Inheritance in Man;

OMIM, Online Mendelian Inheritance in Man; RCM, restrictive cardiomyopathy; XL, X-linked.

\*Indicates the gene.

Date of download: 04/04/24 from AccessMedicine, accessmedicine.mhmedical.com, Copyright © McGraw Hill. All rights reserved.

Tabella 1

### 1.3.3. Forma acquisita

Da una serie di valutazioni ecocardiografiche è emerso che potrebbe esistere una forma acquisita e reversibile di LVNC isolata in atleti [35], donne gravide [36], pazienti con disturbi ematologici [37] o malattia renale cronica [38].

Sembrirebbe, infatti, che un'accentuata trabecolatura ventricolare permetta di ottenere un analogo *stroke volume* rispetto a un ventricolo con normale/minima trabecolatura ma adoperando una forza minore [39].

Questo potrebbe spiegare perché in atleti o donne gravide si sviluppino segni di LVNC reversibili: l'accentuata trabecolatura permetterebbe un aumento dell'output cardiaco mantenendo la stessa forza di pompa cardiaca [39].

Queste osservazioni, sebbene abbiano già prodotto dati molto interessanti, necessitano di lunghi follow-up e rivalutazioni più complesse e complete dei pazienti coinvolti.

Tuttavia, permettono di considerare, tra le possibili ipotesi, anche questa forma acquisita di adattamento a situazioni parafisiologiche o francamente patologiche. [1]

#### 1.4. Manifestazioni cliniche

La presentazione clinica di un paziente con LVNC è piuttosto variabile e può includere dispnea, dolore toracico, cardiopalmo, sincope, anomalie elettrocardiografiche o ecografiche. Tuttavia, in un ampio studio di prevalenza [40] la maggior parte dei pazienti è asintomatica e il riscontro di LVNC è un reperto occasionale [11,41,42].

Per quanto riguarda la popolazione sintomatica, un paziente con LVNC può presentare insufficienza cardiaca, aritmie atriali e/o ventricolari, morte improvvisa e eventi tromboembolici, compreso l'ictus [10,11,43,44].

La frequenza dei sintomi e segni suddetti dipende molto dalla popolazione studiata, come è possibile appurare dal seguente report. In una systematic review, che include cinque studi per un totale di 241 pazienti adulti (di cui 56% con HF, 27% con sospetta LVNC sulla base di una precedente valutazione clinica, 11% identificati con screening) [45], le manifestazioni riportate sono risultate essere:

- Dispnea, 60%
- NYHA classe III o IV, 31%
- Cardiopalmo, 18%
- Dolore toracico, 15%
- Sincope o presincope, 9%
- Stroke all'AR, 3%

Si riporta, inoltre, che sempre più pazienti ricevono diagnosi di LVNC durante l'infanzia, sebbene non vi siano criteri diagnostici stabiliti per i pazienti pediatrici [46].

Riprendendo le possibili complicanze legate a LVNC e riferendoci allo studio prima detto [45], si ha che:

- Scompenso cardiaco: tra pazienti con LVNC, se associato a disfunzione ventricolare sinistra, è possibile avere sintomi e segni di scompenso alla diagnosi, e questa è frequente causa di ospedalizzazione.
- Tromboembolismo: in Letteratura, uno studio condotto su 241 pazienti [45] (la maggior parte dei quali non anticoagulati) mostrano una percentuale media di eventi tromboembolici (perlopiù ictus ma anche TIA) dell'8% in un follow-up medio di 39 mesi (i rate variano dallo 0 al 24% nei cinque studi).
- Aritmie: sempre da casistiche riportate in Letteratura l'incidenza di aritmie ventricolari (anche tachicardie ventricolari non sostenute) può arrivare fino al 33% dei pazienti arruolati, fino al 10%, invece, può arrivare l'incidenza di fibrillazione atriale.

Non ci sono dati circa la morte cardiaca improvvisa (SCD) in atleti con LVNC, né la LVNC è stata descritta in studi autoptici su atleti deceduti per SCD. Tuttavia ci si riserva di pensare che essa possa essere stata diagnosticata erroneamente per HCM o non correttamente individuata.

### 1.5.Diagnosi

Dalle prime descrizioni della LVNC, negli ultimi vent'anni, ci si è sempre riferiti ad essa come ad una *cardiomiopatia*, sebbene, ancora oggi, vi siano diversi pareri contrastanti sulla sua definizione clinico-diagnostica. Difatti, se in pazienti che presentano LVNC in associazione con altre cardiomiopatie, CHDs o altre sindromi complesse, l'iter clinico-diagnostico si interessa prettamente della malattia primaria, al contrario, in pazienti che presentano una LVNC isolata con normale funzione cardiaca e dimensioni, l'iter clinico-diagnostico presenta molteplici lacune dovute alla mancanza di un gold-standard diagnostico preciso.

Da qui, gli sforzi di diversi gruppi di ricerca per stabilire criteri diagnostici più precisi per la definizione di LVNC.

L'esame obiettivo può dare un contributo, comunque piuttosto limitato.

Il counseling genetico è necessario nel caso in cui vi sia dimostrazione di familiarità o associazione con altre cardiomiopatie; tuttavia, senza la

definizione di geni associati alla patologia rimane per ora di limitata utilità, così come pure l'elettrocardiografia, molto aspecifica [47–49].

Ad oggi ci si focalizza prevalentemente sulle tecniche di imaging.

#### 1.5.1. Ecocardiografia

L'ecocardiografia è l'esame di prima scelta in caso di sospetto di LVNC.

È un esame non invasivo, facile da eseguire, ripetibile ed economico.

I tre criteri diagnostici non standardizzati attualmente proposti per la diagnosi ecografica di LVNC sono i criteri di Chin et al., i criteri di Jenni et al. e i criteri di Stöllberger et al.

I criteri di Chin sono il risultato di uno studio condotto su 8 pazienti presentanti profonde trabecolazioni nel VS. Si considera X la distanza dal fondo del recesso trabecolare alla superficie epicardica e Y la distanza dal picco delle trabecolazioni alla superficie epicardica. I valori X e Y sono misurati in ecocardiografia nella vista parasternale ad asse lungo di fine diastole o nella vista apicale a quattro camere. Se il rapporto  $X/Y < 0,5$ , si ha positività per LVNC [50].

I criteri di Jenni sono stati ricavati a seguito di uno studio elettrocardiografico su 34 pazienti. Il gruppo ha analizzato il cuore dei pazienti in una vista parasternale ad asse corto endosistolica, che è quella che permette una migliore visualizzazione del miocardio compatto e non compatto. Dopodiché, hanno concluso considerando un rapporto  $NC/C \geq 2$  come diagnostico di LVNC. Tuttavia, nello studio, per avvalorare la diagnosi, i pazienti sono stati precedentemente selezionati secondo tre criteri morfologici: l'assenza di anomalie cardiache coesistenti, la presenza di numerose trabecole eccessivamente prominenti e di recessi intertrabecolari profondi e il riempimento degli spazi intertrabecolari col sangue che fluisce dalla cavità ventricolare, aspetto, quest'ultimo, visualizzato all'EcoDoppler [51–53].

I criteri di Stöllberger sono stati ricavati da uno studio su 33 pazienti sottoposti a ecocardiografia con vista apicale telediastolica a 4 camere, prese da diverse angolazioni. Si considerano: >3 trabecolazioni sporgenti dalla parete del LV distalmente alla papilla, stessa ecogenicità e sincronia con le contrazioni ventricolari dei muscoli dell'apice, delle trabecole e della perfusione dei recessi intertrabecolari della cavità (vista al Doppler). Successivamente è stato aggiunto a questi il criterio per cui  $NC/C_{(telediastolico)} \geq 2$  [54].

Oggi i criteri ecocardiografici più comunemente adottati sono i criteri di Jenni et al. Tuttavia, uno studio condotto da A. Joong et al., al fine di stabilire quale fosse il criterio ecocardiografico più affidabile nella diagnosi di LVNC, ha mostrato un vantaggio dei criteri di Chin (X/Y misurati a fine diastole nello short-axis parasternale) rispetto ai criteri di Jenni [46].

L'ecocardiografia presenta, però, dei limiti. Ad esempio, la visualizzazione dell'apice cardiaco, una delle porzioni più colpite dal LVNC, risulta spesso difficile. La risoluzione del miocardio e sue componenti oltre che delle trabecole non è elevata. Inoltre, anche l'interpretazione dei risultati è molto variabile.

Per questo, la validità, la riproducibilità e l'effettiva utilità diagnostica dei suddetti criteri non è ancora chiara e, sicuramente, saranno necessari ulteriori studi in merito.

I diversi criteri diagnostici ecocardiografici sono riassunti in *Tabella 2*.

<b>Autore/i</b>	<b>Criterio/i</b>
<b>Chin et al.</b>	$X/Y < 0,5$ Misure in vista parasternale ad asse lungo di fine diastole o in vista apicale a quattro camere.
<b>Jenni et al.</b>	$NC/C \geq 2$ Misure in vista parasternale ad asse corto endosistolica. Criteri morfologici: <ul style="list-style-type: none"> <li>- assenza di anomalie cardiache coesistenti</li> <li>- presenza di numerose trabecole prominenti e di recessi intertrabecolari profondi</li> <li>- riempimento degli spazi intertrabecolari col sangue che fluisce dalla cavità ventricolare (EcoDoppler)</li> </ul>
<b>Stöllberger et al.</b>	$>3$ trabecolazioni $NC/C_{(telediastolico)} \geq 2$ Misure in vista apicale telediastolica a 4 camere.

*Tabella 2*

### 1.5.2. Risonanza magnetica cardiaca

La CMR è lo step successivo all'ecocardiografia in pazienti con evidenza o sospetto di LVNC.

L'uso della risonanza migliora la qualità e la risoluzione d'immagine e aumenta la sensibilità nell'individuazione delle trabecole miocardiche, meglio visibili in diastole. La RM, inoltre, fornisce informazioni utili nella descrizione di una possibile associazione con CHD, trombi endocardiaci o altre patologie extracardiache (incidentalomi). In linea generale, quindi, la CMR risulta superiore all'ecocardiografia per la caratterizzazione dell'anatomia delle trabecole ventricolari.

Esistono diversi criteri diagnostici di risonanza magnetica cardiaca per LVNC che, tuttavia, sono ancora oggetto di studi di accuratezza diagnostica, in quanto parrebbe tendano all'*overdiagnosis* della patologia. Di questi se ne analizzano, di seguito, i tre maggiori. Da precisare, tuttavia, che nonostante siano tre i criteri maggiormente studiati in Letteratura, nella pratica clinica viene utilizzato per semplicità e maggior riproducibilità il criterio di Petersen [55].

Il criterio di Petersen è quello ad oggi più comunemente adottato nella pratica clinica. Esso deriva da uno studio caso-controllo, condotto da Petersen e colleghi, in cui si calcolava il rapporto NC/C a fine diastole mediante CMR in viste apicali ad asse lungo. I gruppi dei 177 pazienti studiati comprendevano volontari sani, atleti, pazienti con cardiomiopatia ipertrofica, pazienti con cardiomiopatia dilatativa, pazienti con stenosi aortica, pazienti con cardiomiopatia ipertensiva e 7 pazienti con LVNC diagnosticato con altri criteri. Dallo studio è emerso che, in tutti i pazienti in cui si riscontravano aree di non compattazione, queste avevano una localizzazione comune per tutti i gruppi a livello dei segmenti apicali e laterali, con un rapporto NC/C  $\geq 2,3$  in diastole. Veniva riportata una sensibilità dell'86% e una specificità del 99% per LVNC. È preferibile una visione a quattro camere in cuori che abbiano una non compattazione prevalente all'apice [55].



I criteri di Jacquier, nati da uno studio su 48 pazienti di cui 16 con LVNC, 16 con HCM e 16 controlli, considerano una massa della porzione ventricolare trabecolata (non compatta) > 20% della massa ventricolare sinistra globale come diagnostica per LVNC (sensibilità 94% e specificità 94%). Il volume trabecolare totale dalla base all'apice del cuore si ricava dall'uso di immagini cine ad asse corto. Questi criteri vennero formulati per la necessità di svincolarsi dalla misurazione degli strati compatto e non compatto e ottenere, invece, un mezzo meglio quantificabile per la diagnosi [56].

Un successivo studio retrospettivo, pubblicato nel 2013 su JACC (*Journal of the American College of Cardiology*) e condotto dal gruppo di Stacey, ha mostrato come un rapporto NC/C  $\geq 2$  a fine diastole fosse più fortemente associato a scompenso cardiaco e eventi avversi (decesso, riammissione per HF, eventi cardioembolici e aritmie ventricolari) rispetto ai criteri di Petersen o ai criteri di Jacquier modificati [57].

La modifica dei criteri di Jacquier è stata fatta considerando un cut-off del 40% e non del 20% come rapporto massa LV trabecolata su massa LV globale in quanto la massa dei muscoli papillari è stata inclusa nella massa trabecolata.

Nel 2017, Ivanov et al. pubblicano uno studio su 700 pazienti in cui si analizzava la prevalenza di LVNC calcolata tenendo conto di quattro diversi criteri CMR: Petersen, Stacey, Jacquier e Captur (analisi frattale in CMR: FD (*fractal dimension*) risulta maggiore in pazienti LVNC rispetto a individui sani e nei neri rispetto ai bianchi [58]). Le percentuali di prevalenza ottenute furono rispettivamente 39%, 23%, 25% e 3%.

Inoltre a un follow-up di 7 anni non sono state rilevate differenze statisticamente significative tra i quattro criteri per mortalità per tutte le cause, tempo alla morte cardiaca, ictus ischemico, tachicardia o fibrillazione ventricolare e ospedalizzazione per HF [59].

Un altro parametro RM aggiuntivo è il *Late Gadolinium Enhancement* (LGE), che è un indice di presenza di fibrosi miocardica di varia natura, ischemica e non. Sebbene la fibrosi miocardica non sia di per sé criterio diagnostico di LVNC, tuttavia il LGE dà informazioni utili per contestualizzare la non compattazione in ambito cardiaco, oltre ad avere un valore prognostico [60]. In una metanalisi, condotta dal gruppo guidato da Grigoratos, si analizza proprio questo ruolo del LGE nella prognosi di pazienti LVNC. In particolare, sui 574 pazienti coinvolti viene analizzato il valore predittivo positivo (VPP) del LGE nel predire l'eventualità di MACE (*Major Adverse Cardiovascular Events*) in pazienti con LVNC. Si conclude come pazienti con LVNC senza LGE abbiano una prognosi migliore di pazienti con LVNC e LGE [61].

Da sottolineare come la distribuzione del *delayed hyperenhancement* in pazienti che soddisfano i criteri per LVNC sia molto eterogenea; ciò suggerisce come debbano esserci più processi cardiomiopatici responsabili dello sviluppo di LVNC. La presenza di fibrosi macroscopica, tuttavia, non trova una spiegazione fisiopatologica nell'ambito dell'ipotesi embriogenica della patologia, tanto che alcuni autori ritengono che questa rappresenti piuttosto un marker di una sottostante altra cardiomiopatia in cui l'ipertrabecolatura sia solo una fenocopia di LVNC [62].

Di seguito si riportano in *Tabella 3* i vari criteri diagnostici di CMR.

<b>Autore/i</b>	<b>Criterio/i</b>
<b>Petersen et al.</b>	NC/C $\geq$ 2,3 (in diastole) Prevalentemente nei segmenti apicali e laterali.
<b>Jacquier et al.</b>	Massa porzione non compatta > 20% della massa sx globale Da immagini cine ad asse corto.
<b>Stacey et al.</b>	NC/C $\geq$ 2 (a fine diastole)

*Tabella 3*

### 1.5.3. Anatomia patologica

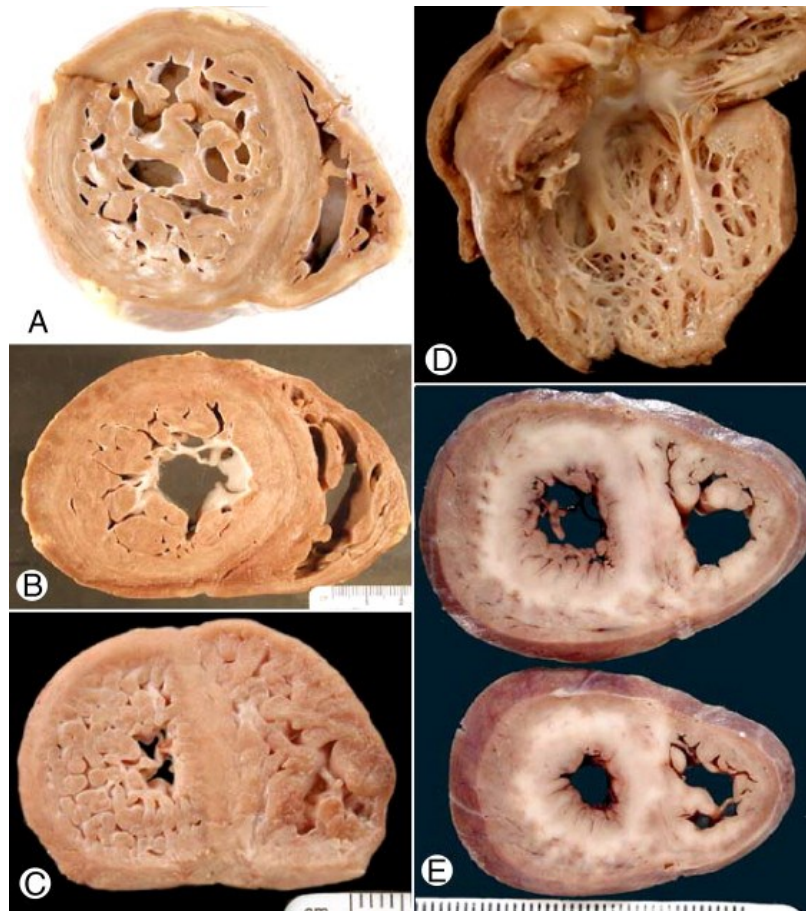


Figura 2: Aspetto macroscopico LVNC, varietà dei pattern di non compattazione. A) trabecole che 'imitano' i muscoli papillari; B) una banda muscolare che dona un aspetto spugnoso; C) trabecole ben apprezzabili; D ed E) talvolta è difficile apprezzare l'ipertrabecolazione e risulta necessaria una conferma istologica [63].

In uno studio condotto da Burke e colleghi [63] su 14 casi autoptici studiati in anatomia patologica, è stato riscontrato che la presenza di muscoli papillari scarsamente formati a livello del ventricolo sinistro è una caratteristica costante in cuori che presentano una ben distinta zona di non compattazione nel ventricolo sinistro stesso (e, spesso, anche nel ventricolo destro), ovvero cuori con possibile diagnosi di LVNC. I pattern morfologici dell'area non-compatta rinvenuti nei casi studiati, in associazione alla presenza di questi muscoli papillari ipoformati, comprendevano: trabecole anastomizzate fra loro, una superficie endocardica 'polipoide' e altre piccole anomalie grossolane superficiali.

Nello studio, gli autori sottolineano anche come, in realtà, l'uso del rapporto NC/C per fare diagnosi autoptica sia assolutamente arbitrario e che, nella casistica da loro studiata, usando due criteri (ovvero, l'assenza di muscoli papillari ben formati e uno spessore del LV composto da miocardio istologicamente 'non compatto' >50%) il rapporto NC/C era minore di 1,4. Alla luce di ciò e constatando che, sempre più spesso, anche nella pratica clinica la diagnosi di LVNC è considerata più che altro un reperto incidentale [10], Burke e colleghi concludono che tale diagnosi potrebbe venire trascurata anche in ambito autoptico.

Per quanto riguarda la microscopia, non esistono indicazioni chiare circa il ruolo della biopsia miocardica in sospetto di LVNC e, in generale, questa sarebbe piuttosto aspecifica.

Alla biopsia si possono rilevare segni di fibrosi interstiziale, ispessimento fibroso endocardico e anomalie aspecifiche dei miociti simili a quanto si vede in altre cardiomiopatie.

A proposito, un possibile ruolo molto significativo delle biopsie endomiocardiche in questo ambito sarebbe quello di escludere cause secondarie di LVNC, soprattutto in presenza di disturbi neuromuscolari (NMD) come la miopatia mitocondriale. Alcuni studi, infatti, hanno rilevato un'elevata copresenza di NMD in pazienti con LVNC, rendendo evidente la necessità di una rivalutazione neurologica approfondita [41,64].

#### 1.6. Diagnosi differenziale

Il miglioramento delle tecniche di imaging e la maggior disponibilità nell'esecuzione di tali esami hanno portato ad un aumento del numero di pazienti individuati come portatori di un'importante trabecolazione che, tuttavia, non sempre è indice di patologia.

Il problema più difficile nell'ambito della diagnosi differenziale del LVNC è distinguere l'ipertrabecolazione patologica da quella fisiologica, derivante, ad esempio, da differenze interindividuali e/o etniche, da condizioni reversibili di sovraccarico etc.

Fare diagnosi di LVNC può, infatti, rappresentare un problema soprattutto per determinate categorie come gli atleti e i giovani, ma non solo, precludendo loro la possibilità di accedere a determinate attività. Tutto ciò risulta ancora più limitante considerando che, in realtà, tali individui potrebbero essere completamente sani.

Come già più volte sottolineato, i criteri diagnostici a cui ci si affida oggi sono ambigui e controversi, oltre che molto variabili a seconda del metodo scelto. Ad esempio il rapporto NC/C, criterio più usato, può essere influenzato ampiamente dall'ipertrofia dello strato compatto o da processi patologici come l'amiloidosi [65], la miocardite [66] o il LES [67].

Non è un caso, infatti, che oggi i criteri diagnostici di LVNC siano in continua evoluzione. La bassa specificità dei criteri diagnostici per ora in uso genera possibili sovrapposizioni diagnostiche con altre condizioni sia fisiologiche che patologiche in cui il cuore può avere un fenotipo simile.

Tra le possibili diagnosi differenziali sono incluse altre cardiomiopatie come la DCM, la HCM (in particolare la forma apicale di ipertrofia), la ARVC, e la cardiomiopatia restrittiva (anche la malattia di Fabry), oppure la fibrosi endomiocardica di varia eziologia e le corde tendinee aberranti.

La morfologia da LVNC può anche essere visibile in caso di condizioni di sovraccarico cardiaco come in caso di ipertensione o in particolari gruppi di individui sani come gli atleti o le donne gravide. A riguardo, uno studio del gruppo condotto da S. Gati mostra come fino all'8% di donne in gravidanza presenti un aumento transiente e reversibile nel giro di due anni di trabecolazione ventricolare sinistra che soddisfa i criteri per LVNC [36].

Questo fenotipo transitorio, in ultima istanza, dovrebbe essere distinto alla diagnosi dalla forma permanente di LVNC.

Per la definizione di LVNC isolata, alla positività ai criteri diagnostici all'imaging si deve associare anche l'assenza di altre anomalie cardiache o extracardiache congenite. Dunque, tale diagnosi sarebbe parzialmente anche una diagnosi di esclusione.

Alcune condizioni congenite associate a LVNC sono:

- Sinusoidi intramiocardici o fistole delle arterie coronarie, visti in pazienti con atresia polmonare, tetralogia di Fallot o coartazione aortica;
- Disordini congeniti cardiaci come l'anomalia di Ebstein, la valvola aortica bicuspidale, difetti IA o IV etc
- Disordini neuromuscolari come la sindrome di Barth, distrofie muscolari e neuropatie.

### 1.7. Trattamento

Dato che la maggioranza di pazienti è asintomatica e la diagnosi è spesso un riscontro occasionale, non vi sono indicazioni a trattamenti specifici ma ad un follow up individualizzato. Diverso è se la presenza di LVNC è associata a disfunzione ventricolare sinistra. In questo caso il trattamento suggerito è sovrapponibile alla terapia raccomandata dalle linee guida per i pazienti con insufficienza ventricolare sinistra.

Si raccomanda una valutazione clinica annuale con ECG e ecografia transtoracica in pazienti adulti con LVNC.

Essendo i soggetti con LVNC a rischio aumentato di aritmie atriali e ventricolari, è opportuno svolgere annualmente monitoraggi prolungati, come l'Holter 24h. Tuttavia la validità di questo monitoraggio non è ancora stata ben stabilita. Esistono risultati di studi da cui emerge una certa variabilità di risultati ed efficacia del monitoraggio nell'individuare aritmie in soggetti asintomatici.

Ad esempio, da uno studio che arruolava 45 pazienti con LVNC di età media di 37 anni, è emerso che il 20% di questi presentava una tachicardia ventricolare non sostenuta [44]. Di contro, un altro studio di 72 pazienti con LVNC (età media 21 anni) rilevava che solo il 2% di questi avesse una tachicardia ventricolare non sostenuta [68].

Per quanto riguarda l'esercizio fisico, alla luce delle scarse evidenze cliniche disponibili, ciò che viene raccomandato dall'AHA/ACC, *American Heart Association/American College of Cardiology* (2015) e EAPC, *European Association of Preventive Cardiology* è che [69,70]:

- Pazienti con LVNC ma senza alcuna anomalia di funzione elettromeccanica cardiaca possono svolgere esercizio anche competitivo anche se ci si riserva di limitare la pratica di sport in cui un eventuale episodio sincopale possa risultare letale;
- Pazienti con LVNC e alterazioni della funzione cardiaca, invece, non dovrebbero svolgere sport competitivi ad eccezione di sport di classe 1A bassa intensità (bowling, yoga, golf etc).

Un punto chiave della terapia in pazienti LVNC è la gestione dell'anticoagulazione, argomento molto dibattuto in quanto non vi è un consenso generale circa l'effettivo rischio di eventi tromboembolici in questi pazienti, nonché sui fattori di rischio stessi [71,72].

In generale, è possibile affermare che il rischio tromboembolico associato a LVNC è significativo e dovuto ai numerosi recessi intratrabeolari che favoriscono la formazione di trombi. Il rischio di tromboembolia si attesta intorno al 21-38%, con un tasso stimato di eventi di ictus intorno all'1-2% [17,73].

In ogni caso, in base alla condizione patologica individuata, la scelta terapeutica deve seguire le linee guida della terapia per la condizione suddetta anche in assenza di LVNC. Per cui se il rischio tromboembolico in paziente con LVNC è dovuto allo sviluppo di una concomitante FA su LVNC, l'anticoagulazione è imprescindibile qualora siano soddisfatti i criteri per cui il rischio tromboembolico è maggiore del rischio di sanguinamento. Da alcuni studi emerge che i DOAC, anticoagulanti orali diretti, hanno un'efficacia simile al Warfarin nella prevenzione dello sviluppo di trombi ventricolari sinistri [74-76].

Un altro capitolo della terapia in pazienti LVNC riguarda le aritmie, sia in prevenzione primaria che secondaria anche nel contesto della morte cardiaca improvvisa.

Considerando che, nonostante l'esiguità dei dati, i pazienti con LVNC risultano avere un rischio maggiore di sviluppo di aritmie atriali e/o ventricolari e di morte improvvisa (SCD) [77,78], la prevenzione farmacologica o via procedure

di ablazione può essere necessaria. In particolare, l'ablazione potrebbe dover essere condotta non solo a livello endocardico, come da procedura standard, ma anche a livello epicardico, poiché anche a questo livello sono state riscontrate aree focali di origine delle aritmie nel miocardio fibrotico (LGE) sia compatto che non compatto [73,79,80].

L'uso del defibrillatore cardiaco impiantabile (ICD) dovrebbe essere tenuto in considerazione in pazienti con LVNC che hanno anamnesi positiva per sincope, LVEF ridotta, aritmie ventricolari sintomatiche o refrattarie all'ablazione o storia di arresto cardiaco [42,77,81,82].

Uno studio condotto da Bertini et al. ha analizzato l'effetto della CRT, *Cardiac Resynchronization Therapy*, su 52 pazienti, di cui 20 con LVNC associato a cardiomiopatia dilatativa (DCM) e i restanti 32 con la sola DCM. Al follow-up a 6 mesi, si è visto che il gruppo di pazienti con LVNC in DCM avevano avuto una risposta maggiore al CRT, anche in termini di rimodellamento del ventricolo sinistro, rispetto ai pazienti con sola DCM. Altra osservazione è stata che maggiore erano le aree di non compattazione, migliore era la risposta alla CRT [82].

Un altro studio più recente, che ha analizzato la clinica di 45 pazienti (di cui 15 con LVNC e 30 con DCM) prima e dopo 6 mesi dalla CRT, ha mostrato nel gruppo con LVNC un incremento della LVEF del 12% nonché una riduzione significativa della non compattazione e del rapporto NC/C [83].

Infine, in pazienti LVNC con scompenso cardiaco (HF), si raccomanda l'aderenza alle linee guida per la terapia dello scompenso. Il trapianto cardiaco può essere preso in considerazione [11,84].

## 1.8. Prognosi

Stabilire la prognosi di pazienti con una condizione ancora non ben definita come la LVNC è difficile, soprattutto considerando che esistono diversi criteri diagnostici ma nessun gold-standard. Per cui, nella trattazione di questo capitolo, ci riferiamo a studi che hanno arruolato pazienti tramite criteri variabili e che, perciò, danno una panoramica della condizione e impatto della stessa sulla sopravvivenza che è piuttosto ampia.



Di sicuro possiamo affermare che la LVNC isolata è associata a un maggior rischio di mortalità e morbilità sia in bambini che adulti. I fattori prognostici negativi includono una malattia severa alla diagnosi (es. alto NYHA), la presenza di LGE alla RM [61] e una ridotta LVEF.

Da una systematic review che arruolava 241 adulti con LVNC seguiti per un periodo di follow-up medio di 39 mesi, emerge che in questi pazienti si ha un rate annuo di decessi per cause cardiovascolari del 4%, nel 6,2% dei quali per morte cardiovascolare, trapianto cardiaco e shock da ICD appropriato; 8,6% per qualsiasi evento cardiovascolare (morte, ictus, shock da ICD, trapianto cardiaco). Il rate di mortalità complessivo nei 39 mesi di follow-up è stato del 14%, di cui quasi metà per SCD e il 5% per scompenso cardiaco [45].

Un altro studio cardine è il MESA (*Multi Ethnic Study of Atherosclerosis*) che ha arruolato 2742 pazienti con LVNC, definita secondo i criteri di Petersen, poi seguiti per 9,5 anni. Lo studio teneva conto dei parametri ESVi (volume telesistolico indicizzato), EDVi (volume telediastolico indicizzato) e FE durante il follow-up in base all'estensione della trabecolazione. Al termine dello studio non sono emersi cambiamenti clinicamente rilevanti dei parametri suddetti [40]. Un altro studio condotto dal gruppo della Mayo, invece, ha dato evidenza di una minore sopravvivenza in pazienti con LVNC rispetto alla popolazione generale statunitense in un periodo di 6,3 anni.

In particolare, sono stati arruolati 339 pazienti con LVNC definito secondo i criteri di Jenni, Chin (ecocardiografia) e Petersen (CMR). Emerge che pazienti con anche LVEF<50% e area di non compattazione estesa dall'apice ai segmenti medi e basali del ventricolo sinistro hanno una mortalità più elevata rispetto alla popolazione generale degli Stati Uniti ( $P<0,001$ ). Differenza che non si riscontra in caso di pazienti con ipertrabecolazione apicale localizzata e/o LVEF conservata [85].

Tra gli altri parametri che sono risultati correlati a una prognosi negativa vi sono: dimensioni dell'atrio sinistro, aritmie ventricolari sostenute, FA o BBSx. Tuttavia non esistono parametri generalmente accettati che ci permettono di fare prognosi a lungo termine in pazienti con LVNC.



## 2. CARDIOMIOPATIA DILATATIVA (DCM)

### 2.1. Generalità

Secondo la definizione dell'AHA (2006), le cardiomiopatie dilatative sono “characterized by ventricular chamber enlargement and systolic dysfunction with normal left ventricular (LV) wall thickness”[7], mentre sono definite dall'ESC (2008) come una malattia cronica cardiaca caratterizzata da “presence of dilatation and systolic impairment of the left or both ventricles unexplained by abnormal loading conditions or coronary artery disease sufficient to cause the observed myocardial dilation and dysfunction”[8].

Riassumendo, la DCM è una condizione patologica del muscolo cardiaco definita secondo parametri strutturali, la dilatazione delle camere ventricolari, e funzionali, la disfunzione sistolica.

In più del 50% dei casi la DCM risulta da difetti genetici [86], per cui si distinguono due forme: la FDCM, *Familial Dilated Cardiomyopathy*, forma ereditaria, geneticamente determinata e irreversibile, e la DCM acquisita, potenzialmente reversibile.

Questa distinzione non è fine a sé stessa, bensì utile nella pratica clinica, in quanto l'approccio terapeutico alle due è spesso differente.

La DCM è solitamente l'*end-stage* di un danno al muscolo cardiaco eziologicamente molto vario, i cui eterogenei meccanismi patogenetici sono oggi oggetto di studio, approfondimento e scoperta continui. Il fenotipo finale della malattia è generalmente molto simile indipendentemente dalla *noxa* patogena. Si possono avere, poi, diversi fenotipi borderline e/o '*early DCM*'.

### 2.2. Definizione e classificazione di 'cardiomiopatia'

Per cardiomiopatia si intende una patologia del miocardio in cui si ha un'anomalia sia strutturale che funzionale del muscolo cardiaco in assenza di coronaropatia, ipertensione, valvulopatia o cardiopatia congenita che spieghi l'anomalia miocardica stessa. Questa definizione, perciò, comprende un

innumerevole spettro di condizioni fenotipicamente e nosologicamente differenti. Possono essere condizioni genetiche (molto spesso) o acquisite.

Sebbene si parli spesso di cardiomiopatia anche in riferimento a quei fenotipi strutturo-funzionali a nota causa cardiovascolare, oggi le maggiori società scientifiche tendono a escludere queste cardiomiopatie secondarie.

Nel tempo la definizione di cardiomiopatia data dalle diverse società scientifiche è andata mutando, adattandosi alle nuove scoperte e avanzamenti clinici.

Nel 2006, dal consensus dell'AHA, viene proposta una nuova definizione e classificazione delle cardiomiopatie. Nel documento si legge: "Cardiomyopathies are a heterogeneous group of diseases of the myocardium associated with mechanical and/or electrical dysfunction that usually (but not invariably) exhibit inappropriate ventricular hypertrophy or dilation and are due to a variety of causes that frequently are genetic. Cardiomyopathies either are confined to the heart or are a part of generalized systemic disorders, often leading to cardiovascular death or progressive heart failure-related disability." [7]

La classificazione, invece, prevede due gruppi:

- Cardiomiopatie primitive, con coinvolgimento prettamente cardiaco; queste sono a loro volta suddivise in: 1) genetiche (HCM, cardiomiopatia aritmogena, LVNC, miopatie mitocondriali, difetti di conduzione, malattie dei canali ionici, etc.), 2) miste (DCM, RCM) e 3) acquisite (miocardite, takotsubo, peripartum CM, tachicardia-indotta, in bambini nati da madri diabetiche insulino-dipendenti).
- Cardiomiopatie secondarie, associate a coinvolgimento di altri organi.

Nel 2008, il gruppo della ESC propone una propria definizione di cardiomiopatia come: "A myocardial disorder in which the heart muscle is structurally and functionally abnormal in the absence of coronary artery disease, hypertension, valvular disease and congenital heart disease sufficient to explain the observed myocardial abnormality" [8] e tale classificazione risulta essere un utile tool operativo nella pratica clinica.

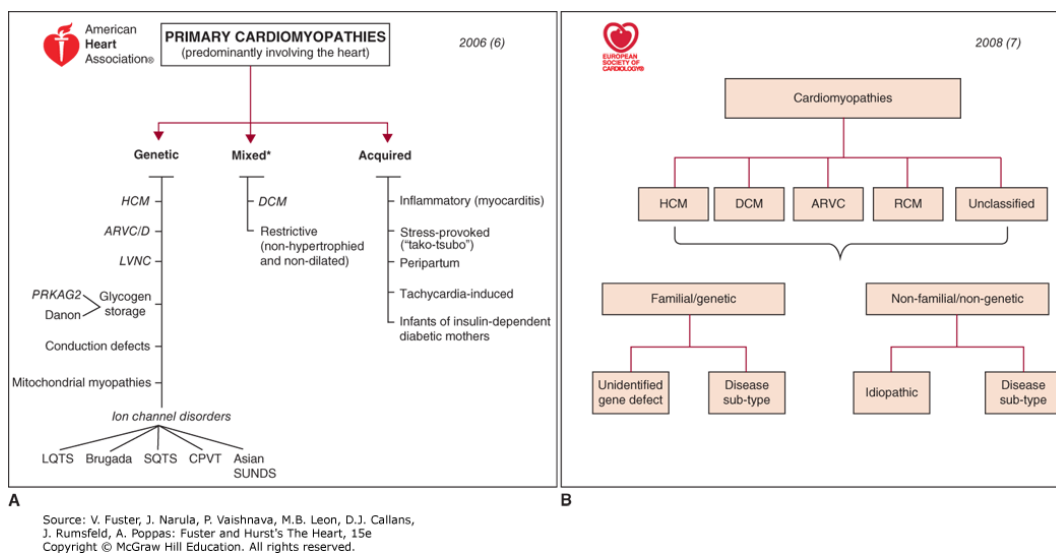


Figura 3

Entrambe le definizioni, in ultima istanza pongono il focus sulla distinzione tra forme familiari/genetiche e forme non familiari/non genetiche escludendo, al contempo, tutte quelle patologie cardiache secondarie a malattia coronarica, valvulopatie e condizioni cardiache congenite.

La ESC ha sviluppato e recentemente pubblicato delle nuove linee guida per la classificazione delle cardiomiopatie [87]. Tra questi “10 comandamenti”, la novità per noi più importante è proprio l’esclusione del LVNC da tale classificazione, che, quindi, non viene più considerato una cardiomiopatia.

### 2.3. Epidemiologia

L’incidenza di DCM è stimata a 5-8 casi/100.000, con una prevalenza di 36/100.000 (ca 1:2500, i dati si riferiscono all’intero gruppo di DCMs) [88].

### 2.4. Eziologia

Nella *Tabella 4* sottostante è possibile apprezzare immediatamente l’eterogeneità delle cause di DCM. In molti casi, tuttavia, non è possibile individuare una causa precisa e la DCM viene classificata come idiopatica (IDC, *Idiopathic Dilated Cardiomyopathy*). Tuttavia quest’ultima diagnosi deve essere fatta solo dopo aver escluso con certezza eventuali forme primarie e secondarie. Si stima che la prevalenza della IDC sia di 1:250 [89].

Come visto nel paragrafo 2.1., le DCM si distinguono in genetiche o acquisite, non mutuamente esclusive. Inoltre, possono contribuire fattori e inquinanti ambientali, agenti virali, batterici o fungini, tossici (alcol, cocaina), farmaci e carenze nutrizionali.

Si pone l'accento anche sulla LVNC come possibile causa di DCM.

#### Major causes of dilated cardiomyopathy

<p><b>Cardiac causes</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Ischemic heart disease</li> <li>▪ Valve disease</li> <li>▪ Congenital heart disease</li> <li>▪ Tachycardia</li> </ul> <p><b>Infectious diseases</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Viral               <ul style="list-style-type: none"> <li>• Adenovirus</li> <li>• Coxsackie virus</li> <li>• Cytomegalovirus</li> <li>• HIV</li> <li>• Influenza virus</li> <li>• Varicella</li> <li>• Hepatitis</li> <li>• Epstein-Barr</li> <li>• Echovirus</li> <li>• Parvovirus</li> </ul> </li> <li>▪ Bacterial               <ul style="list-style-type: none"> <li>• Streptococci-rheumatic fever</li> <li>• Typhoid fever</li> <li>• Diphtheria</li> <li>• Brucellosis</li> <li>• Psitticosis</li> <li>• Mycobacteria</li> <li>• Rickettsial</li> <li>• Leptospirosis</li> <li>• Syphilis</li> <li>• Lyme disease</li> <li>• Listeria</li> </ul> </li> <li>▪ Fungal               <ul style="list-style-type: none"> <li>• Histoplasmosis</li> <li>• Cryptococcosis</li> </ul> </li> <li>▪ Parasitic               <ul style="list-style-type: none"> <li>• Toxoplasmosis</li> <li>• Trypanosomiasis (Chagas disease)</li> <li>• Shistosomiasis</li> <li>• Trichinosis</li> </ul> </li> </ul>	<p><b>Deposition diseases</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Hemochromatosis</li> <li>▪ Amyloidosis</li> </ul> <p><b>Medications</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Chemotherapeutic agents               <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anthracyclines</li> <li>• Cyclophosphamide</li> <li>• Trastuzumab</li> </ul> </li> <li>▪ Antiretroviral drugs               <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zidovudine</li> <li>• Didanosine</li> <li>• Zalcitabine</li> </ul> </li> <li>▪ Phenothiazines</li> <li>▪ Chloroquine</li> <li>▪ Hydroxychloroquine</li> <li>▪ Immune checkpoint inhibitors</li> </ul> <p><b>Toxins</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Ethanol</li> <li>▪ Cocaine</li> <li>▪ Amphetamines</li> <li>▪ Cobalt</li> <li>▪ Lead</li> <li>▪ Lithium</li> <li>▪ Mercury</li> <li>▪ Carbon monoxide</li> <li>▪ Beryllium</li> </ul> <p><b>Electrolyte and renal abnormalities</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Hypocalcemia</li> <li>▪ Hypophosphatemia</li> <li>▪ Uremia</li> </ul> <p><b>Nutritional deficiencies</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Thiamine</li> <li>▪ Selenium</li> <li>▪ Carnitine</li> <li>▪ Niacin (pellagra)</li> </ul>	<p><b>Inflammatory or autoimmune</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Sarcoidosis</li> <li>▪ Dermatomyositis</li> <li>▪ Scleroderma</li> <li>▪ Rheumatoid arthritis</li> <li>▪ Systemic lupus erythematosus</li> <li>▪ Hypersensitivity myocarditis</li> <li>▪ Giant cell arteritis</li> <li>▪ Kawasaki disease</li> </ul> <p><b>Endocrinologic disorders</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Thyroid hormone excess or deficiency</li> <li>▪ Growth hormone excess or deficiency</li> <li>▪ Diabetes mellitus</li> <li>▪ Cushing syndrome</li> <li>▪ Pheochromocytoma or other catecholamine excess</li> </ul> <p><b>Genetic with or without neuromuscular disease</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Familial (and sporadic) genetic cardiomyopathies</li> <li>▪ Duchenne muscular dystrophy</li> <li>▪ Myotonic dystrophy</li> <li>▪ Friedreich ataxia</li> <li>▪ Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy</li> </ul> <p><b>Miscellaneous</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Peripartum cardiomyopathy</li> <li>▪ Stress-induced cardiomyopathy</li> <li>▪ High-output state</li> <li>▪ Sleep apnea</li> </ul>
---	--	---

UpToDate®

Tabella 4

## 2.5. Presentazione clinica

Il quadro clinico di un paziente con DCM è quello di un paziente con scompenso cardiaco sistolico. La sintomatologia è molto varia e aspecifica: dispnea, astenia, cardiopalmo, ortopnea e dispnea parossistica notturna, segni di congestione e ritenzione idrica, associati alla presenza di anomalie cardiache strutturali come da definizione. Altre condizioni che si possono rilevare sono disturbi di conduzione, aritmie, complicanze tromboemboliche o morte cardiaca improvvisa (SDC) [90,91].

## 2.6. Diagnosi

Il gold-standard diagnostico è l'ecografia cardiaca transtoracica bidimensionale (2D-TTE) che mostra una disfunzione sistolica del ventricolo sinistro (LVSD) e dilatazione della camera cardiaca (stabilita tramite uno  $Z$ -score  $>2$  DS del EDVi del ventricolo sinistro o dei diametri dello stesso, riferiti alle tabelle di valori corretti per area di superficie corporea, altezza ed età). Inoltre lo spessore della parete del LV risulta normale, vi può essere disfunzione diastolica e aumento della pressione di riempimento del ventricolo sinistro. All'ecografia vi possono anche essere segni di dissincronia ventricolare, disfunzione del RV, dilatazione atriale e alterazioni valvolari oltre che ipertensione polmonare secondaria.

Se l'ecografia bidimensionale da sola può permettere di fare diagnosi, esistono metodi di imaging più avanzati come il 3D-TTE o il TDI, *Tissue Doppler Imaging*, o la STE, *Speckle-tracking Echocardiography* che possono fornire informazioni sempre più dettagliate oltre che a ridurre gli errori di analisi soggettiva o ridotto campo visivo della 2D-TTE.

Inoltre, si riporta l'utilità della CMR nell'individuazione dei fenotipi precoci, cioè non ancora individuabili all'ecografia, ma destinati ad evolvere col tempo. In ogni caso la risonanza magnetica ad oggi fa parte del work-up diagnostico sia come conferma diagnostica che per valutare l'eventuale presenza di fibrosi miocardica, e ottenerne informazioni sul tipo ed estensione.

La coronarografia viene effettuata di routine per escludere l'aterosclerosi coronarica che potrebbe essere la causa scatenante la dilatazione cardiaca. Se l'esame è negativo la DCM per altre cause può, comunque, coesistere in un paziente con aterosclerosi sistemica ma in sede extracoronarica.

Dato che in più del 50% dei casi la DCM è una condizione eredo-familiare, è opportuno eseguire una anamnesi completa e uno screening clinico familiare dei parenti di primo grado con ECG ed ecografia periodici al fine di individuare le fasi precoci della DCM.

L'analisi genetica non è applicabile per l'estrema eterogeneità delle mutazioni, le influenze epigenetiche, la presenza di più genotipi associati allo stesso fenotipo e la variabilità di espressione genica relativamente a diversi fattori che la influenzano.

## 2.7. Trattamento

La gestione di pazienti con DCM verte principalmente al trattamento dell'insufficienza cardiaca causata da questa e al miglioramento della funzione cardiaca. Sono disponibili diverse opzioni terapeutiche di tipo farmacologico e tramite dispositivi [92,93].

La gran parte degli studi clinici randomizzati e controllati alla base dello sviluppo delle linee guida per il trattamento dell'insufficienza cardiaca con FE ridotta (HFrEF) hanno considerato un'ampia porzione di pazienti con eziologia non ischemica che probabilmente avevano sviluppato la loro insufficienza cardiaca come conseguenza di una DCM. Per cui, è ragionevole adottare ed estendere le stesse linee guida di trattamento anche in questi pazienti, garantendo l'efficacia e sicurezza provate in tali studi.

Nei pazienti con *end-stage disease*, la terapia farmacologica o la CRT possono, però, essere insufficienti. In questi casi si rende necessario l'intervento chirurgico con due alternative, il trapianto cardiaco o il supporto circolatorio a lungo termine, che può essere sia temporaneo, in attesa del trapianto, che permanente se il paziente non è idoneo.



In pazienti con DCM secondaria a processi infettivi o miocardite, alcuni trattamenti specifici includono l'immunosoppressione e la terapia antivirale. L'immuno-adsorbimento per la rimozione di eventuali anticorpi anti-organo circolanti è ancora in fase di studio.

## 2.8. Prognosi

Il decorso clinico di un paziente con DCM è altamente imprevedibile e dipende molto dalla causa della malattia. Esistono dei fattori prognostici malattia-indipendenti come la classe funzionale NYHA, la LVEF (*Left Ventricular Ejection Fraction*) e il picco di O<sub>2</sub> consumato.

Attualmente la DCM è considerata responsabile di circa 10.000 decessi e 46.000 ospedalizzazioni ogni anno negli Stati Uniti. Inoltre, la forma idiopatica di cardiomiopatia dilatativa è la prima indicazione a trapianto cardiaco [94].



### 3. RISONANZA MAGNETICA CARDIACA (CMR)

#### 3.1. Generalità

La Risonanza Magnetica (RM) è una tecnica di imaging che, insieme all'ecografia e la tomografia computerizzata, ha rivoluzionato la diagnostica per immagini a partire dagli anni '70. L'evoluzione cui è andata incontro negli ultimi quarant'anni la rende, oggi, una tecnica di imaging molto versatile, adoperata in campi che vanno dalla pratica clinica quotidiana a fini diagnostici, alla ricerca preclinica e clinica di laboratorio.

La RM si basa sul principio fisico della Risonanza Magnetica Nucleare che analizza lo stato del nucleo atomico dell'elemento esaminato e non degli orbitali elettronici. Per questo le immagini che si ricavano dalla RM sono di natura diversa rispetto a quelle ottenute tramite altre tecniche di imaging.

In particolare, esse discriminano i vari tessuti in base alla loro composizione biochimica. Questo rende la RM una tecnica ideale per lo studio dei tessuti molli.

Infine, da un esame di risonanza si ricavano immagini su tre piani, assiale, coronale e sagittale.

#### 3.2. Strumentazione

##### 3.2.1. Hardware

L'hardware della risonanza magnetica è una combinazione di più componenti elettriche e meccaniche montate in modo da acquisire immagini RM di qualità ottimale. In Figura 1 sono illustrate le diverse componenti. All'esterno il magnete, seguito, verso l'interno, dalle bobine di gradiente, bobine di spessore e bobine di trasmissione/ricezione a radiofrequenza (RF). In generale, una bobina è un dispositivo elettrico costituito da multiple spire di filo attraversato da corrente in grado di generare un campo magnetico o rilevare un campo magnetico oscillante secondo la legge di Faraday-

Neumann dell'induzione elettromagnetica ('la variazione del campo magnetico nel tempo genera un campo elettrico').

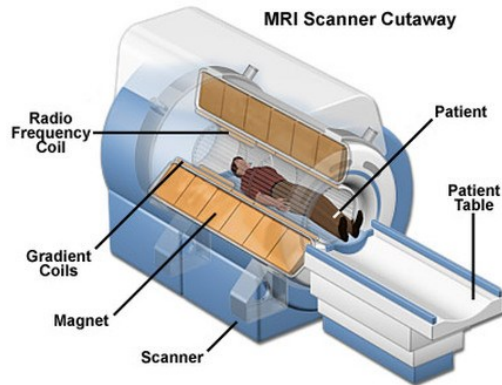


Figura 4: Struttura complessiva del macchinario per la risonanza magnetica

### 3.2.2. Magnete

Il ruolo del magnete è quello di generare un campo magnetico uniforme. L'unità di misura dell'intensità di un campo magnetico è il Tesla (T) e la misura della sua omogeneità in parti per milione (ppm). La velocità e la risoluzione di immagine sono dati dall'intensità di campo che il magnete è in grado di generare (generalmente compresa tra 1 e 7 T). In base all'intensità di campo magnetico necessaria, gli scanner da risonanza magnetica possono essere costituiti da magneti diversi, es. superconduttivi, resistivi o permanenti. Nella pratica clinica, ad esempio, si usano scanner MRI con magneti permanenti che generano un campo di 0,2 T (LF-MRI scanner, *Low-Field MRI scanner*), oppure scanner con magneti superconduttivi che generano un'intensità di campo  $\geq 1,5$  T (HF-MRI scanner, *High Field MRI scanner*). Esistono infine scanner dotati di magneti in grado di generare un campo  $\geq 7$  T, definiti UHF-MRI scanner, *Ultra-High Field MRI scanner*.

Sicuramente gli scanner HF-MRI permettono di ottenere un'immagine di migliore qualità rispetto agli scanner di base, tuttavia il loro costo aumenta esponenzialmente all'aumento dell'ampiezza di campo, rendendoli inutilizzabili perché troppo onerosi in aree urbane e rurali dei Paesi emergenti e/o in via di sviluppo, dove, pertanto, si usano ancora i LF-MRI.

Un magnete superconduttivo basa il suo funzionamento sul principio per cui i materiali ‘superconduttori’, a temperature prossime allo zero assoluto, permettono alla corrente elettrica di attraversarli incontrando una resistenza praticamente nulla e, quindi, senza alcuna perdita di energia. In tal modo, quando la corrente attraversa le spire di un superconduttore genera un campo magnetico di altissima intensità fino a quando le condizioni di temperatura sono mantenute.

### 3.2.3. Bobine a radiofrequenza

Come accennato precedentemente le bobine a radiofrequenza (RF) possono essere di due tipi: bobine RF di trasmissione e bobine RF di ricezione del segnale di risonanza.

La prima ha il compito di trasmettere il campo magnetico all’oggetto di imaging (il corpo del paziente nel caso del MRI clinico), la seconda, invece, ha il compito di rilevare il campo magnetico oscillante che emerge dall’oggetto di imaging colpito dal campo magnetico perturbante. In realtà, le due tipologie possono essere due elementi distinti oppure la stessa bobina può asservire contemporaneamente al duplice scopo. La posizione relativa delle due tipologie di bobine RF è un aspetto fondamentale della progettazione di uno scanner RM.

Non a caso oltre alle bobine RF sono presenti tre bobine di gradiente in grado di creare delle perturbazioni lineari del campo magnetico nelle tre direzioni spaziali  $x$ ,  $y$ ,  $z$ , codificando così la localizzazione spaziale dei protoni nel corpo in esame.

Come già accennato, è possibile avere una singola bobina RF ricetrasmittente. Essendo posizionata vicino all’oggetto di imaging, però, aumenta il rapporto segnale rumore (SNR) del segnale ricevuto. Alternativamente, le due bobine RF sono distinte. La bobina di trasmissione è una bobina ‘*whole body*’ installata permanentemente vicino alle bobine di gradiente, la/le bobina/e di ricezione è/sono posta/e in prossimità della parte del corpo che si deve esaminare.

Questo sistema può ridurre il SNR perché è possibile collegare ogni bobina di ricezione a un canale di ricezione separato.

#### 3.2.4. Spettrometro

Lo spettrometro è quella componente dell'hardware che funge da interfaccia fra il software nel computer della console di RM e gli amplificatori di potenza dello scanner. In particolare, il software invia allo spettrometro informazioni circa la forma d'onda del gradiente e della trasmissione RF. Lo spettrometro, a sua volta, genera i segnali di tensione corrispondenti da inviare agli amplificatori di gradiente e RF. Successivamente lo spettrometro ha anche il compito di registrare i dati di ricezione forniti dalle bobine RF di ricezione per poi inviarli al software in grado di rielaborarli in un'immagine.

#### 3.2.5. Preamplificatore e sistema computerizzato per l'amplificazione

I segnali captati dalla bobina RF di ricezione sono segnali a basso voltaggio (mV). Per essere letti e interpretati in un messaggio 'digitalizzato' è necessario che vengano amplificati. Questo è il compito del preamplificatore.

Le componenti dell'hardware sono pilotate da amplificatori ad alta potenza distinti. L'obiettivo è quello di rendere il segnale meno impreciso e disturbato possibile, correggendo anche eventuali disomogeneità di campo dovute alla composizione metallica del magnete (bobine di shim).

### 3.3. Risonanza magnetica

La Risonanza Magnetica (Nucleare) è il fenomeno fisico fondamentale su cui si basa la tecnica di imaging in esame. L'aggettivo "nucleare" si riferisce al nucleo degli atomi dell'oggetto di imaging, "magnetica" indica l'applicazione di un campo magnetico esterno che determini il comportamento atomico desiderato e "risonanza" fa riferimento all'emissione di radiazioni elettromagnetiche a seguito dell'interazione fra il campo magnetico dei nuclei e il campo magnetico esterno su questi applicato.

### 3.3.1. Spin

Alla base del funzionamento della RMN vi è il concetto di spin, introdotto nell'ambito della meccanica quantistica che insieme alla meccanica classica descrive da punti di vista diversi i principi fisici che regolano i nuclei degli atomi. Esso è una proprietà intrinseca delle particelle elementari; in particolare, lo spin è un momento angolare posseduto da quegli elementi che hanno numero atomico ( $n^\circ$  protoni) e/o numero di massa ( $n^\circ$  nucleoni) dispari, es.  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{19}\text{F}$  e  $^{31}\text{P}$ .

Lo spin può essere descritto anche tramite l'ausilio dei vettori nell'ambito della meccanica classica.

Un insieme di spin uguali fra loro è definito sistema di spin o sistema di spin nucleare. Per cui elementi diversi rappresentano sistemi di spin diversi.

Il segnale di risonanza magnetica captato è dato da un voxel, cioè un volume determinato dato dall'insieme di più nuclei. Presupponendo che i nuclei di un voxel siano simili, è possibile assimilarlo a un sistema di spin e in tal modo semplificare l'analisi di RM.

### 3.3.2. Tempo di rilassamento

L'erogazione dell'impulso a radiofrequenze sull'oggetto di imaging perturba il campo magnetico a livello molecolare-atomico, eccitando gli spin degli atomi che lo compongono. Nel momento in cui tale erogazione a RF cessa, essi tendono a tornare allo stato normale. Questo fenomeno di ritorno degli spin da uno stato eccitato al precedente stato quiescente è detto 'tempo di rilassamento'.

Esso si distingue in un 'tempo di rilassamento longitudinale' o  $T_1$  e in un 'tempo di rilassamento trasversale' o  $T_2$ . Entrambi i tempi rappresentano il segnale captato dal macchinario e interpretato dal software per dare l'immagine dell'esame. I tempi di rilassamento vengono calcolati come quantità medie misurate per un sistema di spin. Questo consente di considerarli alla stregua di proprietà uniche dei tessuti che, pertanto, li caratterizzano in RMN/MRI.

Nello specifico:

- Il T1 (tempo di rilassamento longitudinale) di un tessuto è il tempo impiegato per riportare il suo vettore di magnetizzazione longitudinale al 63% del valore originario. Poiché dipende dal contesto chimico in cui è immerso l'atomo di H, varia da sostanza a sostanza e, quindi, da tessuto a tessuto. Esempio classico è quello dell'acqua che ha un T1 molto più lungo del grasso, per cui impiega più tempo per recuperare il 63% del valore iniziale del vettore netto di magnetizzazione.

Un'immagine RM 'pesata in T1' è un'immagine in cui è stata massimizzata la visibilità delle sostanze con T1 breve, quindi permette di visualizzare bene il tessuto adiposo.

- Il T2 (tempo di rilassamento trasversale) di un tessuto è il tempo impiegato a ridurre il suo vettore di magnetizzazione trasversale al 37% del valore iniziale. In altre parole, indica la perdita del 63% del valore di magnetizzazione sul piano  $xy$ . Anch'esso dipende dalla composizione della materia e, in particolare, l'acqua ha un T2 molto lungo rispetto al tessuto adiposo, impiegando molto più tempo a defasarsi.

Un'immagine RM 'pesata in T2' è un'immagine in cui è stata massimizzata la visibilità delle sostanze con T2" lungo, quindi permette di visualizzare bene i tessuti ricchi di acqua.

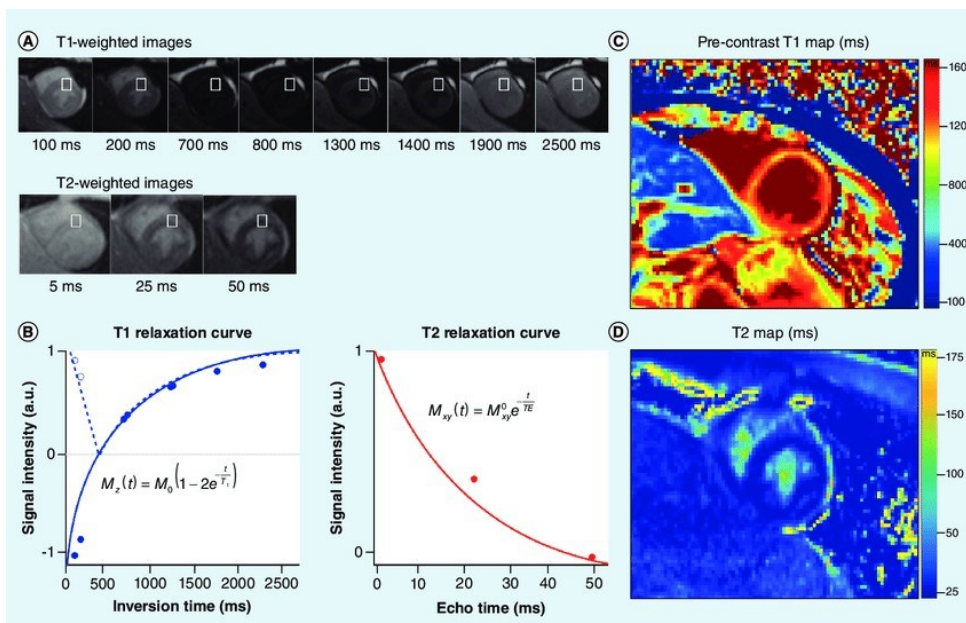


Figura 5: Grafici e immagini esplicative del significato dei tempi T1 e T2



### 3.4. Artefatti e requisiti hardware

Uno dei principali problemi che si riscontrano durante l'esecuzione di una risonanza sono i cosiddetti artefatti da movimento, generati da qualsiasi organo e/o fluido che non sia fermo nel corso dell'acquisizione dell'immagine (sia volontari che involontari, es. respirazione, battito cardiaco, peristalsi, movimento del liquor). Ad esempio, un movimento che avvenga lungo la direzione del gradiente di lettura genera un annebbiamento o *blurring* mentre un movimento lungo la direzione del gradiente di fase genera dei contorni ripetuti o *ghosting*.

#### 3.4.1. *Gating* cardiaco (sincronismo con ECG)

Il battito cardiaco è un movimento involontario dell'oggetto di imaging in caso di CMR (*Cardiac Magnetic Resonance*) che genera artefatti.

Per ridurli al minimo è necessario che ogni impulso a radiofrequenza venga emesso sempre allo stesso istante del ciclo cardiaco. Da qui la sincronizzazione dell'acquisizione in RM con l'elettrocardiogramma o *gating* cardiaco.

In particolare si fa coincidere l'onda R con l'impulso RF per l'acquisizione dell'immagine di risonanza.

Il *gating* è di due tipi, prospettico e retrospettivo.

Il primo si basa sull'acquisizione delle immagini immediatamente dopo la comparsa del QRS e termina con il completamento di circa l'80% del ciclo cardiaco. Il secondo, invece, consiste nell'acquisizione continua di dati-immagine durante il ciclo cardiaco, consentendo una registrazione simultanea dell'ECG e del timing degli impulsi RF.

#### 3.4.2. Controllo del respiro

I movimenti respiratori rappresentano un'altra fonte di disturbo durante l'acquisizione dell'immagine e, dunque, di artefatti. Inoltre, poiché il ciclo respiratorio dura diversi secondi questo determina un allungamento notevole del tempo di esame. Essendo un movimento volontario, in teoria, il paziente potrebbe collaborare durante l'esame trattenendo il respiro (tecnica di acquisizione a respiro trattenuto). Tuttavia, può risultare

impegnativo per il paziente o quest'ultimo può non essere sufficientemente compliant. Una soluzione consiste nell'acquisizione delle immagini in apnea per almeno metà del tempo di scansione, ovvero quel tempo necessario all'acquisizione delle linee centrali del K-spazio, che corrispondono alle frequenze spaziali più basse. A queste frequenze si trova l'informazione principale, per cui è bene che in questa fase gli artefatti siano ridotti al minimo.

Esistono anche tecniche a respiro libero di *fast single shot imaging* con tempi di acquisizione molto corti.

### 3.5. Mezzo di contrasto e sicurezza

I mezzi di contrasto paramagnetici vengono somministrati EV e contengono principalmente gadolinio (es. gadodiamide). Il loro ruolo è molto simile a quello dei mezzi di contrasto iodati usati per il CT scan, ovvero quello di amplificare il segnale e consentire di captare immagini migliori e più dettagliate.

Una volta iniettato, il mezzo di contrasto inizialmente scorre nel letto vascolare e poi diffonde nell'interstizio. L'effetto finale è un aumento del tempo di rilassamento con conseguente accorciamento sia di T1, soprattutto, che di T2. Questo avviene indirettamente per l'influenza che il gadolinio ha sugli atomi di H dei tessuti circostanti.

In ambito di sicurezza sia del paziente che del *caregiver*, la MRI risulta molto meno impattante rispetto alle tecniche che usano radiazioni ionizzanti. Inoltre, è raramente associata a eventi avversi. Tuttavia sono presenti delle limitazioni. E' obbligatorio effettuare uno screening approfondito del paziente e della sua storia clinica in quanto impianti metallici ferromagnetici possono rappresentare un problema/controindicazione all'esecuzione dell'esame. Tuttavia, device come protesi valvolari, protesi di articolazione, fili sternali e stent intravascolari non precludono uno studio CMR con campi magnetici di intensità compresa fra 1,5 e 3 T. In ogni caso esiste una classificazione in MRI safe, MRI conditional e MRI unsafe, che dipende dal tipo di device e data di realizzazione e/o impianto, che aiuta nel prendere la decisione clinica.

Per quanto riguarda la tossicità da mezzo di contrasto, a differenza del mdc iodato, il gadolinio è raramente associato a reazioni anafilattoidi. Si ricorda che l'escrezione è, comunque, prettamente renale. In pazienti con malattia renale da moderata a severa ( $eGFR \leq 30\text{mL/min}$ ) raramente causa fibrosi sistemica nefrogenica, tuttavia si raccomanda di evitare l'imaging con mdc al gadolinio in tali pazienti.

### 3.6.CMR: tecniche

- 3.6.1. Spin echo imaging: le strutture cardiache appaiono luminose e il sangue scuro (*black blood approach*); tale metodo è usato principalmente per l'imaging anatomico e per individuare l'infiltrazione adiposa caratteristica della ARVC.
- 3.6.2. Steady state free precession imaging (SSFP): il sangue appare luminoso (*Bright blood'- balanced SSFP*) mentre il miocardio scuro; questo approccio permette di valutare meglio le dimensioni e la funzione di RV e LV, la massa ventricolare, eventuali shunt intracardiaci, la funzione valvolare e la presenza di eventuali masse intracardiache. Con la SSFP è possibile ottenere delle immagini 'cine' (cioè simili a un video) in un intervallo di 8-12 sec di respiro trattenuto che hanno un'elevata risoluzione sia spaziale che temporale.
- 3.6.3. Flow velocity encoding: tecnica che consente di misurare direttamente il flusso sanguigno e di quantificare il reflusso o la stenosi valvolare, lo shunt intracardiaco etc.

### 3.7. Caratterizzazione tissutale

#### 3.7.1. LGE, *Late Gadolinium Enhancement*

Sin dalla sua introduzione, il LGE ha rappresentato una pietra miliare della CMR. Il meccanismo alla base di questa modalità di imaging si basa sulla cinetica del gadolinio stesso. Iniettato, il mezzo di contrasto diffonde dal letto intravascolare allo spazio interstiziale nei tessuti, con un *wash-out* completo in circa 10-20 minuti.

Quando il tessuto miocardico è danneggiato, si assiste a una riduzione del *wash-out*, in quanto aumenta il volume di distribuzione del gadolinio a causa della rottura delle membrane cellulari, come accade nelle lesioni infartuali, oppure dell'espansione dello spazio interstiziale, come accade in caso di fibrosi o infiammazione.

Il LGE si evidenzia in immagini pesate in T1 e permette di distinguere queste aree con persistenza di mezzo di contrasto accumulato da quelle di miocardio normale dove il gadolinio è stato già rimosso.

In ultima analisi, è possibile distinguere il miocardio ancora vitale con *wash-out* preservato dal miocardio non vitale e cicatrizzato con LGE (natura ischemica o non ischemica)[95].

#### 3.7.2. Studio di perfusione

La RM cardiaca rappresenta una valida alternativa non invasiva alla scintigrafia cardiaca nello studio della perfusione miocardica, utile nel definire la diagnosi e valutazione della cardiomiopatia ischemica.

Una sequenza di perfusione è realizzata tramite un *pre-pulse* che annulli il segnale miocardico e uno studio in T1 che evidenzi il primo passaggio del gadolinio attraverso il miocardio dopo l'iniezione in bolo. Si segue uno schema che consiste in due iniezioni in bolo, di cui la prima dopo stress farmacologico. Segue un'acquisizione in sequenze LGE e cine imaging e dopo altri 20 minuti si ripete il secondo bolo a riposo. La combinazione di *rest-perfusion* e *stress-perfusion* aiuta ad identificare l'ischemia indotta[95].

### 3.8. Piani di studio per l'imaging cardiaco

Il primo step in uno studio di CMR è la 'localizzazione' o *survey* che di solito viene fatta tramite sequenze SSFP nei piani coronale, assiale e sagittale, acquisite in meno di 2 minuti e usate come schema da cui generare i piani di imaging veri e propri. I tre piani ortogonali standard per l'imaging MRI non coincidono con gli assi cardiaci.

3.8.1. *Vertical long-axis view* (a due camere), questa vista (fig tot b) ottenuta da un piano passante per l'apice cardiaco fino all'atrio sinistro, è usata nella valutazione delle sezioni sinistre del cuore, particolarmente per i dettagli anteroposteriori e superoinferiori. È utile, inoltre, per valutare lo stato della valvola mitralica.

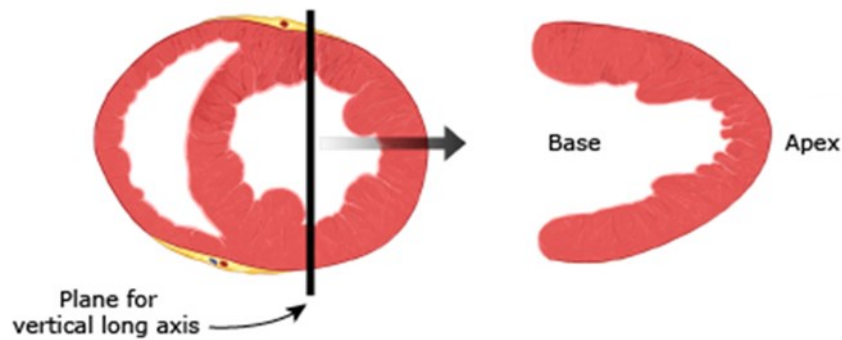


Figura 6 Vertical long axis view

3.8.2. *Horizontal long-axis view* (a quattro camere), unisce il precedente asse a due camera con un piano passante per la parete posteriore del cuore, in modo tale che nell'immagine compaiano tutte e quattro le camere complete e le valvole tricuspide e mitralica, così analizzabili.

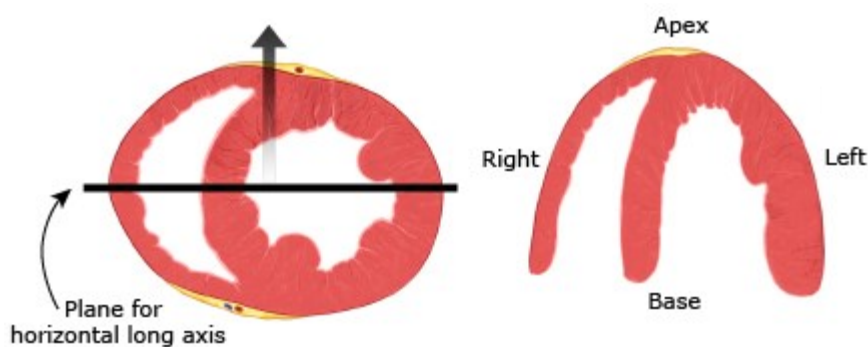


Figura 7 Horizontal long-axis view

3.8.3. *Short-axis view* (a due camere), si ottiene quando le immagini si ricavano perpendicolarmente al *long-axis two- e four-chamber* (doppio piano obliquo). Essenzialmente permette di avere una vista *cross-sectional* delle camere cardiache lungo tutto l'asse lungo cardiaco, dall'apice alla base. Questo piano permette di visualizzare e quantificare lo spessore miocardico sistolico, nonché rappresenta lo standard per il calcolo di volume e massa dei ventricoli destro e sinistro e della frazione di eiezione.

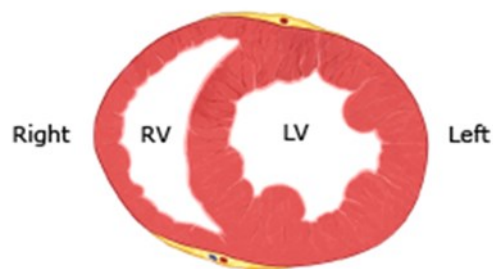


Figura 8 Short-axis view

### 3.9. Modello a 17 segmenti (AHA)

Questo modello di studio cardiaco è il risultato degli sforzi della Task Force dell'AHA volti a standardizzare i modelli precedentemente proposti in altri studi. Con questo nuovo schema è stato possibile adattare gli studi di motilità di parete a più modalità di imaging cardiaco, nonché ottenere un modello per gli studi di perfusione in ecocardiografia, includendo in entrambi i casi anche l'apice, prima escluso.

La suddivisione del cuore in segmenti è stata effettuata grazie a uno studio autoptico sui cuori di 102 soggetti adulti senza malattia cardiaca. La dissezione dei reperti è stata effettuata nei terzi basale, medio e apicale, perpendicolarmente all'asse lungo ventricolare sinistro e ha fornito dati circa la massa e le varie misure del miocardio. In particolare, il modello a 17 segmenti mostra una distribuzione di massa del 35%, 35% e 30% rispettivamente per le sezioni basale, medio e apicale, che risulta essere la distribuzione che più si avvicina ai dati autoptici [96].

Quindi si ottengono 6 segmenti basali, 6 segmenti medi, 4+1 segmenti apicali, per un totale di 17 segmenti.

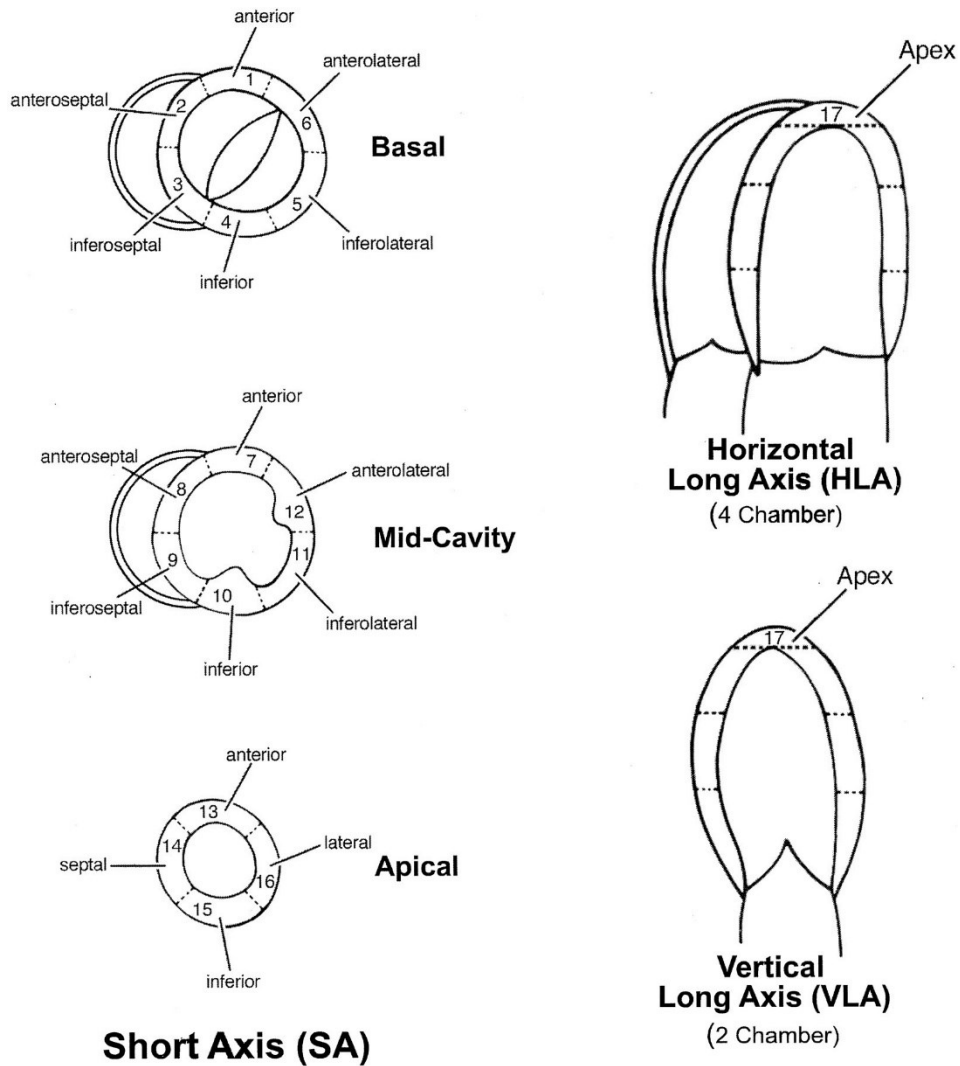
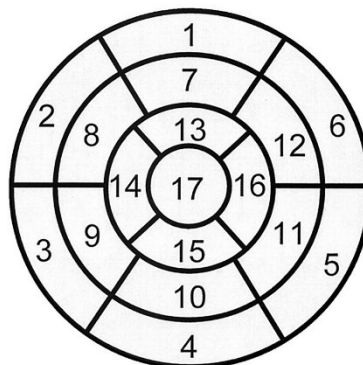


Figura 9 Suddivisione in segmenti nelle due viste ad asse lungo (si evidenzia l'apice, seg. 17) e ad asse corto

## Left Ventricular Segmentation



- |                        |                       |                     |
|------------------------|-----------------------|---------------------|
| 1. basal anterior      | 7. mid anterior       | 13. apical anterior |
| 2. basal anteroseptal  | 8. mid anteroseptal   | 14. apical septal   |
| 3. basal inferoseptal  | 9. mid inferoseptal   | 15. apical inferior |
| 4. basal inferior      | 10. mid inferior      | 16. apical lateral  |
| 5. basal inferolateral | 11. mid inferolateral | 17. apex            |
| 6. basal anterolateral | 12. mid anterolateral |                     |

Figura 10 Vista schematica dei 17 segmenti

3.10. Tabelle valori normali in RM

Tabella 5 Valori normali uomo vsx

	20-29 (years)	30-39 (years)	40-49 (years)		20-29 (years)	30-39 (years)	40-49 (years)
<b>EDV (ml)</b>	167 (126, 208)	163 (121, 204)	159 (117, 200)	<b>EDV (ml)</b>	139 (99, 179)	135 (94, 175)	130 (90, 171)
<b>ESV (ml)</b>	58 (35, 80)	56 (33, 78)	54 (31, 76)	<b>ESV (ml)</b>	48 (29, 66)	45 (27, 64)	43 (25, 62)
<b>SV (ml)</b>	109 (81, 137)	107 (79, 135)	105 (77, 133)	<b>SV (ml)</b>	91 (63, 119)	89 (61, 117)	87 (59, 115)
<b>EF (%)</b>	65 (57, 74)	66 (57, 75)	66 (58, 75)	<b>EF (%)</b>	66 (56, 75)	66 (57, 75)	67 (58, 76)
<b>Mass (g)</b>	148 (109, 186)	147 (109, 185)	146 (108, 185)	<b>Mass (g)</b>	110 (74, 146)	106 (70, 142)	107 (71, 143)
<i>Indexed to BSA</i>				<i>Indexed to BSA</i>			
<b>EDV/BSA (ml/m<sup>2</sup>)</b>	86 (68, 103)	83 (66, 101)	81 (64, 99)	<b>EDV/BSA (ml/m<sup>2</sup>)</b>	82 (65, 99)	79 (62, 96)	76 (59, 93)
<b>ESV/BSA (ml/m<sup>2</sup>)</b>	30 (19, 41)	29 (18, 39)	27 (17, 38)	<b>ESV/BSA (ml/m<sup>2</sup>)</b>	28 (19, 37)	27 (17, 36)	25 (16, 34)
<b>SV/BSA (ml/m<sup>2</sup>)</b>	56 (44, 68)	55 (43, 67)	54 (42, 66)	<b>SV/BSA (ml/m<sup>2</sup>)</b>	54 (42, 66)	53 (40, 65)	51 (39, 63)
<b>Mass/BSA (g/m<sup>2</sup>)</b>	76 (59, 93)	75 (59, 92)	75 (58, 91)	<b>Mass/BSA (g/m<sup>2</sup>)</b>	62 (47, 77)	62 (47, 77)	63 (48, 77)

Tabella 6 Valori normali donna vsx

	50-59 (years)	60-69 (years)	70-79 (years)		50-59 (years)	60-69 (years)	70-79 (years)
<b>EDV (ml)</b>	154 (113, 196)	150 (109, 191)	146 (105, 187)	<b>EDV (ml)</b>	126 (86, 166)	122 (82, 162)	118 (77, 158)
<b>ESV (ml)</b>	51 (29, 74)	49 (27, 72)	47 (25, 70)	<b>ESV (ml)</b>	41 (22, 59)	39 (20, 57)	36 (18, 55)
<b>SV (ml)</b>	103 (75, 131)	101 (73, 129)	99 (71, 127)	<b>SV (ml)</b>	85 (57, 113)	83 (56, 111)	81 (54, 109)
<b>EF (%)</b>	67 (58, 76)	67 (58, 76)	68 (59, 77)	<b>EF (%)</b>	68 (59, 77)	69 (60, 78)	69 (60, 78)
<b>Mass (g)</b>	146 (107, 184)	145 (107, 183)	144 (106, 183)	<b>Mass (g)</b>	108 (72, 144)	109 (73, 145)	110 (74, 146)
<i>Indexed to BSA</i>				<i>Indexed to BSA</i>			
<b>EDV/BSA (ml/m<sup>2</sup>)</b>	79 (62, 97)	77 (60, 95)	75 (58, 93)	<b>EDV/BSA (ml/m<sup>2</sup>)</b>	73 (56, 90)	70 (53, 87)	67 (50, 84)
<b>ESV/BSA (ml/m<sup>2</sup>)</b>	26 (15, 37)	25 (14, 36)	24 (13, 35)	<b>ESV/BSA (ml/m<sup>2</sup>)</b>	24 (14, 33)	22 (13, 31)	21 (12, 30)
<b>SV/BSA (ml/m<sup>2</sup>)</b>	53 (41, 65)	52 (40, 64)	51 (39, 63)	<b>SV/BSA (ml/m<sup>2</sup>)</b>	50 (37, 62)	48 (36, 60)	47 (34, 59)
<b>Mass/BSA (g/m<sup>2</sup>)</b>	74 (57, 91)	73 (57, 90)	73 (56, 89)	<b>Mass/BSA (g/m<sup>2</sup>)</b>	63 (48, 78)	63 (48, 78)	63 (49, 78)



Tabella 7 Valori normali uomo vdx

	20-29 (years)	30-39 (years)	40-49 (years)
<b>EDV (ml)</b>	177 (127, 227)	171 (121, 221)	166 (116, 216)
<b>ESV (ml)</b>	68 (38, 98)	64 (34, 94)	59 (29, 89)
<b>SV (ml)</b>	108 (74, 143)	108 (74, 142)	107 (73, 141)
<b>EF (%)</b>	61 (48, 74)	63 (50, 76)	65 (52, 77)
<b>Mass (g)</b>	70 (42, 99)	69 (40, 97)	67 (39, 95)
<i>Indexed to BSA</i>			
<b>EDV/BSA (ml/m<sup>2</sup>)</b>	91 (68, 114)	88 (65, 111)	85 (62, 108)
<b>ESV/BSA (ml/m<sup>2</sup>)</b>	35 (21, 50)	33 (18, 47)	30 (16, 45)
<b>SV/BSA (ml/m<sup>2</sup>)</b>	56 (40, 72)	55 (39, 71)	55 (39, 71)
<b>Mass/BSA (g/m<sup>2</sup>)</b>	36 (23, 50)	35 (22, 49)	34 (21, 48)
<i>Indexed to BSA</i>			
	50-59 (years)	60-69 (years)	70-79 (years)
<b>EDV (ml)</b>	160 (111, 210)	155 (105, 205)	150 (100, 200)
<b>ESV (ml)</b>	55 (25, 85)	50 (20, 80)	46 (16, 76)
<b>SV (ml)</b>	106 (72, 140)	105 (71, 139)	104 (70, 138)
<b>EF (%)</b>	66 (53, 79)	68 (55, 81)	70 (57, 83)
<b>Mass (g)</b>	65 (37, 94)	63 (35, 92)	62 (33, 90)
<i>Indexed to BSA</i>			
<b>EDV/BSA (ml/m<sup>2</sup>)</b>	82 (59, 105)	79 (56, 101)	75 (52, 98)
<b>ESV/BSA (ml/m<sup>2</sup>)</b>	28 (13, 42)	25 (11, 40)	23 (8, 37)
<b>SV/BSA (ml/m<sup>2</sup>)</b>	54 (38, 70)	53 (37, 69)	52 (36, 69)
<b>Mass/BSA (g/m<sup>2</sup>)</b>	33 (20, 46)	32 (19, 45)	31 (18, 44)

Tabella 8 Valori normali donna vdx

	20-29 (years)	30-39 (years)	40-49 (years)
<b>EDV (ml)</b>	142 (100, 184)	136 (94, 178)	130 (87, 172)
<b>ESV (ml)</b>	55 (29, 82)	51 (25, 77)	46 (20, 72)
<b>SV (ml)</b>	87 (61, 112)	85 (59, 111)	84 (58, 109)
<b>EF (%)</b>	61 (49, 73)	63 (51, 75)	65 (53, 77)
<b>Mass (g)</b>	54 (33, 74)	51 (31, 72)	49 (28, 70)
<i>Indexed to BSA</i>			
<b>EDV/BSA (ml/m<sup>2</sup>)</b>	84 (65, 102)	80 (61, 98)	76 (57, 94)
<b>ESV/BSA (ml/m<sup>2</sup>)</b>	32 (20, 45)	30 (17, 43)	27 (14, 40)
<b>SV/BSA (ml/m<sup>2</sup>)</b>	51 (39, 63)	50 (38, 62)	49 (37, 61)
<b>Mass/BSA (g/m<sup>2</sup>)</b>	32 (22, 42)	30 (20, 40)	29 (19, 39)
<i>Indexed to BSA</i>			
	50-59 (years)	60-69 (years)	70-79 (years)
<b>EDV (ml)</b>	124 (81, 166)	117 (75, 160)	111 (69, 153)
<b>ESV (ml)</b>	42 (15, 68)	37 (11, 63)	32 (6, 58)
<b>SV (ml)</b>	82 (56, 108)	80 (55, 106)	79 (53, 105)
<b>EF (%)</b>	67 (55, 79)	69 (57, 81)	71 (59, 83)
<b>Mass (g)</b>	47 (26, 68)	45 (24, 66)	43 (22, 63)
<i>Indexed to BSA</i>			
<b>EDV/BSA (ml/m<sup>2</sup>)</b>	72 (53, 90)	68 (49, 86)	64 (45, 82)
<b>ESV/BSA (ml/m<sup>2</sup>)</b>	24 (11, 37)	21 (8, 34)	19 (6, 32)
<b>SV/BSA (ml/m<sup>2</sup>)</b>	48 (36, 60)	46 (34, 58)	45 (33, 57)
<b>Mass/BSA (g/m<sup>2</sup>)</b>	27 (17, 37)	26 (16, 36)	24 (14, 35)



## SCOPO DELLO STUDIO

La presenza di un ridotto spessore parietale della parte compatta, piuttosto che un'eccessiva trabecolazione, è stata dimostrata essere il determinante principale di una ridotta performance contrattile del ventricolo sinistro nella cardiomiopatia da LVNC. La dilatazione ventricolare, quindi, può rappresentare l'evoluzione naturale di questi pazienti in accordo con il meccanismo di Frank-Starling. Tuttavia, il fenotipo LVNC può essere presente anche in altre cardiopatie primitive, specialmente la DCM, della quale rappresenta solo un epifenomeno e non la causa principale.

L'obiettivo dello studio è quello di identificare tra i pazienti affetti da dilatazione ventricolare sinistra e ipertrabecolazione (Petersen positivi) specifiche caratteristiche morfo-funzionali in grado di differenziare i soggetti con cardiomiopatia dilatativa secondaria a miocardio non compatto "isolato" (DCM-LVNC) dai soggetti con cardiomiopatia dilatativa "idiopatica" a fenotipo ipertrabecolato secondario ad overload.



## MATERIALI E METODI

### 1. POPOLAZIONE DELLO STUDIO

I pazienti arruolati nel presente studio sono stati selezionati dal registro dei pazienti afferenti alla clinica Cardiologica dell'Azienda Ospedaliera di Padova che siano stati sottoposti a uno studio di Risonanza Magnetica Cardiaca con e senza mezzo di contrasto nel periodo compreso tra il 2015 e il 2024.

Sono stati identificati tutti i soggetti con diagnosi di cardiomiopatia dilatativa (DCM) che soddisfacevano contemporaneamente anche i criteri di LVNC.

Nello specifico, i criteri di inclusione considerati nel design dello studio sono:

- Età maggiore di 16 anni;
- Aver completato un esame di CMR senza e con mezzo di contrasto di buona qualità;
- Diagnosi di cardiomiopatia dilatativa primitiva secondo le attuali linee guida, ovvero la presenza di dilatazione ventricolare sinistra o biventricolare (volume telediastolico LV > 97 mL/mq nelle donne e > 106 mL/mq negli uomini, associata a disfunzione sistolica ventricolare sinistra ( $FE_{VS} < 50\%$ ) in assenza di coronaropatia significativa o altra causa secondaria come sovraccarico volumetrico o pressorio, infiammazione miocardica, cardiopatie congenite, tossine o chemioterapici, malattie neuromuscolari;
- Positività al criterio di Petersen ( $NC/C_{telediastolico} \geq 2,3$ ) [55].

I criteri di esclusione, invece, sono stati:

- Concomitante diagnosi di altre forme specifiche di cardiomiopatie (i.e. cardiomiopatia ipertrofica, congenita, valvolare, aritmogenica, ischemica e patologie da accumulo);

- Presenza di aree di fibrosi miocardica macroscopica alla CMR (ad eccezione di LGE giunzionale), al fine di evitare bias di selezione;

Lo studio è stato approvato dal comitato di revisione istituzionale locale e, data la sua natura retrospettiva, non è stato richiesto il consenso informato ai pazienti arruolati nello studio in esame.

## 2. VALUTAZIONE CLINICA

### 2.1. Dati anamnestici

Per ogni paziente arruolato sono stati raccolti l'anamnesi personale e familiare, la sintomatologia e i dati di monitoraggio Holter elettrocardiografico. In particolare, abbiamo analizzato la presenza di positività o meno a familiarità per cardiomiopatia dilatativa (DCM), LVNC o morte improvvisa e la presenza o assenza di sintomi associati a LVNC quali, in particolare, dolore toracico, dispnea, cardiopalmo e sincope. Infine, dal monitoraggio ECG secondo Holter è stata valutata la presenza di aritmie quali, ad esempio, fibrillazione atriale, extrasistole ventricolare isolata o organizzata.

### 2.2. Protocollo di Risonanza Magnetica Cardiaca

Tutte le immagini di CMR alla base di questo studio sono state ottenute con uno scanner da 1,5T (Magnetom Avanto Siemens AG, Germany), adottando un protocollo che include sequenze post-contrastografiche secondo le più recenti raccomandazioni della SCMR (*Society of Cardiovascular Magnetic Resonance*) [97,98].

Lo studio morfo-funzionale biventricolare è stato effettuato tramite una serie di sequenze SSFP cine-loops in asse corto e asse lungo [99].

Dopo dieci minuti dalla somministrazione del mezzo di contrasto al gadolinio (gadobutrolo, Gadovist, di solito 0,2 mmol/kg di peso corporeo IV) sono state acquisite delle sequenze bidimensionali in *fast low-angle short inversion recovery* in entrambe le viste usate per le immagini cine (tempo di ripetizione, 5,4-8,3 ms; echo time, 1,3-3,9 ms; risoluzione spaziale media, 1,4-1,5x2,2-2,4 mm; spessore di slice 6 mm; gap 2 mm; angolo di flip 20°-25°). In questo modo sono stati esplorati i ventricoli nella loro completezza.

I tempi di inversione sono stati identificati usando una sequenza Look-Locker.

### 2.2.1. Analisi delle immagini di CRM

Come già accennato, i valori globali dei volumi cavitari ventricolari, sia telediastolici che telesistolici (EDV e ESV), la frazione di eiezione del ventricolo sinistro e destro (LVEF e RVEF) e la massa del tessuto muscolare del ventricolo sinistro sono stati valutati tramite immagini cinetiche in asse corto, escludendo i muscoli papillari dal tessuto miocardico. Questi calcoli sono stati effettuati tramite l'ausilio del software specializzato CMR42, sviluppato da Circle Cardiovascular Imaging® [62], seguendo le raccomandazioni attuali in merito alle misure di RM [98]. I valori normali di riferimento per i parametri morfo-funzionali della CMR considerati seguono le attuali raccomandazioni [98].

Per il calcolo dell'indice di Petersen [55], sono state usate immagini in asse lungo che mostrassero distintamente i due strati di tessuto endocardico non compatto (NC), trabecolato, e parete ventricolare compatta (C), correttamente non trabecolata. Da queste misurazioni sono stati esclusi i muscoli papillari. La diagnosi di LVNC è stata effettuata, in accordo con il criterio di Petersen [55], misurando lo spessore degli strati compatto e non compatto in telediastole nelle immagini in asse lungo e calcolandone il rapporto NC/C. La positività è stata definita con un rapporto  $NC/C_{telediastolico} \geq 2,3$ .

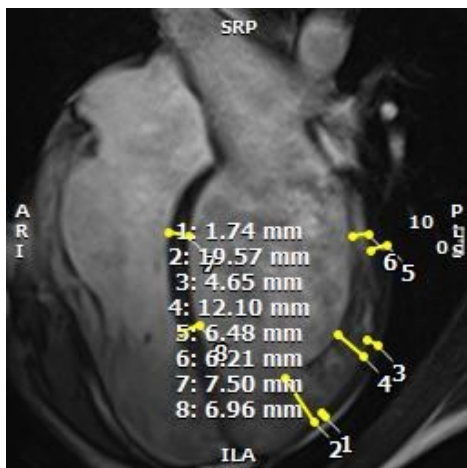


Figura 11: Immagine CMR di un cuore LVNC. In evidenza le misurazioni degli strati C e NC: 1,3 e 5 strato compatto C vs 2,4 e 6 strato non compatto NC.



### 2.2.2. Analisi dettagliate delle immagini di CMR

In accordo con quanto già pubblicato in Letteratura [100], lo spessore di parete è stato sistematicamente misurato in asse lungo in tutti i segmenti ventricolari sinistri seguendo il modello a 17 segmenti dell'AHA (escluso il 17esimo segmento) in telediastole. Di ogni segmento è stato misurato lo spessore della parte compatta e della parte non compatta. Per ogni paziente è stato, poi, registrato il numero di segmenti che soddisfacevano il criterio di Petersen.

Sono stati identificati i pazienti affetti da compattazione patologica come definito precedentemente in Letteratura [62], ossia qualora vi fossero due o più segmenti medi aventi un ridotto spessore della parete compatta pari o inferiore a 5mm.

Di ogni paziente è stata calcolata la mediana dello spessore della parte compatta dei segmenti medi della parete libera (c-FW) del ventricolo di sinistra (segmenti 7, 10,11,12) e del setto interventricolare medio (c-SIV) (segmenti 8,9). Un diverso sviluppo della parte compatta settale rispetto alla parete libera è stato espresso calcolando il rapporto tra c-SIV/c-FW.

È stata valutata, poi, la presenza di muscoli papillari bene sviluppati [63] in base alla sua possibile identificazione in almeno tre slices continue di immagini CMR cine ad asse corto.

I pazienti arruolati sono stati, infine, suddivisi in base alla presenza o meno di compattazione patologica definita come presenza di almeno 2 segmenti medi della parete libera del ventricolo di sinistra con spessore dello strato compatto  $\leq 5$  mm [100].

### 3. ANALISI STATISTICHE

Le analisi statistiche di questo studio sono state ottenute tramite SPSS 23 (SPSS Inc., Chicago, IL).

I dati sono stati espressi come mediana e 25° e 75° percentile, in quanto non è stato possibile ottenere una distribuzione normale per alcuna variabile considerata.

Le differenze categoriali fra i due gruppi (non compattazione patologica e non patologica) sono state valutate con il test  $\chi^2$  o il test di Fisher, a seconda dei casi, per ogni categoria considerata.

Le differenze fra le variabili continue sono state valutate con il test di Mann-Whitney.

Per identificare i *cut-off* più accurati tra variabili continue è stata utilizzata l'analisi mediante *ROC curve*.

Nei calcoli, viene considerato statisticamente significativo un valore di probabilità a 2 code  $< 0,05$ .

## RISULTATI

### 1. ANALISI DELLA POPOLAZIONE

Sono stati arruolati complessivamente e consequenzialmente 51 pazienti che presentanti dilatazione ventricolare sinistra e criterio di Petersen positivo.

#### 1.1.Dati clinici

In *Tabella 1* si trovano riassunte tutte le caratteristiche cliniche dei pazienti della popolazione in analisi.

Nel nostro studio è stato reclutato un campione di 51 pazienti con età mediana pari a 46 anni (IQ 27-55), peso 70 kg (IQ 60-83) e altezza 172 cm (IQ 170-182), di cui 33 (64,7%) di sesso maschile. Del gruppo, 31 pazienti (60,8%) riferiscono sintomi, in particolare: 25 (49,0%) di dispnea da sforzo, 12 (23,5%) hanno presentato almeno un episodio di cardiopalmo, 8 (15,7%) di dolore toracico e 1 paziente (2,0%) ha avuto episodi di sincope cardiogena.

Dodici pazienti (23,5%) avevano un ECG Holter che documentava la presenza di aritmie ventricolari (tachicardia ventricolare non sostenuta). Infine, 3 pazienti (5,9%) hanno familiarità per LVNC e 3 (5,9%) per DCM). Nessuno risulta avere l'anomalia come parte di una condizione sindromica.

**Tabella 1:** caratteristiche cliniche della popolazione in studio

<b>Variabile clinica</b>	<b>Pazienti totali n= 51</b>
<b>Età (anni)</b>	46 (27-55)
<b>Peso (kg)</b>	70 (60-83)
<b>Altezza (cm)</b>	172 (170-182)
<b>Sesso M, n (%)</b>	33 (64,7%)
<b>Sintomi +, n (%)</b>	31 (60,8%)
Dispnea da sforzo, n (%)	25 (49,0%)
Cardiopalmo, n (%)	12 (23,5%)
Dolore toracico, n (%)	8 (15,7%)
Sincope, n (%)	1 (2,0%)
<b>Aritmie ECG Holter, n (%)</b>	12 (23,5%)
<b>Familiarità per LVNC, n (%)</b>	3 (5,9%)
<b>Familiarità per DCM, n (%)</b>	3 (5,9%)

*Tabella 1: L'età, il peso e l'altezza sono espressi come valore mediano con 25° e 75° %-ile, mentre le restanti variabili sono espresse in valori assoluti con relative percentuali.*

## 1.2. Valutazione morfo-funzionale standard in RM

In *Tabella 2* si trovano riassunte tutte le caratteristiche morfo-funzionali standard in RM dei pazienti della popolazione in analisi.

Considerando il ventricolo sinistro è stato ricavato che la frazione di eiezione (LV\_EF) ha una mediana del 35% (IQ 24-45%), il volume telediastolico indicizzato (LV\_EDVi) ha una mediana di 132 ml/m<sup>2</sup> (IQ 116-169 ml/m<sup>2</sup>) e la massa indicizzata ha una mediana di 60 g/m<sup>2</sup> (IQ 47-76 g/m<sup>2</sup>).

Per il ventricolo destro, invece, la mediana della frazione di eiezione (RV\_EF) è del 50% (IQ 38-55%), mentre la mediana del volume telediastolico indicizzato (RV\_EDVi) è di 92 ml/m<sup>2</sup> (IQ 82-104 ml/m<sup>2</sup>).

In 36 soggetti (70,6%), i muscoli papillari si presentavano correttamente identificabili in almeno tre slices.

Nell'ultima riga della medesima tabella, infine, si riporta la mediana (25°-75° %-ile) del numero di segmenti che risultano positivi al criterio di Petersen per paziente studiato.

**Tabella 2:** caratteristiche morfo-funzionali standard in CMR

<b>Variabili di CMR</b>	<b>Pazienti totali n= 51</b>
<b>Ventricolo sinistro</b>	
EF (%)	35 (24-45)
EDVi (ml/m <sup>2</sup> )	132 (116-169)
Massa ventricolare (g /m <sup>2</sup> )	60 (47-76)
<b>Ventricolo destro</b>	
EF (%)	50 (38-55)
EDVi (ml/m <sup>2</sup> )	92 (82-104)
<b>Presenza di muscoli papillari</b> correttamente formati	36 (70,6%)
<b>Numero di segmenti con NC/C <math>\geq</math> 2.3</b>	4 (3-6)

*Tabella 2: I valori sono espressi come valore mediano con 25°-75° %-ile.*

### 1.3. Analisi anatomica in RM dei diversi segmenti del modello dell'AHA

Nella *Tabella 3* sottostante sono riportati i valori degli spessori, misurati segmento per segmento, del miocardio ventricolare sinistro, seguendo il modello a 17 segmenti dell'AHA.

Si ritrovano, quindi, tutte le misurazioni dettagliate e suddivise in segmenti basali, medi e apicali per ogni sezione cardiaca.

È escluso il 17esimo segmento (apice vero).

Partendo dall'analisi dei segmenti basali (6), i più esterni nel modello a 17 segmenti, si ottiene che i valori mediani della parte compatta e della parte non compatta del segmento basale anteriore sono rispettivamente 6,0 (5,9-6,6) e 0,0 (0,0-3,0), quelli del segmento basale antero-laterale sono 6,0 (5,5-6,6) e 0,0 (0,0-0,0), quelli del segmento basale infero-laterale 6,0 (5,7-6,7) e 0,0 (0,0-2,1), quelli del segmento basale inferiore 6,5 (6,0-6,7) e 0,0 (0,0-2,0) e, infine, per i segmenti basali settali si distinguono quelli anteriori, con valori mediani di parte compatta e parte non compatta rispettivamente di 6,3 (6,0-7,1) e 0,0 (0,0-0,0), e quelli posteriori con valori di 6,1 (6,0-6,6) e 0,0 (0,0-0,0).

Discorso analogo si ha per i segmenti medi (6), per i quali si ottiene che per il segmento medio anteriore i valori mediani della parte compatta e della parte non compatta sono rispettivamente 4,8 (4,0-5,7) e 9,2 (6,8-10,8), per il segmento medio antero-laterale sono 4,5 (3,6-5,1) e 11,0 (9,1-12,1), per il segmento infero-laterale 4,3 (3,2-5,1) e 10,1 (9,2-12,0), per il segmento medio inferiore 4,8 (4,0-5,7) e 8,2 (6,3-10,0), per il segmento medio settale anteriore 5,5 (5,3-6,6) e 0,0 (0,0-0,0) e, infine, per il segmento medio settale inferiore 6,0 (5,5-6,6) e 0,0 (0,0-0,0).

Infine, per quanto concerne i segmenti apicali (4 con l'esclusione dell'apice), si ricava che i valori mediani della parte compatta e della parte non compatta del segmento apicale anteriore sono rispettivamente 3,5 (2,7-4,1) e 9,8 (7,6-12,0), quelli del segmento apicale laterale sono 3,4 (3,0-4,0) e 11,3 (8,9-13,4), quelli del segmento apicale inferiore sono 3,5 (3,0-4,0) e 9,8 (7,9-12,6) e quelli del segmento apicale settale sono 3,7 (3,2-4,4) e 9,3 (7,6-11,0).

**Tabella 3:** analisi anatomica in RM degli spessori compatto (C) e non compatto (NC)

<b>Spessori in CMR</b>	<b>Totale n= 51</b>
<b>Segmenti basali:</b>	
Segmento basale anteriore C (mm)	6,0 (5,9-6,6)
Segmento basale anteriore NC (mm)	0,0 (0,0-3,0)
Segmento basale antero-laterale C (mm)	6,0 (5,5-6,6)
Segmento basale antero-laterale NC (mm)	0,0 (0,0-0,0)
Segmento basale infero-laterale C (mm)	6,0 (5,7-6,7)
Segmento basale infero-laterale NC (mm)	0,0 (0,0-2,1)
Segmento basale inferiore C (mm)	6,5 (6,0-6,7)
Segmento basale inferiore NC (mm)	0,0 (0,0-2,0)
Segmento basale settale anteriore C (mm)	6,3 (6,0-7,1)
Segmento basale settale anteriore NC (mm)	0,0 (0,0-0,0)
Segmento basale settale inferiore C (mm)	6,1 (6,0-6,6)

Segmento basale settale inferiore NC (mm)	0,0 (0,0-0,0)
<b>Segmenti <u>medi</u>:</b>	
Segmento medio anteriore C (mm)	4,8 (4,0-5,7)
Segmento medio anteriore NC (mm)	9,2 (6,8-10,8)
Segmento medio antero-laterale C (mm)	4,5 (3,6-5,1)
Segmento medio antero-laterale NC (mm)	11,0 (9,1-12,1)
Segmento medio infero-laterale C (mm)	4,3 (3,2-5,1)
Segmento medio infero-laterale NC (mm)	10,1 (9,2-12,0)
Segmento medio inferiore C (mm)	4,8 (4,0-5,7)
Segmento medio inferiore NC (mm)	8,2 (6,3-10,0)
Segmento medio settale anteriore C (mm)	5,5 (5,3-6,6)
Segmento medio settale anteriore NC (mm)	0,0 (0,0-0,0)
Segmento medio settale inferiore C (mm)	6,0 (5,5-6,6)
Segmento medio settale inferiore NC (mm)	0,0 (0,0-0,0)
<b>Segmenti <u>apicali</u>:</b>	
Segmento apicale anteriore C (mm)	3,5 (2,7-4,1)
Segmento apicale anteriore NC (mm)	9,8 (7,6-12,0)
Segmento apicale laterale C (mm)	3,4 (3,0-4,0)
Segmento apicale laterale NC (mm)	11,3 (8,9-13,4)
Segmento apicale inferiore C (mm)	3,5 (3,0-4,0)
Segmento apicale inferiore NC (mm)	9,8 (7,9-12,6)
Segmento apicale settale C (mm)	3,7 (3,2-4,4)
Segmento apicale settale NC (mm)	9,3 (7,6-11,0)

Tabella 3: Ogni valore è espresso come valore mediano con il 25° e 75° %-ile.



## 2. STUDIO DI ASSOCIAZIONE DEI RISULTATI

La popolazione in esame è stata, quindi, suddivisa in base alla presenza o assenza di “compattazione patologica” presente in 34 (2/3) dei soggetti arruolati.

### 2.1. Studio di associazione tra dati e caratteristiche cliniche e presenza/assenza di compactazione patologica

Nella *Tabella 4* sottostante sono inseriti i diversi dati clinici studiati, espressi o come mediana (25°-75° %-ile) o come valore assoluto (%) in base alla natura del dato. Questi sono ulteriormente divisi secondo le due popolazioni in esame (compactazione non patologica e compactazione patologica).

Dalla tabella si può notare come non sussista alcuna differenza rilevante tra i due gruppi in termini di parametri antropometrici e clinici, ad eccezione della presenza di cardiopalmo più frequente nei pazienti con compactazione patologica (47% vs 11.8%,  $p\text{-value} = 0.01$ ).

Per quanto riguarda la presenza di aritmie all'ECG Holter o la familiarità con pazienti di primo grado per LVNC o DCM, nessuna di queste due variabili differisce in maniera rilevante tra le due sottopopolazioni in esame.

**Tabella 4:** caratteristiche cliniche della popolazione suddivisa in base alla presenza/assenza di compattazione patologica

<b>Variabile clinica</b>	<b>Assenza di compattazione patologica (n=17)</b>	<b>Presenza di compattazione patologica (n=34)</b>	<b>p-value</b>
<b>Età (anni)</b>	48 (39-56)	43 (24-52)	0,22
<b>Peso (kg)</b>	79 (73-88)	67 (60-75)	0,24
<b>Altezza (cm)</b>	176 (170-186)	172 (164-182)	0,45
<b>Sesso M, n (%)</b>	14 (82,4%)	19 (55,9%)	0,06
<b>Sintomi, n (%)</b>			
Dispnea da sforzo, n (%)	11 (64,7%)	14 (41,2%)	0,11
Cardiopalmò, n (%)	8 (47,1%)	4 (11,8%)	0,01
Dolore toracico, n (%)	4 (23,5%)	4 (11,8%)	0,41
Sincope, n (%)	0 (0%)	1 (2,9%)	1,00
<b>Aritmie ECG Holter, n (%)</b>	4 (23,5%)	8 (23,5%)	1,00
<b>Familiarità per LVNC, n (%)</b>	0 (0%)	3 (8,8%)	0,54
<b>Familiarità per DCM, n (%)</b>	3 (17,6%)	0 (0%)	0,35

*Tabella 4: Le variabili cliniche considerate sono espresse come valore mediano e 25° e 75° %-ile o valore assoluto e percentuale a seconda della natura del dato. Per il sesso M, i sintomi le aritmie e la familiarità, le percentuali indicate tra parentesi fanno riferimento alla percentuale di pazienti con quella caratteristica clinica nel sottogruppo di appartenenza, compattazione non patologica o compattazione patologica e non alla popolazione totale.*

2.2. Studio di associazione tra caratteristiche morfo-funzionali standard in RM e presenza/assenza di compattazione patologica

Nella *Tabella 5* sono raggruppate tutti i dati morfo-funzionali standard ottenuti tramite indagine di CMR, nonché un focus più specifico sui muscoli papillari e la positività al criterio di Petersen, in confronto tra le due sottopopolazioni di riferimento.

Non vi è differenza statisticamente significativa tra le due popolazioni né per quanto riguarda la frazione di eiezione ventricolare sinistra e destra e né in termini di volume telediastolico indicizzato. Significativamente ridotta risulta la massa ventricolare sinistra dei pazienti con compattazione patologica (53 g/mq) rispetto ai pazienti con normali spessori parietali (71 g/mq, *p-value* = 0.01).

**Tabella 5:** analisi dei parametri morfo-funzionali standard della popolazione suddivisa in base alla presenza/assenza di compattazione patologica

<b>Variabili di CMR</b>	<b>Assenza di compattazione patologica (n=17)</b>	<b>Presenza di compattazione patologica (n=34)</b>	<b>p-value</b>
<b>Ventricolo sinistro</b>			
EF (%)	35 (24-45)	39 (25-44)	0,79
EDVi (ml/m <sup>2</sup> )	140 (131-189)	124 (115-155)	0,07
Massa ventricolare (g /m <sup>2</sup> )	71 (60-90)	58 (43-69)	0,01
<b>Ventricolo destro</b>			
EF (%)	51 (41-60)	49 (37-53)	0,22
EDVi (ml/m <sup>2</sup> )	91 (85-98)	98 (82-104)	0,62

*Tabella 5: I valori dei parametri in esame sono espressi come mediana con 25° e 75° %-ile o come valore assoluto e percentuale rispetto al sottogruppo di appartenenza a seconda della natura del dato.*

### 2.3. Studio di associazione tra caratteristiche morfo-funzionali e presenza/assenza di compattazione patologica

Nella *Tabella 6* sottostante sono inseriti i valori degli spessori miocardici compatto e non compatto per ogni segmento, come da suddivisione del modello *AHA-17 segments*, espressi come valori mediani (25°-75° percentile) e suddivisi secondo le due popolazioni in esame (compattazione non patologica e compattazione patologica).

Dal confronto emerge come non vi sia una differenza statisticamente significativa a livello dei segmenti basali analizzati, ad eccezione della parte compatta del segmento basale inferiore (6,6mm vs 6,1mm, *p-value* = 0,02) e, borderline, della parte compatta del segmento basale settale anteriore (6,8mm vs 6,0mm, *p-value* = 0,05). Viceversa, interessante è il caso dei segmenti medi dove vi è una differenza statisticamente significativa (*p-value* < 0,01) per le misure degli spessori compatti per ogni segmento medio localizzato in parete libera. Tale differenza non si apprezza, invece, né per gli spessori non compatti dei medesimi segmenti né per gli spessori compatti o non compatti dei segmenti medi del setto (*p-value* > 0,05 per ogni variabile).

Significative anche le differenze tra gli strati compatti dei segmenti apicali (*p-value* < 0,01).

**Tabella 6:** analisi degli spessori dei singoli segmenti del modello *AHA 17-segments* della popolazione suddivisa in base alla presenza/assenza di compattazione patologica

	<b>Assenza di compattazione patologica (n=17)</b>	<b>Presenza di compattazione patologica (n=34)</b>	<b>p-value</b>
<b>Segmenti <u>basali</u>:</b>			
Segmento basale anteriore C (mm)	6,5 (6,0-7,0)	6,0 (5,9-6,3)	0,06
Segmento basale anteriore NC (mm)	0,0 (0,0-0,0)	0,0 (0,0-5,2)	0,13
Segmento basale antero-laterale C (mm)	6,5 (6,0-6,9)	6,0 (5,5-6,2)	0,06
Segmento basale antero-laterale NC (mm)	0,0 (0,0-0,0)	0,0 (0,0-4,2)	0,21
Segmento basale infero-laterale C (mm)	6,6 (5,7-7,0)	6,1 (5,9-6,4)	0,12
Segmento basale infero-laterale NC (mm)	0,0 (0,0-2,7)	0,0 (0,0-2,1)	0,66
Segmento basale inferiore C (mm)	6,6 (6,4-6,8)	6,1 (6,0-6,5)	0,02
Segmento basale inferiore NC (mm)	0,0 (0,0-1,7)	0,0 (0,0-2,0)	0,70
Segmento basale settale anteriore C (mm)	6,8 (6,5-7,0)	6,0 (6,0-6,5)	0,05
Segmento basale settale anteriore NC (mm)	0,0 (0,0-0,0)	0,0 (0,0-0,0)	1,00
Segmento basale settale inferiore C (mm)	6,5 (6,1-7,0)	6,0 (5,9-6,4)	0,06
Segmento basale settale inferiore NC (mm)	0,0 (0,0-0,0)	0,0 (0,0-0,0)	1,00

<b>Segmenti <u>medi</u>:</b>			
Segmento medio anteriore C (mm)	5,7 (5,4-6,0)	4,2 (3,7-4,8)	<0,01
Segmento medio anteriore NC (mm)	9,2 (7,6-10,2)	8,7 (6,8-10,8)	0,80
Segmento medio antero-laterale C (mm)	5,2 (5,1-5,6)	3,8 (3,2-4,5)	<0,01
Segmento medio antero-laterale NC (mm)	10,6 (9,4-13,1)	11,1 (9,0-12,0)	0,70
Segmento medio infero-laterale C (mm)	5,4 (5,1-6,0)	3,5 (3,1-4,3)	<0,01
Segmento medio infero-laterale NC (mm)	12,0 (9,2-12,6)	10,0 (9,2-11,6)	0,40
Segmento medio inferiore C (mm)	5,7 (5,5-6,3)	4,3 (3,8-4,8)	<0,01
Segmento medio inferiore NC (mm)	9,2 (8,1-10,3)	7,6 (6,1-9,6)	0,18
Segmento medio settale anteriore C (mm)	6,5 (5,2-7,0)	5,5 (5,4-6,0)	0,14
Segmento medio settale anteriore NC (mm)	0,0 (0,0-0,0)	0,0 (0,0-2,1)	0,21
Segmento medio settale inferiore C (mm)	6,6 (5,6-7,0)	5,7 (5,5-6,2)	0,08
Segmento medio settale inferiore NC (mm)	0,0 (0,0-1,8)	0,0 (0,0-0,0)	0,754
<b>Segmenti <u>apicali</u>:</b>			
Segmento apicale anteriore C (mm)	4,2 (3,8-4,8)	3,0 (2,6-3,5)	<0,01
Segmento apicale anteriore NC (mm)	9,8 (8,7-10,4)	9,9 (7,2-12,3)	0,88
Segmento apicale laterale C (mm)	4,0 (3,7-4,4)	3,0 (2,9-3,4)	<0,01

Segmento apicale laterale NC (mm)	11,7 (9,5-13,3)	11,2 (8,1-14,0)	0,89
Segmento apicale inferiore C (mm)	3,9 (3,6-4,4)	3,3 (2,8-3,7)	<0,01
Segmento apicale inferiore NC (mm)	9,8 (7,6-10,9)	9,9 (8,1-13,0)	0,36
Segmento apicale settale C (mm)	4,6 (4,0-4,9)	3,5 (3,1-3,8)	<0,01
Segmento apicale settale NC (mm)	9,6 (8,9-11,0)	9,2 (7,5-12,0)	0,56

Tabella 6 Confronto dei diversi segmenti del modello AHA 17-segments, suddivisi in strato compatto e non compatto.

La Tabella 7 sottostante riporta l'analisi di ulteriori parametri ottenuti tramite misurazioni in CMR e distinti nei due gruppi in cui è stata suddivisa la popolazione sotto studio.

In particolare, i parametri inclusi sono:

- Numero dei segmenti della parete libera media con porzione compatta  $C \leq 5\text{mm}$ , ovvero il numero di segmenti con compattazione patologica a livello della parete libera media, n-FW C  $\leq 5$  (0 vs 4);
- Misura dello spessore dello strato compatto nei segmenti medi del setto (6,5mm vs 5,7mm) e della parete libera (5,7mm s 4,1mm);
- Rapporto tra la mediana degli spessori dei segmenti medi del setto interventricolare e la mediana degli spessori dei segmenti medi della parete libera, c-SIV/c-FW (1,14 vs 1,33).
- Presenza di muscoli papillari 'ben formati', che sono sempre presenti nella popolazione senza compattazione patologica e non ben formati o non rilevabili nella popolazione con compattazione patologica (100% vs 55,9%);
- Numero dei segmenti positivi al criterio di Petersen, maggiore nella popolazione con compattazione patologica (3 vs 5)

È interessante notare come, focalizzandosi su questi parametri più dettagliati e inerenti allo studio di un cuore con LVNC, praticamente tutti i valori mostrano una differenza statisticamente molto significativa tra le due popolazioni in esame, rappresentando un distinguo notevole fra le due.

Da sottolineare, inoltre, come mentre gli spessori dei segmenti medi non abbiano una differenza significativa tra le due popolazioni, al contrario tale differenza sussiste ed è significativa ( $p\text{-value} < 0,01$ ) tra gli spessori dei segmenti medi della parete libera, dove risultano molto più sottili nella popolazione con compattazione patologica.

**Tabella 7:** analisi dei parametri morfo-funzionali di CMR specifici della popolazione suddivisa in base alla presenza/assenza di compattazione patologica

<b>Variabili CMR</b>	<b>Assenza di compattazione patologica (n=17)</b>	<b>Presenza di compattazione patologica (n=34)</b>	<b>p-value</b>
<b>n. segmenti medi FW con spessore C &lt; 5 mm</b>	0 (0-1)	4 (3-4)	-
<b>Segmenti medi c-SIV (mm)</b>	6,5 (5,3-7,0)	5,7 (5,4-6,1)	0,15
<b>Segmenti medi c-FW, (mm)</b>	5,7 (5,2-6,0)	4,1 (3,6-4,5)	<0,01
<b>c-SIV/c-FW</b>	1,1 (1,0-1,2)	1,4 (1,2-1,6)	<0,01
<b>Presenza di muscoli papillari correttamente formati</b>	17 (100%)	19 (55,9%)	<0,01
<b>Numero di segmenti con NC/C ≥ 2.3</b>	3 (2-4)	5 (4-6)	<0,01

*Tabella 7 c-SIV/c-FW = rapporto tra i valori mediani degli spessori della parte compatta del SIV e del FW*



#### 2.4. ROC curve analysis

Mediante l'analisi con curva ROC, si evidenzia come valori di  $c\text{-SIV}/c\text{-FW} > 1,2$  siano in grado di discriminare, con una sensibilità del 79% e specificità del 70%, la presenza una dilatazione ventricolare sinistra associata a compattazione patologica.

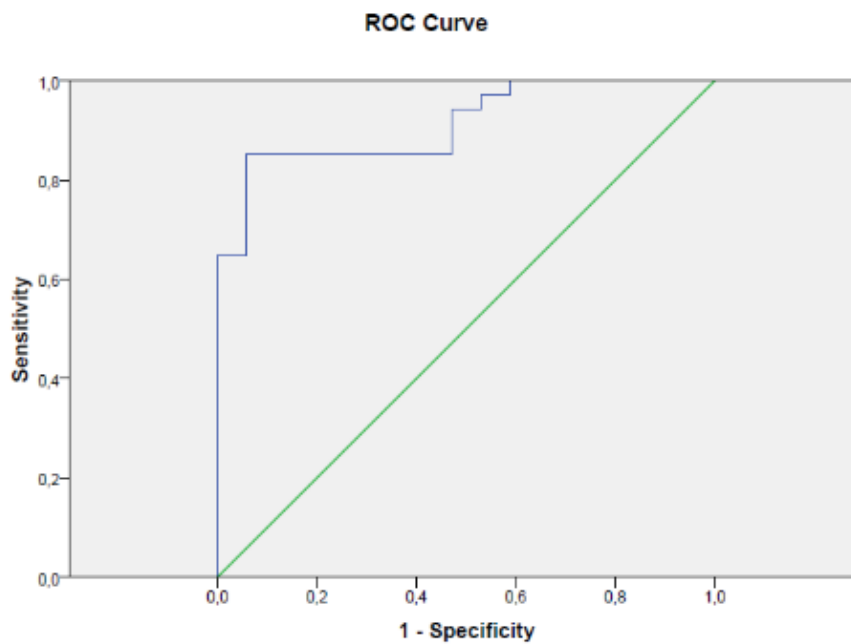


Figura 2: Analisi curva ROC. in verde la linea di riferimento, in blu il rapporto  $c\text{-SIV}/c\text{-FW}$

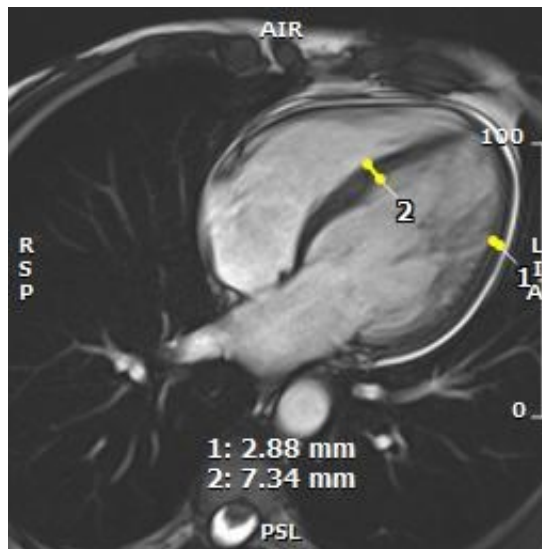
### 3. IMMAGINI CMR

#### A) Paziente 1

Si considera il paziente 1, il cui cuore è caratterizzato da dilatazione ventricolare sinistra e compattazione patologica.

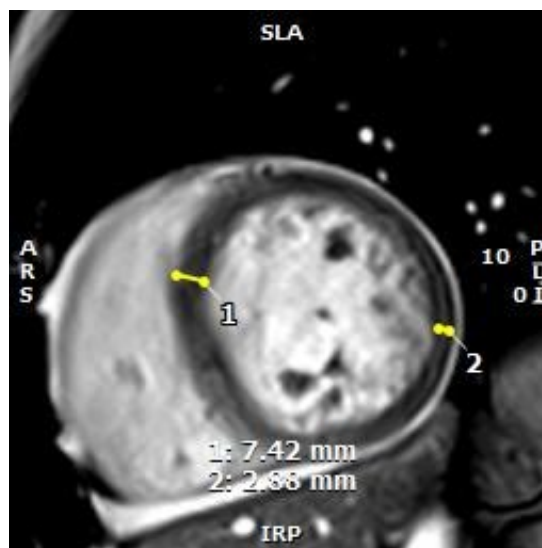
Il caso riportato è paradigmatico della condizione, per cui le peculiarità morfologiche risultano molto più evidenti anche rispetto ad altri pazienti-caso.

In *Figura 13* si può apprezzare la vista in asse lungo a quattro camere e, in giallo, le misurazioni degli spessori dello strato compatto in parete libera (1) e nel setto (2): si noti l'asimmetria di valori,  $c\text{-FW} = 2,9 \text{ mm}$  vs  $c\text{-SIV} = 7,4 \text{ mm}$ , con un rapporto  $c\text{-SIV}/c\text{-FW} = 2,6$ .



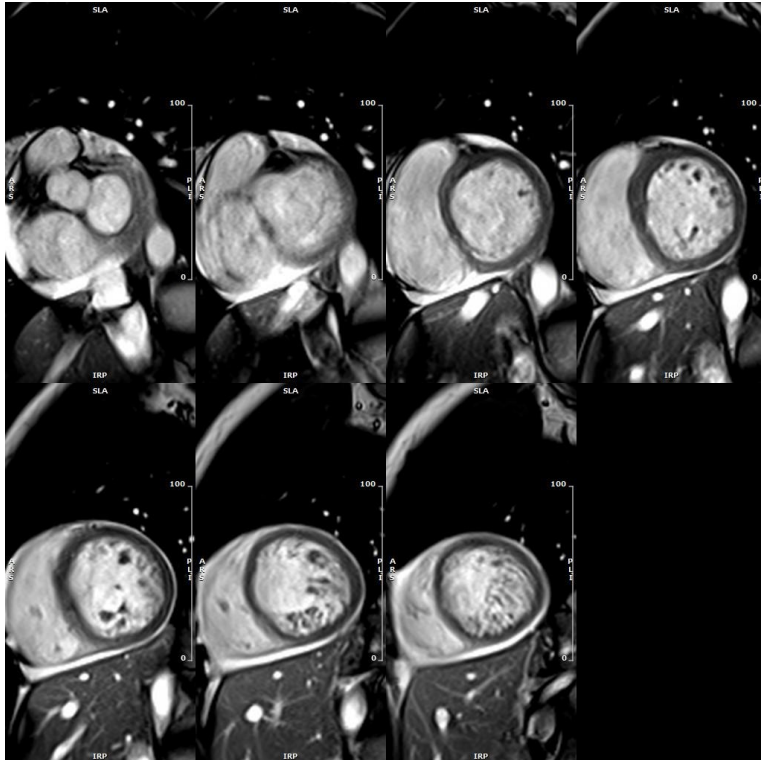
*Figura 13: misure in long-axis.*

In *Figura 14* è mostrata la vista in asse corto delle due camere ventricolari, in particolare si noti il ventricolo sinistro. Inoltre, in giallo, sono mostrate le misurazioni in mm dello spessore compatto in parete libera (2) e nel setto (1): si noti l'asimmetria di valori,  $c\text{-FW} = 2,9 \text{ mm}$  vs  $c\text{-SIV} = 7,4 \text{ mm}$ , con un rapporto  $c\text{-SIV}/c\text{-FW} = 2,6$ .



*Figura 14: misure in short-axis.*

Infine, in *Figura 15* è mostrata la sequenza di immagini in asse corto nelle quali è difficile apprezzare la presenza di muscoli papillari ben formati.

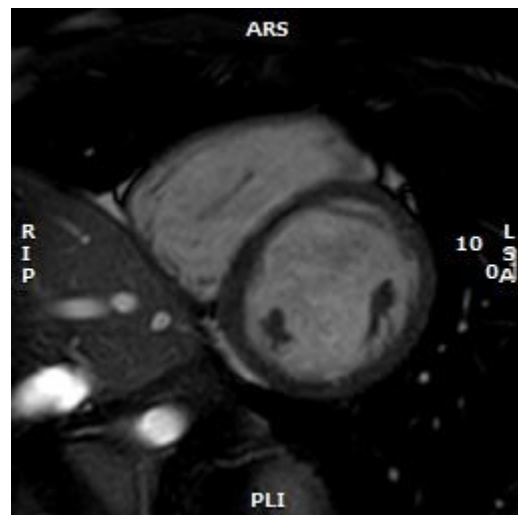


*Figura 15: sequenza di immagini in short-axis per la valutazione della presenza o dello stato dei muscoli papillari.*

## B) Paziente 2

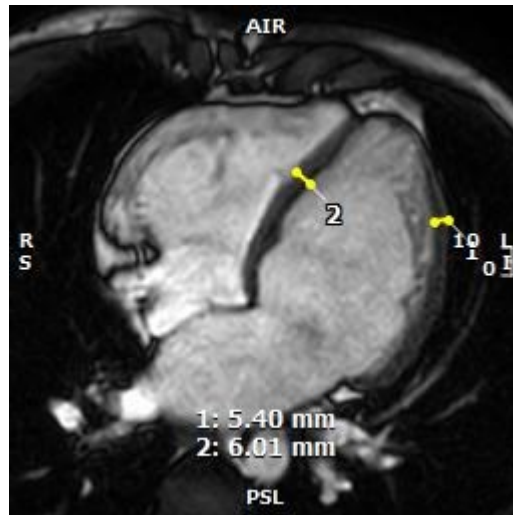
Si considera il caso del paziente 2, il cui cuore è caratterizzato da dilatazione ventricolare sinistra e compattazione NON patologica.

In *Figura 16* è mostrata una vista in asse corto. Si noti come gli spessori della parete libera e del setto interventricolare del ventricolo sinistro siano praticamente uguali, caratterizzati da quella simmetria concentrica tipica di questi casi.



*Figura 16: short-axis view.*

Infine in *Figura 17* sono segnate in giallo le misurazioni dello spessore compatto della parete libera (1) e del setto interventricolare (2) in asse lungo. Si noti come i due spessori siano pressoché sovrapponibili: c-FW = 5,40mm vs c-SIV = 6,01mm, con un c-SIV/c-FW = 1,1.



*Figura 18: misure in long-axis.*

## DISCUSSIONE

In Letteratura sono numerosi gli studi che hanno dimostrato come un'eccessiva trabecolazione ventricolare sinistra, unica e principale caratteristica fenotipica per la diagnosi di LVNC ed esplicitata dal rapporto di Petersen, non ha né valenza clinica né tantomeno prognostica “per sé” [40].

Difatti, come già visto nel corso di questa trattazione, studi precedenti riportano come il criterio di Petersen sia soddisfatto in almeno il 20% della popolazione generale [101], determinando, così, una consequenziale *overdiagnosis* di miocardio non compatto con i conseguenti risvolti clinici, emotivi e di politica sanitaria.

Nel MESA-trial, ad un follow up di circa 10 anni, si è visto che un aumento del rapporto NC/C, indice quindi di un fenotipo più grave di ipertrabecolazione, non si associa a riduzione della funzione sistolica ventricolare sinistra o ad un *outcome* clinico infausto. Al contrario, uno dei fattori di rischio individuabili in studi di CMR, che funge da reale predittore di un decorso clinico sfavorevole, risulta essere la riduzione <50% della frazione di eiezione del ventricolo sinistro.

Su questa linea, più recenti evidenze, in ambito di studi embriologici cardiaci, hanno abbandonato il vecchio concetto secondo il quale lo strato compatto sarebbe il risultato di un processo di compattazione del miocardio di per sé trabecolato, adottando la nuova idea secondo la quale lo strato compatto e lo strato ipertrabecolato si sviluppano indipendentemente l'uno dall'altro secondo quella che viene definita ‘*allometric growth*’, una ‘crescita allometrica’ [62].

Sulla base di questa nuova teoria, lo studio precedente [100] ha voluto testare proprio l'ipotesi per cui un sottosviluppo critico dello strato compatto rappresenti un determinante malattia-specifico di riduzione della funzione sistolica ventricolare sinistra in cuori con LVNC.

A tal fine, è stato misurato in CMR lo spessore dello strato compatto per ogni segmento del modello *AHA-17 segments* e confrontato tra pazienti-caso con LVNC associato a riduzione della frazione di eiezione (LVNCrEF) e pazienti-controllo con LVNC ma frazione di eiezione preservata (LVNCpEF) [100].

I risultati hanno mostrato che è proprio lo spessore dello strato compatto in diastole, e non più il rapporto NC/C, ad essere in grado di predire con una notevole accuratezza una disfunzione sistolica ventricolare sinistra in pazienti con LVNC isolata.

Tutto ciò ha la potenzialità di permettere una migliore comprensione della fisiopatologia sottostante alla disfunzione sistolica che può associarsi a LVNC, identificando un *cut-off* di spessore dello strato compatto della parete ventricolare sinistra in grado di differenziare in maniera più accurata pazienti con o senza una normale frazione di eiezione (LVEF).

In particolare, il suddetto studio indica come *cut-off* per la diagnosi di LVNC con ridotta LVEF la presenza di  $\geq n^{\circ} 2$  segmenti nella parete libera media con spessore compatto  $< 5\text{mm}$ . Questo sistema raggiunge una sensibilità del 74%.

Inoltre, l'assenza di tali valori di spessore, che indichino un sottosviluppo dello strato compatto, avrebbe un valore predittivo negativo del 100% nell'esclusione di pazienti con LVNC e ridotta LVEF.

L'evidente incapacità della misura dello spessore dello strato non compatto e del rapporto NC/C nel predire la disfunzione sistolica ventricolare sinistra è in accordo con l'idea per cui un'eccessiva trabecolazione di per sé non rappresenti un marker morfo-funzionale distintivo di LVNC, bensì una caratteristica fenotipica aspecifica, osservabile anche in associazione ad altre patologie e condizioni di *overload* patologico o fisiologico (cuore d'atleta e gravidanza).

L'ipertrabecolazione, infatti, rappresenta un aspetto fenotipico presente non solo nel miocardio non compatto ma anche in altre cardiomiopatie primitive (cardiomiopatia ipertrofica, cardiomiopatia dilatativa, cardiomiopatie congenite) e in forme di cardiomiopatie transitorie.

Si dimostra, quindi, che la compattazione patologica è in grado di identificare i pazienti con miocardio non compatto e disfunzione di pompa cardiaca.

Sulla base di queste osservazioni, abbiamo pensato di applicare questo nuovo metodo nella diagnosi differenziale in pazienti con dilatazione ventricolare sinistra. Al fine di distinguere in questo macrogruppo i pazienti che nascono con miocardio non compatto (LVNC “veri”) e in cui sia la dilatazione ventricolare secondaria a una disfunzione di pompa secondo un meccanismo di compenso in accordo alle forze di Frank-Starling o, viceversa, i pazienti che presentano una ipertrabecolatura come fenocopia o aspetto secondario a *overload* da dilatazione cardiaca nel quadro di una cardiomiopatia dilatativa primitiva idiopatica (DCM “veri”).

Considerando una popolazione di 51 pazienti con positività sia ai criteri diagnostici di cardiomiopatia dilatativa che al criterio di Petersen, diagnostico di miocardio non compatto, e suddividendola in due gruppi secondo presenza o assenza di compattazione patologica, è stata effettuata una serie di indagini anamnestiche e misurazioni in risonanza magnetica.

I risultati principali del nostro studio sono questi:

1. Non sussiste alcuna differenza statisticamente significativa in termini di dati clinici e anamnestiche fra le due popolazioni;
2. Non vi è alcuna differenza significativa nemmeno da un punto di vista di parametri standard di disfunzione di pompa o dilatazione ventricolare;
3. Per quanto riguarda la dilatazione secondaria a LVNC, si conferma la presenza di un’asimmetria di sviluppo della parte compatta che coinvolge esclusivamente la parete libera del ventricolo sinistro con risparmio, invece, della parte settale
4. Un valore di  $c\text{-SIV}/c\text{-FW} > 1,2$  rappresenta, con una buona sensibilità (70%) e specificità (79%), un *cut-off* per distinguere una asimmetria dello sviluppo della parte compatta tipica del cuore con miocardio non compatto da una simmetria concentrica tipica della ipertrofia parietale compensatoria di un cuore con cardiomiopatia dilatativa primitiva.

Inoltre, come già più volte sottolineato nel corso di questa trattazione, molto importante nella valutazione di un cuore con LVNC è la conformazione dei muscoli papillari. Il lavoro di Burke [63], riconosceva l'assenza di muscoli papillari ben formati come uno dei pilastri diagnostici di anatomia patologica per identificare i "veri" LVNC. Questo criterio è stato successivamente dimenticato e non più considerato nella Letteratura moderna, offuscato, invece, dal criterio di Petersen [55] e da un maggior focus sullo strato non compatto che, come visto, si sono rivelati piuttosto fallaci.

L'analisi del nostro studio comprende anche la morfologia dei muscoli papillari e documenta come la presenza di muscoli papillari poco formati sia associata in modo statisticamente significativo alla presenza di una dilatazione ventricolare sinistra e compattazione patologica mentre in un cuore dilatato con disfunzione di pompa ma in assenza di compattazione patologica, i muscoli papillari sono sempre ben riconoscibili in tutti i segmenti in immagini ad asse corto.



## CONCLUSIONI

In conclusione, il presente studio dimostra come una spiccata asimmetria nello spessore dello strato compatto tra setto e parete libera (indice di asimmetria  $c\text{-SIV}/c\text{-FW} > 1,2$ ) e l'ipo-apalasia dei muscoli papillari sono le due caratteristiche significativamente associate alla presenza di compattazione patologica con evoluzione a dilatazione ventricolare sinistra.

Invece, la presenza di una normale simmetria di spessore setto/parete libera e la presenza di muscoli papillari ben sviluppati, caratterizzano una cardiomiopatia dilatativa dove l'ipertrabecolatura è un epifenomeno da sovraccarico emodinamico.



## BIBLIOGRAFIA

1. Arbustini E, Serio A, Giuliani L, Narula N, Di Toro A. Left Ventricular Noncompaction. In: Fuster V, Narula J, Vaishnava P, Leon MB, Callans DJ, Rumsfeld JS, Poppas A, curatori. Fuster and Hurst's The Heart [Internet]. 15a ed. New York, NY: McGraw-Hill Education; 2022 [citato 4 aprile 2024]. Disponibile su: [accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?aid=1202454545](https://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?aid=1202454545)
2. Moore B, Prasad Dasi L. Quantifying left ventricular trabeculae function - application of image-based fractal analysis. *Physiol Rep*. settembre 2013;1(4):e00068.
3. Towbin JA, Lorts A, Jefferies JL. Left ventricular non-compaction cardiomyopathy. *The Lancet*. 22 agosto 2015;386(9995):813–25.
4. Engberding R, Bender F. Identification of a rare congenital anomaly of the myocardium by two-dimensional echocardiography: persistence of isolated myocardial sinusoids. *Am J Cardiol*. 1 giugno 1984;53(11):1733–4.
5. Jenni R, Oechslin EN, van der Loo B. Isolated ventricular non-compaction of the myocardium in adults. *Heart*. gennaio 2007;93(1):11–5.
6. Vaikhanskaya TG, Sivitskaya LN, Kurushko TV, Nizhnikava OG, Levdanskiy OD, Danilenko NG. Left ventricular noncompaction: a distinct cardiomyopathy or a composite anatomical syndrome? *Kardiologiya*. 14 dicembre 2018;58(11S):33–45.
7. Maron BJ, Towbin JA, Thiene G, Antzelevitch C, Corrado D, Arnett D, Moss AJ, Seidman CE, Young JB, American Heart Association, Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee, Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups, Council on Epidemiology and Prevention. Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies: an American Heart Association Scientific Statement from the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; and Council on Epidemiology and Prevention. *Circulation*. 11 aprile 2006;113(14):1807–16.
8. Elliott P, Andersson B, Arbustini E, Bilinska Z, Cecchi F, Charron P, Dubourg O, Kühl U, Maisch B, McKenna WJ, Monserrat L, Pankuweit S, Rapezzi C, Seferovic P, Tavazzi L, Keren A. Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European Society Of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J*. gennaio 2008;29(2):270–6.
9. Ichida F, Hamamichi Y, Miyawaki T, Ono Y, Kamiya T, Akagi T, Hamada H, Hirose O, Isobe T, Yamada K, Kurotobi S, Mito H, Miyake T, Murakami Y, Nishi T, Shinohara M, Seguchi M, Tashiro S, Tomimatsu H. Clinical features of isolated noncompaction of the ventricular myocardium: long-term clinical course,

- hemodynamic properties, and genetic background. *J Am Coll Cardiol.* luglio 1999;34(1):233–40.
10. Ritter M, Oechslin E, Sütsch G, Attenhofer C, Schneider J, Jenni R. Isolated noncompaction of the myocardium in adults. *Mayo Clin Proc.* gennaio 1997;72(1):26–31.
  11. Oechslin EN, Attenhofer Jost CH, Rojas JR, Kaufmann PA, Jenni R. Long-term follow-up of 34 adults with isolated left ventricular noncompaction: a distinct cardiomyopathy with poor prognosis. *J Am Coll Cardiol.* agosto 2000;36(2):493–500.
  12. Sandhu R, Finkelhor RS, Gunawardena DR, Bahler RC. Prevalence and characteristics of left ventricular noncompaction in a community hospital cohort of patients with systolic dysfunction. *Echocardiography.* gennaio 2008;25(1):8–12.
  13. Stanton C, Bruce C, Connolly H, Brady P, Syed I, Hodge D, Asirvatham S, Friedman P. Isolated left ventricular noncompaction syndrome. *Am J Cardiol.* 15 ottobre 2009;104(8):1135–8.
  14. Kovacevic-Preradovic T, Jenni R, Oechslin EN, Noll G, Seifert B, Attenhofer Jost CH. Isolated left ventricular noncompaction as a cause for heart failure and heart transplantation: a single center experience. *Cardiology.* 2009;112(2):158–64.
  15. Ross SB, Jones K, Blanch B, Puranik R, McGeechan K, Barratt A, Semsarian C. A systematic review and meta-analysis of the prevalence of left ventricular non-compaction in adults. *Eur Heart J.* 7 aprile 2020;41(14):1428–36.
  16. Ichida F. Left ventricular noncompaction. *Circ J.* gennaio 2009;73(1):19–26.
  17. Oechslin E, Jenni R. Left ventricular non-compaction revisited: a distinct phenotype with genetic heterogeneity? *Eur Heart J.* giugno 2011;32(12):1446–56.
  18. Zarrouk-Mahjoub S, Finsterer J. Noncompaction with valve abnormalities is rarely associated with neurologic or genetic disease. *Int J Cardiol.* 1 gennaio 2016;202:627–8.
  19. Kohli SK, Pantazis AA, Shah JS, Adeyemi B, Jackson G, McKenna WJ, Sharma S, Elliott PM. Diagnosis of left-ventricular non-compaction in patients with left-ventricular systolic dysfunction: time for a reappraisal of diagnostic criteria? *Eur Heart J.* gennaio 2008;29(1):89–95.
  20. Luijckx T, Cramer MJ, Zaidi A, Rienks R, Senden PJ, Sharma S, van Hellemond FJ, Buckens CF, Mali WP, Velthuis BK. Ethnic differences in ventricular hypertrabeculation on cardiac MRI in elite football players. *Neth Heart J.* ottobre 2012;20(10):389–95.

21. Sedmera D, Thompson RP. Myocyte proliferation in the developing heart. *Dev Dyn.* giugno 2011;240(6):1322–34.
22. Sedmera D, Pexieder T, Vuillemin M, Thompson RP, Anderson RH. Developmental patterning of the myocardium. *Anat Rec.* 1 aprile 2000;258(4):319–37.
23. Del Monte-Nieto G, Ramialison M, Adam AAS, Wu B, Aharonov A, D’Uva G, Bourke LM, Pitulescu ME, Chen H, de la Pompa JL, Shou W, Adams RH, Harten SK, Tzahor E, Zhou B, Harvey RP. Control of cardiac jelly dynamics by NOTCH1 and NRG1 defines the building plan for trabeculation. *Nature.* maggio 2018;557(7705):439–45.
24. Yang J, Bücker S, Jungblut B, Böttger T, Cinnamon Y, Tchorz J, Müller M, Bettler B, Harvey R, Sun QY, Schneider A, Braun T. Inhibition of Notch2 by Numb/Numbl-like controls myocardial compaction in the heart. *Cardiovasc Res.* 1 novembre 2012;96(2):276–85.
25. Choquet C, Nguyen THM, Sicard P, Buttigieg E, Tran TT, Kober F, Varlet I, Sturny R, Costa MW, Harvey RP, Nguyen C, Rihet P, Richard S, Bernard M, Kelly RG, Lalevée N, Miquerol L. Deletion of Nkx2-5 in trabecular myocardium reveals the developmental origins of pathological heterogeneity associated with ventricular non-compaction cardiomyopathy. *PLoS Genet.* luglio 2018;14(7):e1007502.
26. Lowery JW, de Caestecker MP. BMP signaling in vascular development and disease. *Cytokine Growth Factor Rev.* agosto 2010;21(4):287–98.
27. Lu SY, Sheikh F, Sheppard PC, Fresnoza A, Duckworth ML, Detillieux KA, Cattini PA. FGF-16 is required for embryonic heart development. *Biochem Biophys Res Commun.* 22 agosto 2008;373(2):270–4.
28. Salvucci O, Tosato G. Essential roles of EphB receptors and EphrinB ligands in endothelial cell function and angiogenesis. *Adv Cancer Res.* 2012;114:21–57.
29. Hall CE, Hurtado R, Hewett KW, Shulimovich M, Poma CP, Reckova M, Justus C, Pennisi DJ, Tobita K, Sedmera D, Gourdie RG, Mikawa T. Hemodynamic-dependent patterning of endothelin converting enzyme 1 expression and differentiation of impulse-conducting Purkinje fibers in the embryonic heart. *Development.* febbraio 2004;131(3):581–92.
30. Hansson EM, Lanner F, Das D, Mutvei A, Marklund U, Ericson J, Farnebo F, Stumm G, Stenmark H, Andersson ER, Lendahl U. Control of Notch-ligand endocytosis by ligand-receptor interaction. *J Cell Sci.* 1 settembre 2010;123(Pt 17):2931–42.
31. Stankunas K, Hang CT, Tsun ZY, Chen H, Lee NV, Wu JI, Shang C, Bayle JH, Shou W, Iruela-Arispe ML, Chang CP. Endocardial Brg1 represses

ADAMTS1 to maintain the microenvironment for myocardial morphogenesis. *Dev Cell.* febbraio 2008;14(2):298–311.

32. Ross SB, Singer ES, Driscoll E, Nowak N, Yeates L, Puranik R, Sy RW, Rajagopalan S, Barratt A, Ingles J, Bagnall RD, Semsarian C. Genetic architecture of left ventricular noncompaction in adults. *Hum Genome Var.* 2020;7:33.

33. Bleyl SB, Mumford BR, Thompson V, Carey JC, Pysker TJ, Chin TK, Ward K. Neonatal, lethal noncompaction of the left ventricular myocardium is allelic with Barth syndrome. *Am J Hum Genet.* ottobre 1997;61(4):868–72.

34. Karkucinska-Wieckowska A, Trubicka J, Werner B, Kokoszynska K, Pajdowska M, Pronicki M, Czarnowska E, Lebiedzinska M, Sykut-Cegielska J, Ziolkowska L, Jaron W, Dobrzanska A, Ciara E, Wieckowski MR, Pronicka E. Left ventricular noncompaction (LVNC) and low mitochondrial membrane potential are specific for Barth syndrome. *J Inherit Metab Dis.* novembre 2013;36(6):929–37.

35. Gati S, Chandra N, Bennett RL, Reed M, Kervio G, Panoulas VF, Ghani S, Sheikh N, Zaidi A, Wilson M, Papadakis M, Carré F, Sharma S. Increased left ventricular trabeculation in highly trained athletes: do we need more stringent criteria for the diagnosis of left ventricular non-compaction in athletes? *Heart.* marzo 2013;99(6):401–8.

36. Gati S, Papadakis M, Papamichael ND, Zaidi A, Sheikh N, Reed M, Sharma R, Thilaganathan B, Sharma S. Reversible de novo left ventricular trabeculations in pregnant women: implications for the diagnosis of left ventricular noncompaction in low-risk populations. *Circulation.* 5 agosto 2014;130(6):475–83.

37. Piga A, Longo F, Musallam KM, Veltri A, Ferroni F, Chiribiri A, Bonamini R. Left ventricular noncompaction in patients with  $\beta$ -thalassemia: uncovering a previously unrecognized abnormality. *Am J Hematol.* dicembre 2012;87(12):1079–83.

38. Markovic NS, Dimkovic N, Damjanovic T, Loncar G, Dimkovic S. Isolated ventricular noncompaction in patients with chronic renal failure. *Clin Nephrol.* luglio 2008;70(1):72–6.

39. Paun B, Bijmens B, Butakoff C. Relationship between the left ventricular size and the amount of trabeculations. *Int J Numer Method Biomed Eng.* marzo 2018;34(3).

40. Blaha MJ, DeFilippis AP. Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA): JACC Focus Seminar 5/8. *J Am Coll Cardiol.* 29 giugno 2021;77(25):3195–216.

41. Pignatelli RH, McMahon CJ, Dreyer WJ, Denfield SW, Price J, Belmont JW, Craigen WJ, Wu J, El Said H, Bezold LI, Clunie S, Fernbach S, Bowles NE, Towbin JA. Clinical characterization of left ventricular noncompaction in

children: a relatively common form of cardiomyopathy. *Circulation*. 25 novembre 2003;108(21):2672–8.

42. Brescia ST, Rossano JW, Pignatelli R, Jefferies JL, Price JF, Decker JA, Denfield SW, Dreyer WJ, Smith O, Towbin JA, Kim JJ. Mortality and sudden death in pediatric left ventricular noncompaction in a tertiary referral center. *Circulation*. 4 giugno 2013;127(22):2202–8.

43. Duru F, Candinas R. Noncompaction of ventricular myocardium and arrhythmias. *J Cardiovasc Electrophysiol*. aprile 2000;11(4):493.

44. Murphy RT, Thaman R, Blanes JG, Ward D, Sevdalis E, Papra E, Kiotsekoglou A, Tome MT, Pellerin D, McKenna WJ, Elliott PM. Natural history and familial characteristics of isolated left ventricular non-compaction. *Eur Heart J*. gennaio 2005;26(2):187–92.

45. Bhatia NL, Tajik AJ, Wilansky S, Steidley DE, Mookadam F. Isolated noncompaction of the left ventricular myocardium in adults: a systematic overview. *J Card Fail*. settembre 2011;17(9):771–8.

46. Joong A, Hayes DA, Anderson BR, Zuckerman WA, Carroll SJ, Lai WW. Comparison of Echocardiographic Diagnostic Criteria of Left Ventricular Noncompaction in a Pediatric Population. *Pediatr Cardiol*. ottobre 2017;38(7):1493–504.

47. Charron P, Arad M, Arbustini E, Basso C, Bilinska Z, Elliott P, Helio T, Keren A, McKenna WJ, Monserrat L, Pankuweit S, Perrot A, Rapezzi C, Ristic A, Seggewiss H, van Langen I, Tavazzi L, European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. Genetic counselling and testing in cardiomyopathies: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J*. novembre 2010;31(22):2715–26.

48. Hoedemaekers YM, Caliskan K, Michels M, Frohn-Mulder I, van der Smagt JJ, Phefferkorn JE, Wessels MW, ten Cate FJ, Sijbrands EJG, Dooijes D, Majoor-Krakauer DF. The importance of genetic counseling, DNA diagnostics, and cardiologic family screening in left ventricular noncompaction cardiomyopathy. *Circ Cardiovasc Genet*. giugno 2010;3(3):232–9.

49. Steffel J, Kobza R, Oechslin E, Jenni R, Duru F. Electrocardiographic characteristics at initial diagnosis in patients with isolated left ventricular noncompaction. *Am J Cardiol*. 1 ottobre 2009;104(7):984–9.

50. Chin TK, Perloff JK, Williams RG, Jue K, Mohrmann R. Isolated noncompaction of left ventricular myocardium. A study of eight cases. *Circulation*. agosto 1990;82(2):507–13.

51. Jenni R, Oechslin E, Schneider J, Attenhofer Jost C, Kaufmann PA. Echocardiographic and pathoanatomical characteristics of isolated left ventricular

non-compaction: a step towards classification as a distinct cardiomyopathy. *Heart*. dicembre 2001;86(6):666–71.

52. Frischknecht BS, Attenhofer Jost CH, Oechslin EN, Seifert B, Hoigné P, Roos M, Jenni R. Validation of noncompaction criteria in dilated cardiomyopathy, and valvular and hypertensive heart disease. *J Am Soc Echocardiogr*. agosto 2005;18(8):865–72.

53. Gebhard C, Stähli BE, Greutmann M, Biaggi P, Jenni R, Tanner FC. Reduced left ventricular compacta thickness: a novel echocardiographic criterion for non-compaction cardiomyopathy. *J Am Soc Echocardiogr*. ottobre 2012;25(10):1050–7.

54. Stöllberger C, Finsterer J, Blazek G. Left ventricular hypertrabeculation/noncompaction and association with additional cardiac abnormalities and neuromuscular disorders. *Am J Cardiol*. 15 ottobre 2002;90(8):899–902.

55. Petersen SE, Selvanayagam JB, Wiesmann F, Robson MD, Francis JM, Anderson RH, Watkins H, Neubauer S. Left ventricular non-compaction: insights from cardiovascular magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol*. 5 luglio 2005;46(1):101–5.

56. Jacquier A, Thuny F, Jop B, Giorgi R, Cohen F, Gaubert JY, Vidal V, Bartoli JM, Habib G, Moulin G. Measurement of trabeculated left ventricular mass using cardiac magnetic resonance imaging in the diagnosis of left ventricular non-compaction. *Eur Heart J*. maggio 2010;31(9):1098–104.

57. Stacey RB, Andersen MM, St Clair M, Hundley WG, Thohan V. Comparison of systolic and diastolic criteria for isolated LV noncompaction in CMR. *JACC Cardiovasc Imaging*. settembre 2013;6(9):931–40.

58. Captur G, Muthurangu V, Cook C, Flett AS, Wilson R, Barison A, Sado DM, Anderson S, McKenna WJ, Mohun TJ, Elliott PM, Moon JC. Quantification of left ventricular trabeculae using fractal analysis. *J Cardiovasc Magn Reson*. 10 maggio 2013;15(1):36.

59. Ivanov A, Dabiesingh DS, Bhumireddy GP, Mohamed A, Asfour A, Briggs WM, Ho J, Khan SA, Grossman A, Klem I, Sacchi TJ, Heitner JF. Prevalence and Prognostic Significance of Left Ventricular Noncompaction in Patients Referred for Cardiac Magnetic Resonance Imaging. *Circ Cardiovasc Imaging*. settembre 2017;10(9):e006174.

60. Dodd JD, Holmvang G, Hoffmann U, Ferencik M, Abbara S, Brady TJ, Cury RC. Quantification of left ventricular noncompaction and trabecular delayed hyperenhancement with cardiac MRI: correlation with clinical severity. *AJR Am J Roentgenol*. ottobre 2007;189(4):974–80.



61. Grigoratos C, Barison A, Ivanov A, Andreini D, Amzulescu MS, Mazurkiewicz L, De Luca A, Grzybowski J, Masci PG, Marczak M, Heitner JF, Schwitter J, Gerber BL, Emdin M, Aquaro GD. Meta-Analysis of the Prognostic Role of Late Gadolinium Enhancement and Global Systolic Impairment in Left Ventricular Noncompaction. *JACC Cardiovasc Imaging*. novembre 2019;12(11 Pt 1):2141–51.
62. Petersen SE, Aung N, Sanghvi MM, Zemrak F, Fung K, Paiva JM, Francis JM, Khanji MY, Lukaschuk E, Lee AM, Carapella V, Kim YJ, Leeson P, Piechnik SK, Neubauer S. Reference ranges for cardiac structure and function using cardiovascular magnetic resonance (CMR) in Caucasians from the UK Biobank population cohort. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*. 5 dicembre 2016;19(1):18.
63. Burke A, Mont E, Kutys R, Virmani R. Left ventricular noncompaction: a pathological study of 14 cases. *Human Pathology*. 1 aprile 2005;36(4):403–11.
64. Wang J, Kong X, Han P, Hu B, Cao F, Liu Y, Zhu Q. Combination of mitochondrial myopathy and biventricular hypertrabeculation/noncompaction. *Neuromuscul Disord*. febbraio 2016;26(2):165–9.
65. Paterick TE, Tercius AJ, Agarwal A, Treiber SC, Khandheria BK, Tajik AJ. Double jeopardy in the echocardiography laboratory: coexistence of two distinct cardiomyopathies? *Echocardiography*. settembre 2014;31(8):931–5.
66. Pfammatter JP, Paul T, Flik J, Drescher J, Kallfelz HC. [Q-fever associated myocarditis in a 14-year-old boy]. *Z Kardiol*. novembre 1995;84(11):947–50.
67. Rabelo CF, Batistella F, Godinho RN, Machado TS, Velho FJP, Staub HL. Systemic lupus erythematosus and transient left ventricular noncompaction. *Acta Reumatol Port*. 2014;39(3):274–6.
68. Czosek RJ, Spar DS, Khoury PR, Anderson JB, Wilmot I, Knilans TK, Jefferies JL. Outcomes, arrhythmic burden and ambulatory monitoring of pediatric patients with left ventricular non-compaction and preserved left ventricular function. *Am J Cardiol*. 1 aprile 2015;115(7):962–6.
69. Maron BJ, Udelson JE, Bonow RO, Nishimura RA, Ackerman MJ, Estes NAM, Cooper LT, Link MS, Maron MS, American Heart Association Electrocardiography and Arrhythmias Committee of Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular Disease in Young, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, Council on Functional Genomics and Translational Biology, and American College of Cardiology. Eligibility and Disqualification Recommendations for Competitive Athletes With Cardiovascular Abnormalities: Task Force 3: Hypertrophic Cardiomyopathy, Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy and Other Cardiomyopathies, and Myocarditis: A Scientific Statement From the American Heart Association and American College of Cardiology. *Circulation*. 1 dicembre 2015;132(22):e273-280.

70. Pelliccia A, Solberg EE, Papadakis M, Adami PE, Biffi A, Caselli S, La Gerche A, Niebauer J, Pressler A, Schmied CM, Serratosa L, Halle M, Van Buuren F, Borjesson M, Carrè F, Panhuyzen-Goedkoop NM, Heidbuchel H, Olivotto I, Corrado D, Sinagra G, Sharma S. Recommendations for participation in competitive and leisure time sport in athletes with cardiomyopathies, myocarditis, and pericarditis: position statement of the Sport Cardiology Section of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC). *Eur Heart J*. 1 gennaio 2019;40(1):19–33.
71. Subahi A, Hassan AAI, Abubakar H, Ibrahim W. Isolated left ventricular non-compaction (LVNC) and recurrent strokes: to anticoagulate or not to anticoagulate, that is the question. *BMJ Case Rep*. 13 ottobre 2017;2017:bcr2017220954.
72. Finsterer J, Stöllberger C, Towbin JA. Left ventricular noncompaction cardiomyopathy: cardiac, neuromuscular, and genetic factors. *Nat Rev Cardiol*. aprile 2017;14(4):224–37.
73. Stöllberger C, Blazek G, Dobias C, Hanafin A, Wegner C, Finsterer J. Frequency of stroke and embolism in left ventricular hypertrabeculation/noncompaction. *Am J Cardiol*. 1 ottobre 2011;108(7):1021–3.
74. Abdelnaby M, Almaghraby A, Abdelkarim O, Saleh Y, Hammad B, Badran H. The role of rivaroxaban in left ventricular thrombi. *Anatol J Cardiol*. gennaio 2019;21(1):47–50.
75. Abdelnabi M, Saleh Y, Fareed A, Nossikof A, Wang L, Morsi M, Eshak N, Abdelkarim O, Badran H, Almaghraby A. Comparative Study of Oral Anticoagulation in Left Ventricular Thrombi (No-LVT Trial). *J Am Coll Cardiol*. 30 marzo 2021;77(12):1590–2.
76. Al-Abcha A, Herzallah K, Saleh Y, Mujer M, Abdelkarim O, Abdelnabi M, Almaghraby A, Abela GS. The Role of Direct Oral Anticoagulants Versus Vitamin K Antagonists in the Treatment of Left Ventricular Thrombi: A Meta-Analysis and Systematic Review. *Am J Cardiovasc Drugs*. luglio 2021;21(4):435–41.
77. Aras D, Tufekcioglu O, Ergun K, Ozeke O, Yildiz A, Topaloglu S, Deveci B, Sahin O, Kisacik HL, Korkmaz S. Clinical features of isolated ventricular noncompaction in adults long-term clinical course, echocardiographic properties, and predictors of left ventricular failure. *J Card Fail*. dicembre 2006;12(9):726–33.
78. Zuccarino F, Vollmer I, Sanchez G, Navallas M, Pugliese F, Gayete A. Left ventricular noncompaction: imaging findings and diagnostic criteria. *AJR Am J Roentgenol*. maggio 2015;204(5):W519-530.
79. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Colvin MM, Drazner MH, Filippatos GS, Fonarow GC, Givertz MM, Hollenberg SM, Lindenfeld J, Masoudi FA, McBride PE, Peterson PN, Stevenson LW, Westlake C.

2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *Circulation*. 8 agosto 2017;136(6):e137–61.

80. Towbin JA, Jefferies JL. Cardiomyopathies Due to Left Ventricular Noncompaction, Mitochondrial and Storage Diseases, and Inborn Errors of Metabolism. *Circ Res*. 15 settembre 2017;121(7):838–54.

81. Towbin JA, McKenna WJ, Abrams DJ, Ackerman MJ, Calkins H, Darrieux FCC, Daubert JP, de Chillou C, DePasquale EC, Desai MY, Estes NAM, Hua W, Indik JH, Ingles J, James CA, John RM, Judge DP, Keegan R, Krahn AD, Link MS, Marcus FI, McLeod CJ, Mestroni L, Priori SG, Saffitz JE, Sanatani S, Shimizu W, van Tintelen JP, Wilde AAM, Zareba W. 2019 HRS expert consensus statement on evaluation, risk stratification, and management of arrhythmogenic cardiomyopathy. *Heart Rhythm*. novembre 2019;16(11):e301–72.

82. Bertini M, Ziacchi M, Biffi M, Biagini E, Rocchi G, Martignani C, Ferlito M, Pasquale F, Cervi E, Branzi A, Rapezzi C, Boriani G. Effects of cardiac resynchronisation therapy on dilated cardiomyopathy with isolated ventricular non-compaction. *Heart*. febbraio 2011;97(4):295–300.

83. Qiu Q, Chen Y xin, Mai J ting, Yuan W liang, Wei Y lin, Liu Y mei, Yang L, Wang JF. Effects of cardiac resynchronization therapy on left ventricular remodeling and dyssynchrony in patients with left ventricular noncompaction and heart failure. *Int J Cardiovasc Imaging*. febbraio 2015;31(2):329–37.

84. Stamou SC, Lefrak EA, Athari FC, Burton NA, Massimiano PS. Heart transplantation in a patient with isolated noncompaction of the left ventricular myocardium. *Ann Thorac Surg*. maggio 2004;77(5):1806–8.

85. Vaidya VR, Lyle M, Miranda WR, Farwati M, Isath A, Patlolla SH, Hodge DO, Asirvatham SJ, Kapa S, Deshmukh AJ, Foley TA, Michelena HI, Connolly HM, Melduni RM. Long-Term Survival of Patients With Left Ventricular Noncompaction. *J Am Heart Assoc*. 19 gennaio 2021;10(2):e015563.

86. Haas J, Frese KS, Peil B, Kloos W, Keller A, Nietsch R, Feng Z, Müller S, Kayvanpour E, Vogel B, Sedaghat-Hamedani F, Lim WK, Zhao X, Fradkin D, Köhler D, Fischer S, Franke J, Marquart S, Barb I, Li DT, Amr A, Ehlermann P, Mereles D, Weis T, Hassel S, Kremer A, King V, Wirsz E, Isnard R, Komajda M, Serio A, Grasso M, Syrris P, Wicks E, Plagnol V, Lopes L, Gadgaard T, Eiskjær H, Jørgensen M, Garcia-Giustiniani D, Ortiz-Genga M, Crespo-Leiro MG, Deprez RHL, Christiaans I, van Rijsingen IA, Wilde AA, Waldenstrom A, Bolognesi M, Bellazzi R, Mörner S, Bermejo JL, Monserrat L, Villard E, Mogensen J, Pinto YM, Charron P, Elliott P, Arbustini E, Katus HA, Meder B. Atlas of the clinical genetics of human dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J*. 7 maggio 2015;36(18):1123–1135a.

87. Kaski JP, Arbelo E. The 2023 ESC guidelines for the management of cardiomyopathies: the 10 commandments. *European Heart Journal*. 1 aprile 2024;45(13):1101.
88. Codd MB, Sugrue DD, Gersh BJ, Melton LJ. Epidemiology of idiopathic dilated and hypertrophic cardiomyopathy. A population-based study in Olmsted County, Minnesota, 1975-1984. *Circulation*. settembre 1989;80(3):564–72.
89. Hershberger RE, Hedges DJ, Morales A. Dilated cardiomyopathy: the complexity of a diverse genetic architecture. *Nat Rev Cardiol*. settembre 2013;10(9):531–47.
90. Dec GW, Fuster V. Idiopathic dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 8 dicembre 1994;331(23):1564–75.
91. Wh A, Bh L. The challenge of cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology* [Internet]. maggio 1989 [citato 3 aprile 2024];13(6). Disponibile su: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2649530/>
92. Hershberger RE, Givertz MM, Ho CY, Judge DP, Kantor PF, McBride KL, Morales A, Taylor MRG, Vatta M, Ware SM. Genetic Evaluation of Cardiomyopathy-A Heart Failure Society of America Practice Guideline. *J Card Fail*. maggio 2018;24(5):281–302.
93. Ackerman MJ, Priori SG, Willems S, Berul C, Brugada R, Calkins H, Camm AJ, Ellinor PT, Gollob M, Hamilton R, Hershberger RE, Judge DP, Le Marec H, McKenna WJ, Schulze-Bahr E, Semsarian C, Towbin JA, Watkins H, Wilde A, Wolpert C, Zipes DP. HRS/EHRA expert consensus statement on the state of genetic testing for the channelopathies and cardiomyopathies this document was developed as a partnership between the Heart Rhythm Society (HRS) and the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Heart Rhythm*. agosto 2011;8(8):1308–39.
94. Manolio TA, Baughman KL, Rodeheffer R, Pearson TA, Bristow JD, Michels VV, Abelmann WH, Harlan WR. Prevalence and etiology of idiopathic dilated cardiomyopathy (summary of a National Heart, Lung, and Blood Institute workshop). *Am J Cardiol*. 1 giugno 1992;69(17):1458–66.
95. Russo V, Lovato L, Ligabue G. Cardiac MRI: technical basis. *Radiol med*. 1 novembre 2020;125(11):1040–55.
96. Cerqueira MD, Weissman NJ, Dilsizian V, Jacobs AK, Kaul S, Laskey WK, Pennell DJ, Rumberger JA, Ryan T, Verani MS, American Heart Association Writing Group on Myocardial Segmentation and Registration for Cardiac Imaging. Standardized myocardial segmentation and nomenclature for tomographic imaging of the heart. A statement for healthcare professionals from the Cardiac Imaging Committee of the Council on Clinical Cardiology of the American Heart Association. *Circulation*. 29 gennaio 2002;105(4):539–42.

97. Kramer CM, Barkhausen J, Bucciarelli-Ducci C, Flamm SD, Kim RJ, Nagel E. Standardized cardiovascular magnetic resonance imaging (CMR) protocols: 2020 update. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*. 20 gennaio 2020;22(1):17.
98. Schulz-Menger J, Bluemke DA, Bremerich J, Flamm SD, Fogel MA, Friedrich MG, Kim RJ, von Knobelsdorff-Brenkenhoff F, Kramer CM, Pennell DJ, Plein S, Nagel E. Standardized image interpretation and post-processing in cardiovascular magnetic resonance - 2020 update: Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR): Board of Trustees Task Force on Standardized Post-Processing. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*. 20 gennaio 2020;22(1):19.
99. De Lazzari M, Zorzi A, Bettella N, Cipriani A, Pilichou K, Cason M, Vessella T, Sarto P, Gualea MR, Chianura F, Tardini L, Ricci G, Mazzanti I, Ricci F, Motta R, Perazzolo Marra M, Corrado D. Papillary Muscles Abnormalities in Athletes With Otherwise Unexplained T-Wave Inversion in the ECG Lateral Leads. *J Am Heart Assoc*. 2 febbraio 2021;10(3):e019239.
100. De Lazzari M, Brunetti G, Frasson E, Zorzi A, Cipriani A, Migliore F, De Conti G, Motta R, Perazzolo Marra M, Corrado D. Thinning of compact layer and systolic dysfunction in isolated left ventricular non-compaction: A cardiac magnetic resonance study. *International Journal of Cardiology*. 15 febbraio 2024;397:131614.
101. Zemrak F, Ahlman MA, Captur G, Mohiddin SA, Kawel-Boehm N, Prince MR, Moon JC, Hundley WG, Lima JAC, Bluemke DA, Petersen SE. The relationship of left ventricular trabeculation to ventricular function and structure over a 9.5-year follow-up: the MESA study. *J Am Coll Cardiol*. 11 novembre 2014;64(19):1971–80.