

# **UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA**

## **CORSO DI LAUREA MAGISTRALE IN MEDICINA E CHIRURGIA**

Dipartimento di Scienze Cardio-Toraco-Vascolari e Sanità Pubblica (DSCTV)

Direttore: Ch.mo Prof. Federico Rea

Clinica cardiologica, Azienda Ospedaliera Universitaria di Padova

Direttore: Ch.mo Prof. Sabino Iliceto

TESI DI LAUREA

### **SIGNIFICATO CLINICO E PROGNOSTICO DEL LATE GADOLINIUM ENHANCEMENT GIUNZIONALE NEI PAZIENTI CON CARDIOMIOPATIA DILATATIVA NON ISCHEMICA**

Relatore: Prof.ssa Martina Perazzolo Marra

Correlatore: Dott.ssa Laura De Michieli

Laureando: Matteo Dalla Libera

Matricola N° 1120569

Anno Accademico 2021/2022



# INDICE

<b>ABSTRACT.....</b>	<b>3</b>
<b>RIASSUNTO.....</b>	<b>5</b>
<b>ABBREVIAZIONI .....</b>	<b>7</b>
<b>1. INTRODUZIONE .....</b>	<b>9</b>
1.1    DEFINIZIONE.....	9
1.2    EPIDEMIOLOGIA .....	9
1.3    CLASSIFICAZIONE ED EZIOLOGIA .....	11
1.3.1    Cardiomiopatia dilatativa geneticamente determinata .....	14
1.3.2    Cardiomiopatia dilatativa non geneticamente determinata .....	17
1.4    STORIA NATURALE .....	21
1.5    MANIFESTAZIONI CLINICHE .....	24
1.6    DIAGNOSI.....	26
1.7    FATTORI PROGNOSTICI .....	30
1.8    RISONANZA MAGNETICA CARDIACA (RMC).....	31
1.9    IPERTENSIONE POLMONARE ASSOCIATA A MALATTIE DEL CUORE SINISTRO .....	34
<b>2. SCOPI DELLO STUDIO.....</b>	<b>39</b>
<b>3. MATERIALI E METODI.....</b>	<b>41</b>
3.1    POPOLAZIONE DELLO STUDIO .....	41
3.2    RACCOLTA DATI .....	42
3.3    FOLLOW-UP.....	43
3.4    RISONANZA MAGNETICA CARDIACA .....	44
3.5    CATETERISMO CARDIACO .....	46
3.6    ANALISI STATISTICA.....	46
<b>4. RISULTATI .....</b>	<b>47</b>
4.1    POPOLAZIONE DELLO STUDIO E CARATTERISTICHE CLINICHE.....	47
4.2    RISONANZA MAGNETICA CARDIACA .....	50
4.3    CATETERISMO CARDIACO DESTRO .....	52
4.4    DETERMINANTI DI LGE GIUNZIONALE .....	53
4.5    FOLLOW UP E OUTCOMES .....	56
4.5.1    Predittori alla risonanza magnetica cardiaca di ospedalizzazione per scompenso cardiaco, eventi aritmici maggiori e mortalità/trapianto .....	63

4.6 CASI CLINICI ESEMPLIFICATIVI .....	65
<b>5. DISCUSSIONE .....</b>	<b>69</b>
5.1 PRESENZA DI LGE GIUNZIONALE E VALUTAZIONE EMODINAMICA IN PAZIENTI CON CMD NON ISCHEMICA .....	69
5.2 BASI ANATOMICHE DEL LGE GIUNZIONALE.....	70
5.3 SIGNIFICATO CLINICO DELLA PRESENZA DI LGE IN PAZIENTI CON CMD .....	71
5.4 LIMITI DELLO STUDIO.....	73
<b>6. CONCLUSIONI .....</b>	<b>75</b>
<b>BIBLIOGRAFIA.....</b>	<b>77</b>

## ABSTRACT

**BACKGROUND.** Non-ischemic dilated cardiomyopathy (NIDC) is a heart muscle disease characterized by left ventricular or biventricular enlargement and systolic dysfunction in the absence of hemodynamic load abnormalities or coronary artery disease. Myocardial fibrosis is a disease feature associated with a worse prognosis, as is the presence of post-capillary pulmonary hypertension (PH). Cardiac Magnetic Resonance (CMR) allows for a multiparametric assessment of patients with NIDC. Through the study of late gadolinium enhancement (LGE) it is possible to assess the presence, localization and extent of myocardial fibrosis. However, the presence of junctional LGE is thought to be related not to the classic replacement fibrosis but to an expansion of the extracellular space secondary to hemodynamic deterioration.

**OBJECTIVES.** This study sought to evaluate the prevalence of junctional LGE in patients with NIDC, to analyze the relationship between junctional LGE and hemodynamic parameters obtained with right heart catheterization (RHC) and to evaluate the prognostic significance of this CMR pattern during a long-term follow-up.

**METHODS.** We enrolled patients with a diagnosis of NIDC who underwent RHC and heart catheterization within three months from 2002 to 2021. CMR morpho-functional parameters and the presence and distribution pattern of LGE were evaluated and tabulated. Mean pulmonary arterial pressure (mPAP), mean pulmonary capillary wedge pressure (mPCWP), pulmonary vascular resistance (PVR) and right atrial pressure (RAP) at RHC were tabulated. The endpoints consisted of hospitalization for HF, occurrence of major arrhythmias, and a combined endpoint including death, heart transplant and LVAD implantation.

**RESULTS.** A total of 186 patients [median age 49 (38-60) years, 71% male] were included. At CMR, junctional LGE was present in 84 patients (45%). Among patients with junctional LGE, 21 (25%) had LGE confined only to the junctional region, 46 (55%) had also a mid-wall interventricular septal (IVS) stria and 20 (24%) had a mid-wall stria in the lateral free left ventricular wall. Patients with junctional LGE had higher NT-

proBNP values ( $p = 0,011$ ) and a worse hemodynamic profile in terms of HP [mPAP $\geq$ 25 mmHg in 40 (48%) vs 34 (33%),  $p = 0,04$ ] and increase in mPCWP [mPCWP > 15mmHg in 46 (55%) vs 36 (35%),  $p = 0,006$ ] compared to those without junctional LGE. Among 68 patients with PH and mPCWP > 15 mmHg, most of them ( $n = 65, 96\%$ ) had a DPG < 7 mmHg. The univariate analysis showed that the presence of junctional LGE was associated with higher NT-proBNP values and with a worse hemodynamic profile. In multivariate analysis, right ventricular ejection fraction was found to be an independent determinant of junctional LGE. During a median follow-up of 103 months, 46 patients (25%) experienced the combined endpoint, 50 patients (27%) were hospitalized for HF and 26 patients (14%) had major arrhythmias. At Kaplan-Meier analyses, patients with LGE (considering any pattern) showed worse survival (log rank = 0,048); on the other hand, patients with junctional LGE showed a lower survival free from hospitalization for heart failure (log rank = 0,015) while those with LGE with a IVS stria-like pattern had a lower survival free from major arrhythmias (log rank = 0,025). The presence of junctional LGE was a significant determinant of an increased risk of heart failure (HR 2,009, confidence interval 1,131 – 3,750,  $p = 0,017$ ).

**CONCLUSIONS.** Junctional LGE at CMR is a frequent finding in patients with NIDC and correlates with worse hemodynamics at RHC. Evaluating for the first time the significance of this finding in a long-term follow-up in NIDC, we reported that junctional LGE presence is associated with a higher risk of HF hospitalization. Patients with LGE presence (considering any pattern) presented a higher incidence of the combined endpoint while the ones with LGE with a IVS stria-like patten a higher incidence of major arrhythmic events. Our study highlights the role of CMR as a key tool in risk stratification and individualized treatment for patients with NIDC.

## RIASSUNTO

**PREMESSE.** La cardiomiopatia dilatativa (CMD) non ischemica è una patologia del muscolo cardiaco caratterizzata da dilatazione ventricolare sinistra o biventricolare e da disfunzione sistolica in assenza di anomalie del carico emodinamico o coronaropatia. La fibrosi miocardica è una caratteristica della malattia associata a prognosi peggiore, così come la presenza di ipertensione polmonare (IP) post-capillare. La Risonanza Magnetica Cardiaca (RMC) permette uno studio multiparametrico dei pazienti con CMD. Attraverso lo studio del Late Gadolinium Enhancement (LGE) è possibile valutare la presenza, la localizzazione e l'estensione di fibrosi miocardica. La presenza di LGE giunzionale è tuttavia da correlarsi non alla classica fibrosi sostitutiva ma ad una espansione dello spazio extracellulare secondaria allo stress emodinamico.

**OBIETTIVI.** L'obiettivo di questo studio è stato quello di valutare la prevalenza di LGE giunzionale in pazienti con CMD non ischemica, di analizzare la relazione presente tra LGE giunzionale e parametri emodinamici ottenuti attraverso il cateterismo cardiaco destro e di valutare il significato di tale pattern in termini prognostici in un follow-up a lungo termine.

**METODI.** Abbiamo incluso pazienti con diagnosi di CMD non ischemica sottoposti a RMC e cateterismo cardiaco a distanza temporale di massimo tre mesi, valutati nella nostra struttura dal 2002 al 2021. Sono stati misurati e collezionati i parametri morfofunzionali alla RMC e la presenza e il pattern di distribuzione del LGE. Per quanto riguarda i dati di cateterismo, abbiamo analizzato la pressione arteriosa polmonare media (PAPm), la pressione di incuneamento capillare media (PCWp), le resistenze vascolari polmonari (PVR) e la pressione atriale destra (RAP). Gli outcomes valutati sono stati l'ospedalizzazione per scompenso cardiaco, il verificarsi di eventi aritmici maggiori e un end-point combinato comprendente morte, trapianto cardiaco e impianto di LVAD.

**RISULTATI.** Sono stati inclusi un totale di 186 pazienti, con età mediana pari a 49 (38-60) anni, 71% maschi. Alla RMC, LGE giunzionale era presente in 84 pazienti (45%). Tra i pazienti con LGE giunzionale, 21 (25%) presentavano LGE giunzionale isolato, 46

(55%) anche una stria medio-ventricolare a livello del setto interventricolare (SIV) e 20 (24%) a livello della parete libera del ventricolo sinistro. I pazienti con LGE giunzionale presentavano valori superiori di NT-proBNP ( $p=0,011$ ) e un profilo emodinamico peggiore in termini di IP [40 (48%) vs 34 (33%),  $p=0,04$ ] e di incremento della PCWPm (PCWPm $>15$ mmHg in 46 (55%) vs 36 (35%),  $p=0,006$ ) in confronto a coloro senza LGE giunzionale. Di 68 pazienti con IP e PCWPm $>15$  mmHg, la maggior parte ( $n=65$ , 96%) aveva un DPG  $< 7$  mmHg. All'analisi univariata, la presenza di LGE giunzionale era associata a valori più elevati di NT-proBNP e ad un profilo emodinamico peggiore. All'analisi multivariata, la frazione di eiezione ventricolare destra è risultata determinante indipendente di LGE giunzionale. Durante un follow-up mediano di 103 mesi, 46 pazienti (25%) sono andati incontro all'endpoint combinato, 50 pazienti (27%) sono stati ricoverati per scompenso cardiaco e 26 pazienti (14%) hanno presentato aritmie maggiori. Alle analisi di Kaplan-Meyer, i pazienti con LGE (qualsiasi pattern) mostravano una peggior sopravvivenza (log rank=0,048); i pazienti con LGE giunzionale, invece, dimostravano una minor sopravvivenza libera da ricoveri per scompenso cardiaco (log rank=0,015) mentre quelli con LGE tipo stria a livello del SIV una minor sopravvivenza libera da aritmie maggiori (log rank=0,025). La presenza di LGE giunzionale è risultata un determinante significativo di un aumentato rischio di scompenso cardiaco (HR 2.009, intervallo di confidenza al 95% 1.131-3.570,  $p=0,017$ ).

**CONCLUSIONI.** La presenza di LGE giunzionale alla RMN è un reperto frequente nei pazienti con CMD non ischemica e correla con una peggiore emodinamica al cateterismo cardiaco destro. Valutando per la prima volta il significato di questo reperto in un follow-up a lungo termine in pazienti con CMD non ischemica, si evidenzia come la presenza di LGE giunzionale sia associata ad un maggior rischio di ospedalizzazione per scompenso cardiaco. I pazienti con LGE, considerato come qualsiasi pattern, presentavano una maggior incidenza di endpoint combinato mentre coloro con LGE con pattern di tipo stria a livello del SIV una maggior incidenza di eventi aritmici maggiori. Il nostro studio evidenzia il ruolo della RMC come strumento chiave nella stratificazione del rischio e del trattamento individualizzato per ciascun paziente.

## **ABBREVIAZIONI**

BEM: biopsia endomiocardica  
CMD: cardiomiopatia dilatativa  
CMPP: cardiomiopatia peripartum  
DPG: Diastolic Pressure Gradient  
ECG: elettrocardiogramma standard  
FE: frazione di eiezione  
ICD: Implantable Cardioverter Defibrillator  
IP: Ipertensione Polmonare  
LGE: Late Gadolinium Enhancement  
LVAD: Left Ventricular Assist Device  
PAP: Pressione Arteriosa Polmonare  
PCWP: Pulmonary Capillary Wedge Pressure  
PL: parete libera  
PVR: Pulmonary Vascular Resistance  
RMC: Risonanza Magnetica Cardiaca  
SIV: setto interventricolare  
VS: ventricolo sinistro  
VD: ventricolo destro

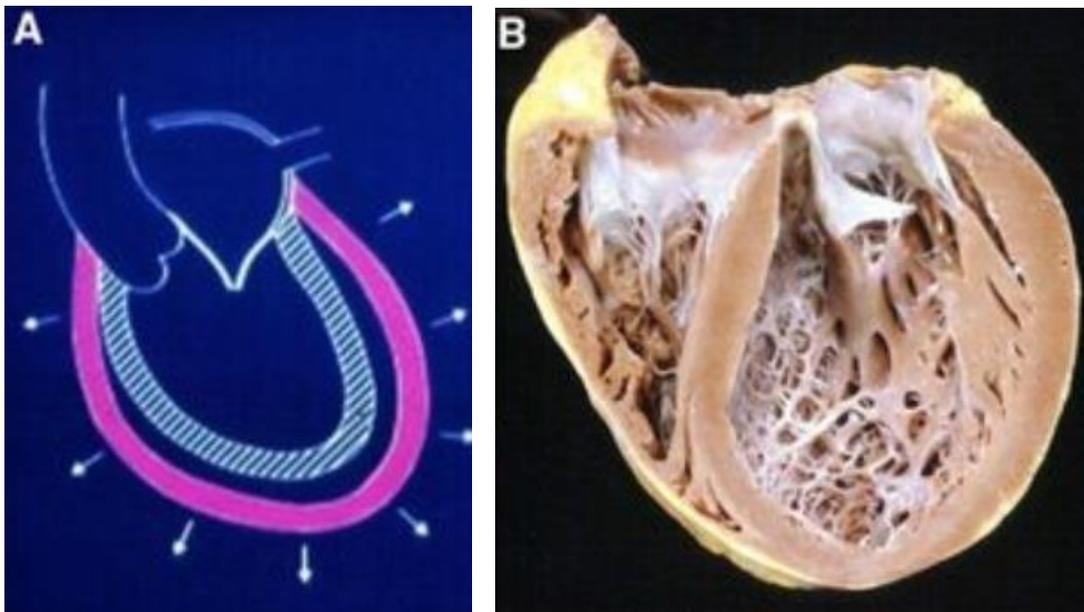


# 1. INTRODUZIONE

## 1.1 DEFINIZIONE

La cardiomiopatia dilatativa non ischemica (CMD o non-ischemic dilated cardiomyopathy/NIDC) è una patologia primitiva del muscolo cardiaco caratterizzata dalla presenza di dilatazione ventricolare sinistra e conseguente disfunzione sistolica in assenza di condizioni cliniche di aumento del post-carico (ipertensione, valvulopatie, cardiopatie congenite strutturali) o coronaropatia in grado di giustificarla.

La dilatazione ventricolare destra e la conseguente alterazione della funzione ventricolare possono essere presenti ma non sono necessarie per la diagnosi (1).



*Figura 1. Pannello A, rappresentazione di un ventricolo sinistro dilatato in assenza di valvulopatia. Pannello B, reperto autoptico di paziente affetto da CMD non ischemica (primo caso di trapianto cardiaco in Italia) (2).*

## 1.2 EPIDEMIOLOGIA

La valutazione della reale prevalenza della CMD nella popolazione generale è difficile e si può approssimativamente stimare essere di 1:2500 tra la popolazione generale e di 1:250-400 tra la popolazione con scompenso cardiaco; l'incidenza annuale è pari a 5-7 casi su 100000 individui (3). La vera incidenza della malattia è però probabilmente

maggior poiché molti casi sono asintomatici e quindi non diagnosticati. Il fatto che la malattia in alcune forme a carattere ereditario presenti penetranza incompleta e insorgenza tardiva rende più difficile studiarne la reale epidemiologia (4). La prevalenza della malattia si è inoltre fortemente modificata nel corso dei decenni anche a causa dell'evolversi dei criteri classificativi (5).

La CMD può manifestarsi clinicamente in un'ampia fascia di età, ma sopraggiunge più comunemente nella terza e quarta decade di vita (6). Per quanto riguarda la prevalenza di CMD all'interno di gruppi specifici, si è visto che è presente una leggera prevalenza nel sesso maschile (ratio F/M compreso tra 1:1,3 e 1:1,5) e che esistono differenze su base geografica ed etnica (4) (7).

La CMD è la più comune cardiomiopatia e causa di trapianto cardiaco nei bambini (8); essa rappresenta il 60% delle cardiomiopatie riscontrate in età pediatrica. L'incidenza è maggior nel primo anno di vita rispetto ai successivi, anche se la presentazione di CMD in pazienti di età più avanzata si associa generalmente a un outcome peggiore (9) (10).

Si stima che nella popolazione generale di pazienti con CMD la mortalità a cinque anni sia attualmente di circa il 25%; nel 2010 è stata valutata una mortalità associata a CMD a livello mondiale pari a 5,9/100000 abitanti. La morte può essere causata dalla progressione dello scompenso cardiaco o sopravvenire improvvisamente, di solito per fibrillazione ventricolare o disturbo di conduzione atrioventricolare (11) (12).

La sopravvivenza dei pazienti con CMD è migliorata nel corso degli anni grazie all'introduzione di nuovi farmaci per il trattamento dello scompenso che hanno consentito di rallentare la progressione della malattia. Fino al 70% dei pazienti con CMD presentano insufficienza cardiaca da deficit di funzione di pompa (13). L'utilizzo di farmaci quali ACE inibitori (ACEi) e beta-bloccanti, di defibrillatori impiantabili (ICD) e di trapianti cardiaci hanno permesso dei progressi nella gestione dello scompenso cardiaco (14).

Nonostante l'utilizzo di farmaci e dispositivi come l'ICD, la CMD rappresenta tuttora la prima causa di trapianto cardiaco nel mondo ed è una delle principali cause di scompenso cardiaco (11).

### 1.3 CLASSIFICAZIONE ED EZIOLOGIA

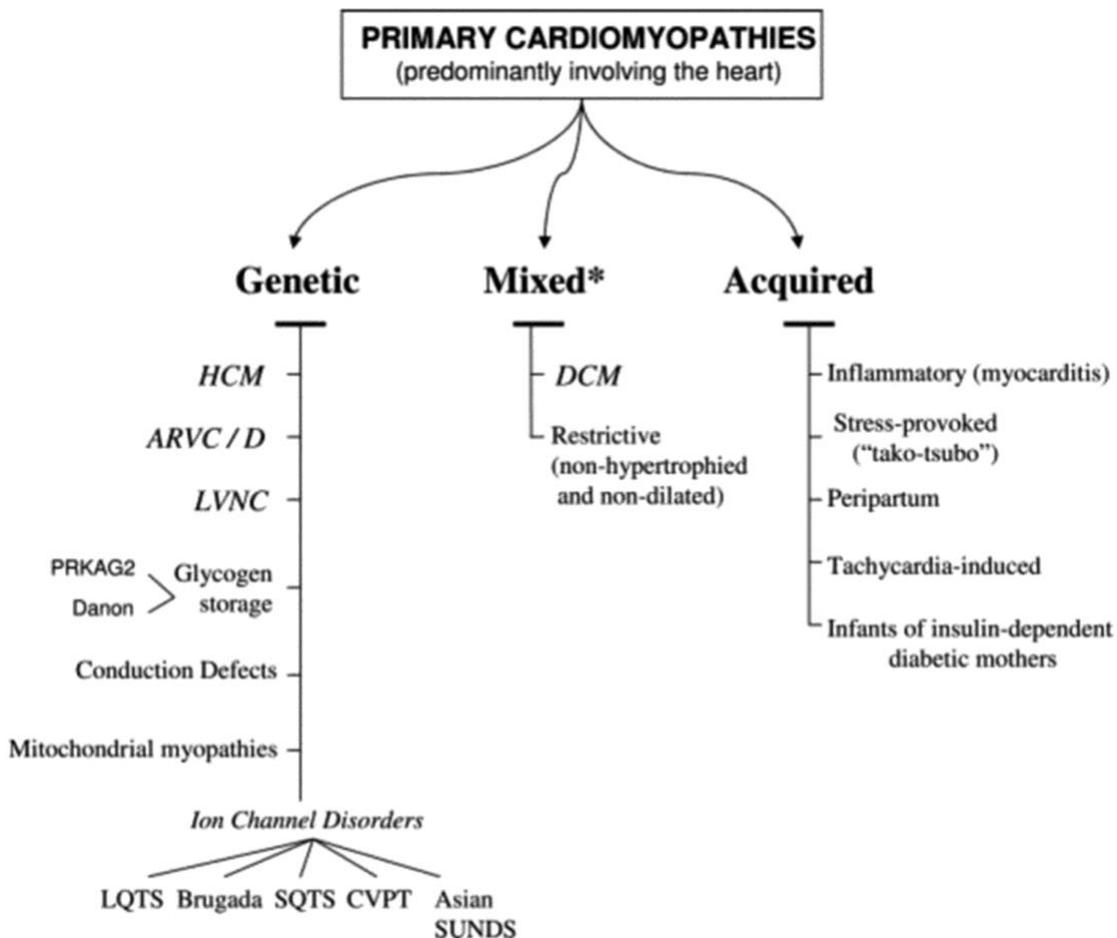
La CMD è ad oggi classificata nel gruppo delle cardiomiopatie miste; per comprendere a cosa si faccia riferimento è utile ripercorrere nel tempo l'evoluzione della definizione e della classificazione delle cardiomiopatie.

A partire dagli anni '80 in poi sono state elaborate numerose classificazioni per quanto riguarda le cardiomiopatie, tenendo di volta in volta in considerazione le nuove scoperte, come per esempio le forme aritmogene, restrittive e del miocardio non compatto, ottenute grazie ai progressi compiuti grazie alle tecniche di imaging e di genetica molecolare.

Nel 1980 in un report di una task force della World Health Organisation (WHO)/International Society and Federation of Cardiology (ISFC) le cardiomiopatie vennero per la prima volta definite come malattie del muscolo cardiaco di causa sconosciuta. Venne anche introdotta una prima classificazione che distingueva tra cardiomiopatia dilatativa, ipertrofica, restrittiva e non classificata, sulla base delle caratteristiche fisiopatologiche e strutturali. Le cardiomiopatie si differenziavano dalle "malattie specifiche del muscolo cardiaco", le quali invece erano patologie con causa nota o associate a disordini di altri sistemi (15).

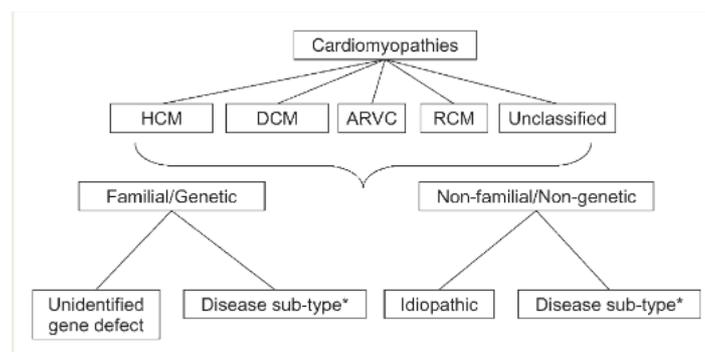
Nel 1995 una nuova task force della WHO/ISFC sulla base delle conoscenze acquisite nel corso degli anni aggiornò la definizione delle cardiomiopatie, portando al superamento della distinzione tra questo gruppo di malattie e le malattie specifiche del muscolo cardiaco. Le cardiomiopatie vennero quindi ridefinite come malattie del miocardio associate a disfunzione cardiaca. Per quanto riguarda invece la classificazione venne aggiunta la cardiomiopatia aritmogena del ventricolo destro alle già presenti cardiomiopatie dilatativa, ipertrofica, restrittiva e non classificata. La CMD può essere idiopatica, familiare/genetica, virale e/o immunomediata (ossia virale, immunomediata post-infettiva o autoimmune primitiva), alcolica o tossica, o associata a cause note di patologia cardiovascolare in cui però il grado di disfunzione cardiovascolare non sia spiegabile in base all'anormale cardiaco emodinamico o all'entità del danno ischemico. Il termine "cardiomiopatie specifiche" venne utilizzato per descrivere tutte le patologie del muscolo cardiaco associate a un specifico disordine cardiaco o sistemico (es. cardiomiopatia ischemica, valvolare, ipertensiva, infiammatoria, metabolica) (16).

Nel 2006 l'American Heart Association (AHA) con uno Scientific Statement ha ridefinito le cardiomiopatie come "un gruppo eterogeneo di patologie del miocardio associate a disfunzione meccanica e/o elettrica che solitamente (ma non invariabilmente) si manifestano con un'inappropriata ipertrofia o dilatazione ventricolare e che sono dovute a una varietà di cause che spesso sono genetiche. Le cardiomiopatie possono essere o confinate al cuore o parte di disordini sistemici generalizzati, portando spesso a morte cardiovascolare o progressiva disabilità correlata allo scompenso cardiaco". La classificazione elaborata dal comitato di redazione dell'AHA fa riferimento al coinvolgimento d'organo prevalente, suddividendo la cardiomiopatie in due gruppi principali: cardiomiopatie primitive, in cui è interessato solamente o prevalentemente il muscolo cardiaco, e cardiomiopatie secondarie, in cui c'è un coinvolgimento patologico del miocardio nel contesto di un disordine multisistemico. Le cardiomiopatie primitive sono state a loro volta suddivise in genetiche, miste e acquisite (Figura 2); la CMD viene considerata come una cardiomiopia mista, in quanto presenta sia eziologia genetica che cause acquisite (17).



**Figura 2.** Rappresentazione schematica delle cardiomiopatie primitive secondo la classificazione dell'American Heart Association del 2006. Le condizioni sono state separate secondo le loro eziologie genetiche o non genetiche. \* Predominantemente non genetica; la patologia familiare di origine genetica è stata segnalata in una minoranza di casi. HCM, Hypertrophic Cardiomyopathy; ARVC/D Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy/Dysplasia; LVNC, Left Ventricular Non-compaction Cardiomyopathy; DCM, Dilated Cardiomyopathy; LQTS, Long QT Syndrome; SQTs, Short QT Syndrome; CVPT, Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia; SUNDS, Sudden Unexplained Nocturnal Death Syndrome (17).

D'altro canto nel 2008 l'European Society of Cardiology (ESC) stilò una nuova classificazione delle cardiomiopatie in modo tale da facilitarne l'uso nella pratica clinica quotidiana. Vennero quindi suddivise le cardiomiopatie in cinque gruppi a seconda di fenotipi morfologici e funzionali; tali gruppi corrispondono ai cinque che erano presenti già nella classificazione proposta dalla task force della WHO nel 1995. Ciascun gruppo venne poi ulteriormente suddiviso in forme familiari/genetiche e forme non-familiari/non-genetiche. Questa distinzione è stata pensata per mettere in evidenza la possibilità della presenza di una malattia genetica alla base della disfunzione cardiaca; di conseguenza nella pratica clinica risulta molto importante un'accurata valutazione familiare e, nei casi in cui si sospetta una forma familiare, l'analisi genetica del paziente. La classificazione dell'ESC ha evitato di suddividere le cardiomiopatie in primitive e secondarie in quanto può alle volte essere difficile distinguere tra i due tipi, come per esempio nel caso di cardiomiopatie classificate come primitive che però al tempo stesso danno importanti coinvolgimenti extra-cardiaci o di cardiomiopatie classificate come secondarie che in alcune forme possono coinvolgere prevalentemente il muscolo cardiaco (1).



**Figura 3.** Rappresentazione schematica delle cardiomiopatie secondo la classificazione dell'European Society of Cardiology del 2008. ARVC, arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy; DCM, dilated cardiomyopathy; HCM, hypertrophic cardiomyopathy; RCM, restrictive cardiomyopathy (1).

Nella Figura 4 sono elencate le principali cause eziologiche di CMD; esse comprendono mutazioni genetiche, infezioni, cause autoimmunitarie, esposizione a sostanze tossiche, disfunzioni endocrine o metaboliche, malattie neuromuscolari e gravidanza (14).

Box 1   Causes of dilated cardiomyopathy
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Genetic mutations: mutations in genes involved in several cardiac functions<sup>1</sup></li> <li>• Infection: several pathogens can cause inflammatory dilated cardiomyopathy (DCM), including <ul style="list-style-type: none"> <li>- Viruses: adenovirus spp., coronavirus spp., coxsackievirus spp. (groups A and B), cytomegalovirus spp., dengue virus, echovirus spp., Epstein-Barr virus, hepatitis B virus, hepatitis C virus, herpes simplex virus, human herpesvirus 6, HIV, influenza A and influenza B viruses, mumps rubulavirus, parvovirus (B19), poliovirus, rabies virus, respiratory syncytial virus, rubella virus, measles virus and Varicella-zoster virus</li> <li>- Bacteria: <i>β</i>-haemolytic streptococci, <i>Borrelia burgdorferi</i>, <i>Brucella</i> spp., <i>Campylobacter jejuni</i>, <i>Chlamydia</i> spp., <i>Clostridium</i> spp., <i>Corynebacterium diphtheriae</i>, <i>Neisseria</i> spp., <i>Haemophilus influenzae</i>, <i>Legionella pneumophila</i>, <i>Listeria monocytogenes</i>, <i>Mycoplasma pneumoniae</i>, <i>Neisseria meningitidis</i>, <i>Salmonella</i> (Berta and Typhi), <i>Streptococcus pneumoniae</i>, <i>Staphylococcus</i> spp. and <i>Treponema pallidum</i></li> <li>- Protozoa: <i>Entamoeba histolytica</i>, <i>Leishmania</i> spp., <i>Plasmodium vivax</i>, <i>Plasmodium falciparum</i>, <i>Toxoplasma gondii</i> and <i>Trypanosoma cruzi</i></li> <li>- Helminths: <i>Taenia</i> spp., <i>Echinococcus</i> spp., <i>Schistosoma</i> spp., <i>Toxocara</i> spp. and <i>Trichinella</i> spp.</li> <li>- Fungi: <i>Actinomyces</i> spp., <i>Aspergillus</i> spp., <i>Candida</i> spp., <i>Coccidioides immitis</i> and <i>Cryptococcus neoformans</i></li> </ul> </li> <li>• Autoimmunity: autoimmune diseases, including systemic sclerosis<sup>95</sup>, rheumatoid arthritis<sup>96</sup>, systemic lupus erythematosus<sup>97</sup>, dermatomyositis, sarcoidosis, Dressler syndrome, post-cardiotomy syndrome, post-infectious autoimmune disease and post-radiation autoimmune disease</li> <li>• Toxin exposure<sup>113</sup>: alcohol, amphetamines, anthracyclines, cannabis, catecholamines, cocaine, 5-fluorouracil, lithium, heavy metals (cobalt, lead and mercury) and carbon monoxide</li> <li>• Metabolic or endocrine dysfunction: Cushing disease, hypothyroidism, hyperthyroidism, pheochromocytoma, chronic hypocalcaemia, hypophosphataemia and inborn errors of metabolism such as mitochondrial diseases and nutritional deficiency (carnitine, thiamine and selenium)</li> <li>• Neuromuscular diseases<sup>219</sup>: various forms of muscular dystrophy and myotonic dystrophy, dystrophinopathies, Friedreich ataxia and myotonic dystrophy</li> <li>• Pregnancy and peripartum cardiomyopathy<sup>220</sup></li> </ul>

**Figura 4.** Principali cause eziologiche responsabili di cardiomiopatia dilatativa (14).

### 1.3.1 Cardiomiopatia dilatativa geneticamente determinata

La CMD si presenta nel 35% dei casi come malattia familiare/genetica (Familial Dilated Cardiomyopathy), come dimostra la presenza di più soggetti con la stessa mutazione e lo

stesso fenotipo di malattia nella stessa famiglia. In particolare, nella maggior parte dei casi si tratta di mutazioni autosomiche dominanti ma ci sono anche casi di trasmissione ereditaria autonoma recessiva, X-linked e con pattern mitocondriale (3).

I pazienti con CMD familiare presentano principalmente mutazioni a carico dei geni codificanti per proteine del citoscheletro, del sarcomero, della membrana nucleare. Tali mutazioni alterano il funzionamento dei cardiomiociti, con alterazioni della produzione e della trasmissione della forza contrattile, dell'integrità dei sarcomeri e dell'architettura citoscheletrica e nucleare. Tutto ciò si traduce in una riduzione della contrattilità cardiaca e fibrosi miocardica, la quale aumenta il rischio di aritmie e scompenso cardiaco (4) (18). La analisi genetica a cui sono stati sottoposti pazienti con CMD familiare hanno mostrato che nella maggior parte dei casi sono presenti mutazioni monogeniche, ossia la mutazione interessa un singolo gene che è responsabile dell'insorgenza della malattia. Una cardiomiopatia monogenica può anche essere sporadica, in tal caso si ha la presenza di una mutazione de novo responsabile della CMD che si presenta nell'individuo per la prima volta, senza che questo abbia parenti portatori (19).

Negli ultimi decenni sono stati fatti molti sforzi per cercare di capire e di identificare le mutazioni genetiche correlabili allo sviluppo della malattia. Allo stadio attuale si ritiene che mutazioni in 16 geni siano responsabili di circa il 25% dei casi di CMD familiare di tipo autosomico dominante. Le proteine che si ritrovano più frequentemente mutate sono:

- titina: codificata da un gene molto grande, proteina sarcomerica responsabile della connessione tra actina e miosina. Le mutazioni di questo gene portano alla formazione di una variante tronca della proteina. È il gene che si ritrova mutato più frequentemente, resta però da confermare che la presenza della variante tronca della proteina siano sempre causa di patologia (20) (21) (22).
- catena pesante della  $\beta$ -miosina.
- troponina T.
- laminina A e C: proteine citoscheletriche, possono determinare una forma particolare di CMD associata a disturbi di conduzione come fibrillazione atriale (18).
- RBM20: contribuisce al corretto splicing di molte componenti sarcomeriche.
- fosfolambano e filamina C (3) (18).

Si stima che le forme X-linked rappresentino il 5-10% delle CMD familiari e sono spesso dovute a mutazioni che interessano il gene della distrofina; in questi casi possono presentarsi con manifestazioni non solo cardiache ma anche sistemiche, come nel caso della distrofia muscolare di Becker e della distrofia muscolare di Duchenne (23).

Phenotype	Frequency (%)	Chromosomal location	Locus	OMIM [40]	Gene symbol	Gene
Autosomal dominant FDC	56	1q32	CMD1D	<a href="#">191045</a>	<i>TNNT2</i>	Cardiac troponin T
		3p21.1		<a href="#">191040</a>	<i>TNNC1</i>	Cardiac troponin C
		2q31	CMD1G	<a href="#">188840</a>	<i>TTN</i>	Titin
		2q35	CMD1I	<a href="#">125660</a>	<i>DES</i>	Desmin
		6q12-q16	CMD1K	<a href="#">172405</a>	<i>PLN</i>	Phospholamban
		9	CMD1B	<a href="#">600884</a>		
		10q21-q23	CMD1C	<a href="#">193065</a>	<i>VCL</i>	Metavinculin
		11p11		<a href="#">600958</a>	<i>MYBPC3</i>	Myosin-binding protein C
		11p15.1	CMD1M	<a href="#">600824</a>	<i>CSRP3</i>	Cysteine-glycine-rich protein 3
		14q11.2-13	CMD1A	<a href="#">160760</a>	<i>MYH7</i>	Cardiac $\beta$ -myosin heavy chain
		15q14	CMD1A	<a href="#">102540</a>	<i>ACTC</i>	Cardiac actin
		15q22.1		<a href="#">191010</a>	<i>TPM1</i>	$\alpha$ -tropomyosin
		17q12	CMD1N	<a href="#">604488</a>	<i>TCAP</i>	Tinin-cap (teletonin)
		10q23.2		<a href="#">605906</a>	<i>LDB3</i>	Cypher/ZASP
12p12.1		<a href="#">601439</a>	<i>ABCC9</i>	Regulatory SUR2A subunit of cardiac $K_{ATP}$ channel		
Autosomal recessive FDC	16	19q13.42 unknown		<a href="#">191044</a> <a href="#">212110</a>	<i>TNNI3</i>	Cardiac troponin I
X-linked DCM	10	Xp21	XLCM	<a href="#">300377</a>	<i>DMD</i>	Dystrophin
Autosomal dominant FDC with skeletal muscle disease	7.7	1q11-q23	LGMD1B	<a href="#">150330</a>	<i>LMNA</i>	Lamin A/C
		5q33-34	LGMD2F	<a href="#">601411</a>	<i>SGCD</i>	$\delta$ -sarcoglycan
		4q11	LGMD2E	<a href="#">600900</a>	<i>SGCB</i>	$\beta$ -sarcoglycan
		6q23	CMD1F	<a href="#">602067</a>		
Autosomal dominant FDC with conduction defects	2.6	1q1-q1	CMD1A	<a href="#">150330</a>	<i>LMNA</i>	Lamin A/C
		2q14-q22	CMD1H	<a href="#">604288</a>		
		3p22.2	CMD1E	<a href="#">600163</a>	<i>SCN5A</i>	Na channel, voltage-gated, type V, $\alpha$ polypeptide
RareFDC:	7.7					
-Left ventricular non-compaction		Xq28		<a href="#">300069</a>	<i>TAZ</i>	G4.5 (tafazzin)
		18q12.1-q12.2		<a href="#">601239</a>	<i>DTNA</i>	$\alpha$ -dystrobrevin
		10q23.2		<a href="#">605906</a>	<i>LDB3</i>	Cypher/ZASP
-Autosomal recessive with retinitis pigmentosa and deafness		6q23-q24	CMD1J	<a href="#">605362</a>	<i>EYA4</i>	Transcriptional coactivator EYA4
-Autosomal recessive with wooly hair and keratoderma		6p24		<a href="#">125647</a>	<i>DSP</i>	Desmoplakin
X-linked congenital DCM		Xq28		<a href="#">300069</a>	<i>TAZ</i>	G4.5 (tafazzin)
Mitochondrial DCM		mtDNA		<a href="#">510000</a>		

**Figura 5.** Geni che sono stati trovati mutati in caso di cardiomiopatia familiare (24).

La CMD viene definita familiare quando almeno due parenti di primo o di secondo grado soddisfano i criteri diagnostici di CMD idiopatica; in almeno un terzo di questi pazienti si possono poi individuare le mutazioni genetiche alla base della patologia, che nella maggior parte dei casi risultano essere a ereditarietà autosomica dominante (25).

Nella pratica clinica quotidiana, il percorso che porta alla diagnosi iniziale di CMD parte molto raramente dall'identificazione di una mutazione; nella maggior parte dei casi i

pazienti si presentano con sintomi e segni clinici di malattia e solo in un secondo momento si arriva all'individuazione del gene mutato.

Al giorno d'oggi, il ruolo principale dell'individuazione di una mutazione genetica responsabile dello sviluppo di CMD è quello di permettere uno screening ai parenti del paziente in modo tale da individuare i portatori della mutazione che potrebbero sviluppare la patologia o i soggetti che presentano già la patologia ma che sono asintomatici (26).

### 1.3.2 Cardiomiopatia dilatativa non geneticamente determinata

#### CMD post miocarditica

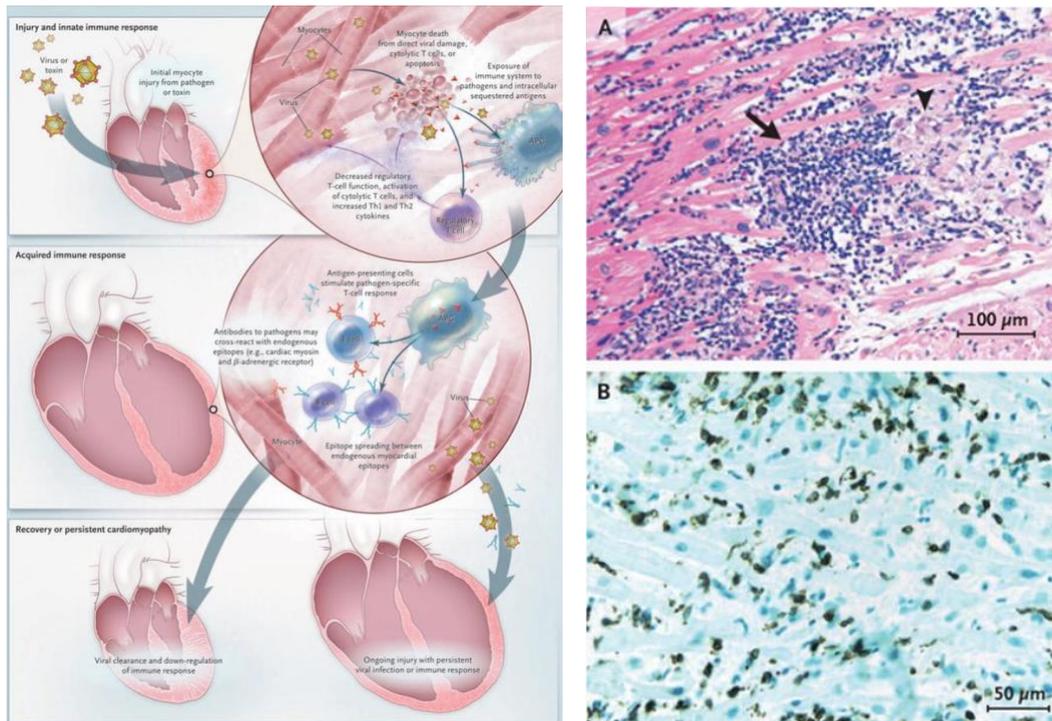
La miocardite è una patologia caratterizzata dalla presenza di un processo infiammatorio a carico del miocardio; la diagnosi si basa sul sospetto clinico e successiva conferma mediante istologia, immunistochemica e ricerca microbiologica su biopsia endomiocardica (BEM). La miocardite può essere reversibile se si ha uno spegnimento del processo infiammatorio e la causa scatenante, come per esempio un'infezione virale, si risolve; nel 30% dei casi si assiste invece a una progressione della malattia fino allo sviluppo di CMD (23).

I criteri di Dallas, per la prima volta pubblicati nel 1987, forniscono un quadro istologico standard per diagnosticare la presenza di miocardite, basandosi sulla presenza di infiltrato cellulare infiammatorio associato a necrosi e/o degenerazione dei cardiomiociti, non spiegabile da una sottostante malattia coronarica o da altre patologie (27).

Le miocarditi di origine virale sono considerate come una delle principali cause di CMD e possono portare più o meno rapidamente allo sviluppo di scompenso cardiaco. I virus che risultano più spesso essere associati allo sviluppo di CMD sono gli Enterovirus, in particolare Coxsackievirus di gruppo A e B, gli Adenovirus ed gli Herpesvirus; si sta assistendo a un aumento di casi di miocardite correlati a infezioni da Parvovirus e Human Herpesvirus 6. Casi di miocardite sono stati riscontrati anche in pazienti con Sars-COVID-19 (28).

Nelle fasi iniziali di malattia vi è la presenza di danno cardiaco diretto da infezione virale e una risposta dell'ospite attraverso il sistema immunitario innato; alla BEM si possono osservare edema perivascolare, infiltrazione di cellule infiammatorie e necrosi cellulare. La progressione del danno con esposizione di antigeni cellulari e il rilascio di citochine portano a una risposta infiammatoria mediata da linfociti B e T; la risposta immune

acquisita è principalmente rivolta verso proteine virali. Una risposta infiammatoria incontrollata può persistere nel tempo portando a danno cardiaco secondario alla produzione di anticorpi che possono cross-reagire con antigeni self del cuore come la miosina cardiaca e i recettori  $\beta$ -adrenergici. Inoltre il continuo rilascio di citochine attiva le metallo-proteinasi che possono andare a danneggiare le impalcature di collagene e di elastina portando allo sviluppo di CMD (29) (30).



**Figura 6.** A sinistra, immagine che mostra la patogenesi della miocardite. A destra, infiltrati di linfociti e istiociti in sezioni di miocardio di un paziente con miocardite acuta (29).

L'infiammazione del miocardio si può verificare anche in assenza di infezioni. La miocardite granulomatosa, che include la sarcoidosi e la miocardite a cellule giganti, rappresenta la causa di infiammazione non infettiva più comunemente diagnosticata. In caso di sarcoidosi alla BEM si osserverà la presenza di granulomi cardiaci; i pazienti possono presentarsi con insufficienza cardiaca a rapida insorgenza e alterazioni del ritmo cardiaco quali blocchi di conduzione e tachiaritmie ventricolari e nel tempo possono sviluppare CMD (30) (31).

La miocardite si può associare anche a malattie infiammatorie sistemiche che interessano il muscolo cardiaco e scheletrico quali la polimiosite e la dermatomiosite (32) e malattie del connettivo come il lupus eritematoso sistemico (33). Altre malattie che mostrano la presenza di coinvolgimento cardiaco sono la malattia di Churg-Strauss, l'arterite di Takayasu, la sindrome eosinofilica sistemica e la granulomatosi di Wegener (34).

Le caratteristiche tipiche di un coinvolgimento infiammatorio autoimmune del cuore comprendono la familiarità, la presenza di associazione con specifici complessi maggiori di istocompatibilità, la presenza di marcatori di attivazione immunologica nel miocardio ottenuti attraverso la BEM (espressione aumentata degli antigeni HLA e delle molecole di adesione, depositi di immunoglobuline e complemento), l'assenza di genomi virali rilevabili alla BEM, il riscontro di anticorpi anti-cuore nel siero dei pazienti affetti e in una porzione dei familiari di primo grado (35) (36). Tipica dei pazienti con sospetto di CMD su base autoimmune è la risposta positiva al trattamento a base di immunosoppressori e immunomodulatori (37).

Da numerosi studi è emerso come la miocardite e la CMD virale/immunomediata siano da considerarsi rispettivamente come la fase acuta e la fase cronica della stessa affezione. (11).

#### CMD peripartum

La cardiomiopatia peripartum (CMPP) è una cardiomiopatia idiopatica che si presenta con un'insufficienza cardiaca secondaria a una disfunzione sistolica ventricolare sinistra che può colpire le donne durante la fine della gravidanza o nei mesi successivi al parto. Il ventricolo sinistro può non essere dilatato ma la frazione di eiezione è quasi sempre ridotta con valori inferiori a 45% (38).

Numerosi fattori di rischio sono stati associati alla CMPP, tra questi i più importanti sono l'etnia afrocaribica, l'ipertensione gestionale con o senza preeclampsia, la gravidanza multipla e l'età avanzata (superiore ai 30 anni). La sorveglianza delle donne a rischio maggiore di sviluppare CMPP può rendere possibile una diagnosi precoce. I meccanismi patologici che stanno alla base dello sviluppo della malattia sono complessi e numerosi e comprendono fenomeni quali infezioni virali, bassi livelli di selenio, citochine attivate da stress, infiammazione, autoimmunità e tossicità causata da un prodotto anomalo della scissione della prolattina formatosi a causa dello stress ossidativo (39)(40).

La diagnosi di CMPP è una diagnosi di esclusione; ritardi nella diagnosi sono associati a un aumento delle complicanze e a un peggiore outcome. La maggior parte delle donne con CMPP presentano segni e sintomi di scompenso cardiaco quali dispnea notturna, edema, tachipnea, tachicardia e turgore giugolare. Per fare diagnosi di CMPP è necessario escludere possibili ricadute di patologie cardiache già presenti secondarie alle modifiche emodinamiche che avvengono durante la gravidanza (38)(41).

Il decorso clinico è molto variabile: può verificarsi un recupero completo della funzione ventricolare, fenomeno che può avvenire fino a due anni dopo la diagnosi, lo sviluppo di una condizione cronica emodinamicamente stabile o una rapida progressione della malattia fino all'insufficienza cardiaca, con necessità di supporto circolatorio meccanico o di trapianto cardiaco (39)(42).

CMD da tossici, post-chemioterapia e post-radioterapia

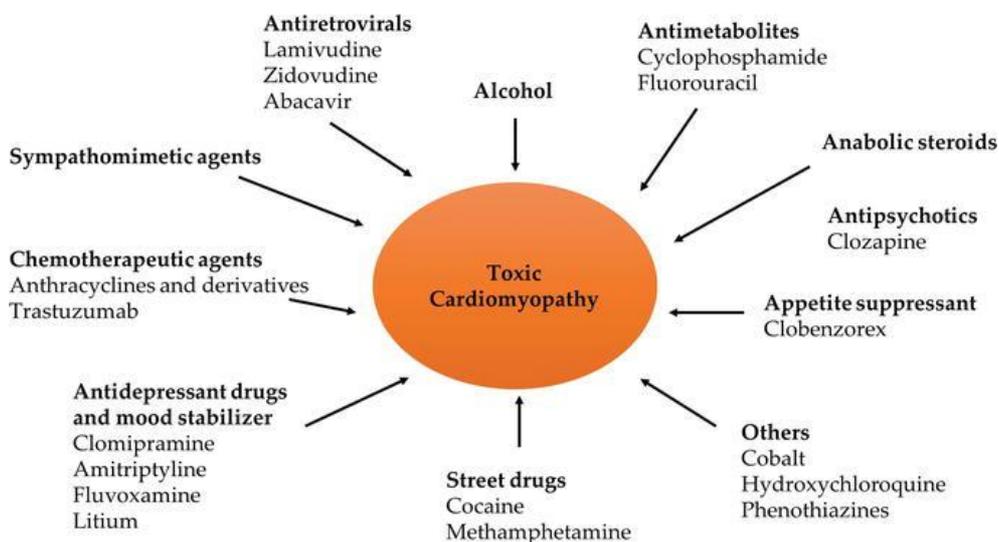
La CMD può svilupparsi in seguito all'esposizione a un gran numero di composti chimici, i più importanti dei quali sono rappresentati da eccessivo consumo di alcol, agenti chemioterapici e radioterapia.

La cardiomiopatia alcolica è una forma di CMD causata da una cronica ed eccessiva assunzione di alcol; si stima che la percentuale di CMD alcolica tra i decessi per cardiomiopatia sia del 6,9% a livello globale (43). Questa patologia si riscontra maggiormente negli uomini rispetto alle donne, le quali rappresentano solamente il 14% dei casi (44). Non è semplice stabilire una chiara relazione tra l'entità dell'esposizione e la severità del danno cardiaco. In particolare, non tutti i soggetti con elevato consumo di alcol sviluppano CMD e ciò indica una diversa suscettibilità genetica (45). Pazienti che consumano una quantità di alcol superiore 90 g/giorno per un periodo di tempo superiore a cinque anni sono a rischio di sviluppare CMD, la quale inizialmente può essere asintomatica per poi progredire e portare allo sviluppo di sintomi di scompenso cardiaco (44). La CMD alcolica si sviluppa progressivamente in modo dose-dipendente, iniziando con una disfunzione diastolica e portando successivamente allo sviluppo di disfunzione e scompenso cardiaco congestizio; alcuni studi sembrano mostrare la reversibilità del danno cardiaco in caso di astensione (46). La diagnosi di CMD alcolica si basa su una storia di consumo di alcol (più di 80-100g/giorno per più di 10 anni) in combinazione con una cardiomiopatia altrimenti ingiustificata (47).

Oltre all'alcol anche altri composti chimici possono portare allo sviluppo di CMD, come per esempio droghe (cocaina ed anfetamine), antiretrovirali, antidepressivi e stabilizzanti dell'umore, farmaci antineoplastici e antipsicotici.

La tossicità indotta da antracicline è di tipo cumulativo dose-dipendente e può comparire durante il trattamento o anche non comparire prima di 10 anni dall'esposizione (9). Le antracicline più frequentemente associate alla comparsa di CMD sono la doxorubicina, l'epirubicina e l'idarubicina. L'utilizzo di marcatori sierici di danno miocardico come la troponina I permettono di individuare precocemente la cardiotossicità e la progressione verso lo sviluppo di CMD (48)

Anche anticorpi monoclonali come il Trastuzumab, che è diretto contro il recettore HER2 (Human Epidermal growth factor Receptor 2), può portare all'insorgenza di CMD. Tale anticorpo monoclonale è ampiamente utilizzato nel trattamento del tumore della mammella HER2-positivo; HER2 è espresso anche nei cardiomiociti e il suo legame con l'anticorpo monoclonale e la conseguente inibizione della via di segnalazione è responsabile della cardiotossicità (49).



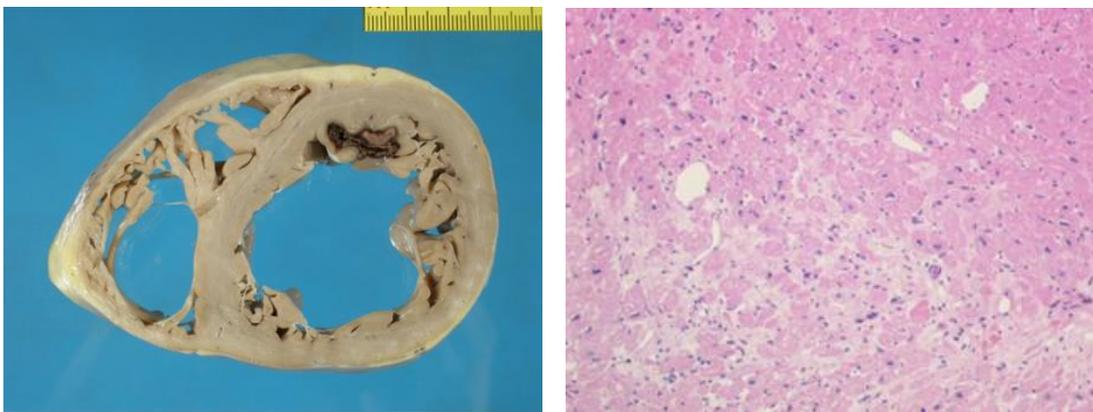
**Figura 7.** Nella figura sono mostrati i principali farmaci e sostanze tossiche responsabili dello sviluppo di CMD (49).

## 1.4 STORIA NATURALE

La base molecolare delle alterazioni dell'architettura cardiaca nella CMD dipende da cambiamenti nella struttura e nella composizione dei cardiomiociti; tali alterazioni

possono avere eziologia reattiva o ereditaria e portano a un rimodellamento del miocardio (4). Il danno al miocardio porta all'attivazione del sistema immunitario, il quale cerca di reclutare cellule per rimuovere la causa del danno e riparare il miocardio danneggiato. (50).

Le alterazioni istologiche che si possono comunemente osservare in pazienti con CMD non ischemica sono varie e possono anche indirizzare la diagnosi eziologica. I reperti principali sono rappresentati da disarray miocardico, alterazioni della forma dei cardiomiociti, edema interstiziale, alterazioni nucleari, necrosi miocardica, infiltrazione di cellule infiammatorie (principalmente linfociti B e T ma anche macrofagi e in alcuni casi particolari eosinofili), fibrosi cicatriziale sostitutiva (51).



**Figura 8.** A sinistra, reperto autoptico di paziente affetto da CMD non ischemica in cui si può osservare la dilatazione delle cavità ventricolare e l'assottigliamento delle pareti. A destra, quadro istologico di paziente con CMD che mostra la presenza di fibrosi interstiziale. Cortesia di Prof.ssa Cristina Basso e Prof.ssa Martina Perazzolo Marra.

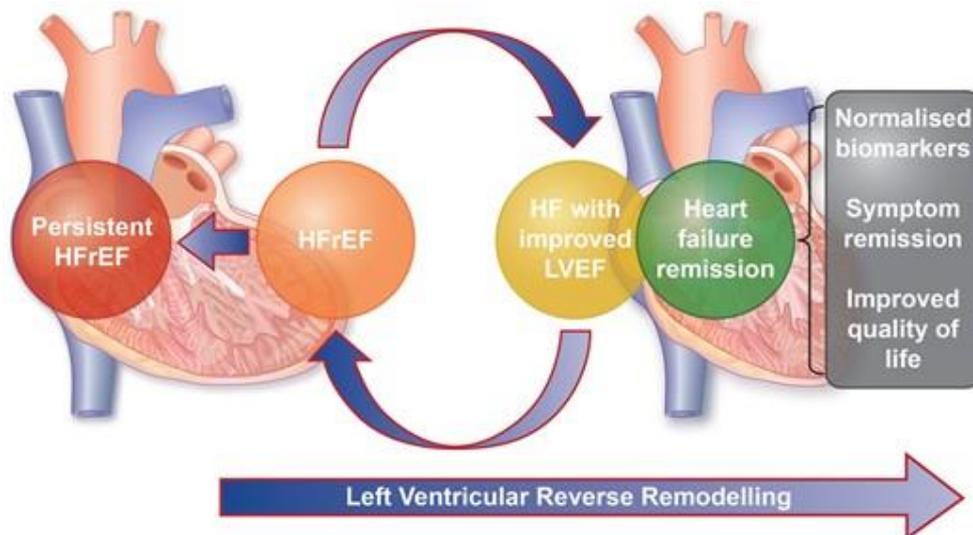
La fisiopatologia della CMD non ischemica è caratterizzata da una riduzione della contrattilità miocardica e della funzione sistolica ventricolare, con interessamento principale del ventricolo sinistro. La conseguente dilatazione comporta un aumento della pressione telediastolica del VS e non si accompagna a una sufficiente ipertrofia parietale, portando nel tempo a una riduzione della frazione di eiezione ventricolare. Vi è la presenza di un elevato stress a livello parietale che può portare a una riduzione dello spessore del miocardio e all'insorgenza di ipocinesie regionali. Nei pazienti con CMD si assiste a un'alterazione sia del rilasciamento ventricolare attivo durante la fase protodiastolica sia durante la fase passiva (fase meso/telediastolica).

La dilatazione ventricolare sinistra comporta una dislocazione dei muscoli papillari con conseguente insufficienza della valvola mitrale. Ciò determina reflusso mitralico, aumento della pressione nelle cavità a monte (atrio sinistro, vene e capillari polmonari) e comparsa di segni e sintomi di scompenso cardiaco sinistro. Con l'evolversi della patologia si instaura l'ipertensione polmonare, la quale porta a un peggioramento della funzione ventricolare destra e alla conseguente insufficienza della valvola tricuspide. L'aumento della pressione telediastolica del VD e il rigurgito tricuspide portano a un aumento della pressione atriale destra con conseguente comparsa di segni e sintomi di scompenso cardiaco destro (11).

La presentazione clinica della malattia risulta essere molto varia e le varie cause eziologiche potenzialmente responsabili di CMD rendono difficile intervenire in modo precoce durante le fasi iniziali della malattia, in modo tale da evitare danni cardiaci non reversibili (14).

Si stima che la mortalità a cinque anni nella popolazione di pazienti con CMD sia pari a circa il 25%. La morte può essere causata dalla progressione dello scompenso cardiaco o può sopraggiungere improvvisamente, nella maggior parte delle volte a causa di eventi aritmici maggiori come la fibrillazione ventricolare (11).

I pazienti con CMD non ischemica che sviluppano insufficienza cardiaca possono andare incontro a tre differenti decorsi di malattia. Nel caso in cui venga velocemente individuata la causa eziologica e iniziato il trattamento si può assistere a quello che viene definito "myocardial recovery", ossia un recupero funzionale completo; si ha una regressione della dilatazione ventricolare e una normalizzazione della funzionalità ventricolare sinistra (52). La maggior parte dei pazienti però va incontro a quello che viene definito "myocardial remission", ossia una fase di remissione clinica. La principale differenza tra remission e recovery risiede nella presenza di danni miocardici irreversibili nel primo caso e reversibili nel secondo. La myocardial remission è caratterizzata dalla presenza di un miglioramento della sintomatologia e un parziale rimodellamento cardiaco inverso, il quale risulta però non sufficiente per prevenire la ricorrenza di episodi di scompenso cardiaco (53) (54). Alcuni pazienti presentano invece una progressione irreversibile verso l'insufficienza cardiaca terminale a causa di un esteso danno miocardico e sostituzione con tessuto fibroso. La CMD rappresenta ad oggi la causa principale al mondo di trapianto cardiaco (55).



**Figura 9.** *Pazienti con scompenso cardiaco possono andare incontro a differenti decorsi di malattia a seconda della presenza di “myocardial recovery” e “myocardial remission”. La remissione dello scompenso è definita da una normalizzazione dei biomarkes, dalla remissione dei sintomi e da un miglioramento della qualità di vita del paziente. HFrEF: Heart Failure with reduced Ejection Fraction; HF: Heart Failure; LVEF: Left Ventricular Ejection Fraction (54).*

## 1.5 MANIFESTAZIONI CLINICHE

La presentazione clinica della CMD non ischemica è molto varia ed è associata non tanto all’eziologia di fondo, quanto al grado di disfunzione sistolica del VS o biventricolare; si può andare da pazienti asintomatici, senza segni di insufficienza cardiaca, in cui si riscontra all’imaging solamente una lieve disfunzione sistolica del VS, a pazienti in IV classe funzionale NYHA, con sintomi e segni di grave disfunzione ventricolare e ritenzione idrica (11).

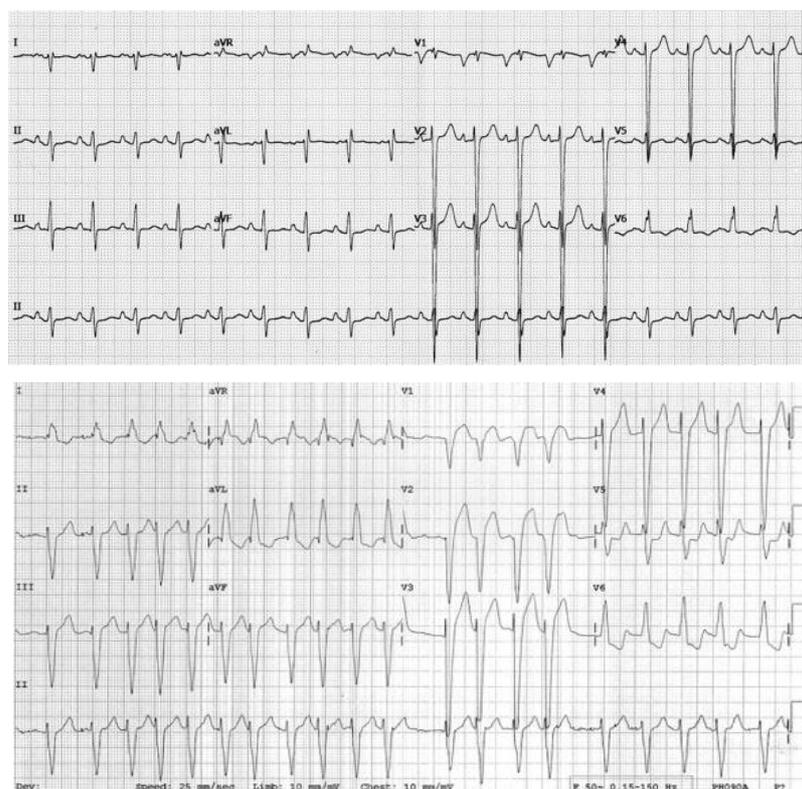
Circa l’80% dei pazienti con CMD presenta sintomi tipici dello scompenso cardiaco come dispnea per sforzi di entità variabile, edemi declivi, astenia, cardiopalmo. Nei pazienti con malattia più avanzata possono essere presenti anche cachessia, nausea, anoressia e dolore addominale, fino ad arrivare allo shock cardiogeno con collasso circolatorio. (56) (57).

La CMD rappresenta una delle cause più comuni di scompenso cardiaco, la quale può portare nei pazienti eleggibili a trapianto cardiaco, di cui la CMD rimane la più frequente indicazione clinica (57).

All'obiettività clinica si possono spesso ritrovare tachicardia, epatomegalia, crepitazioni polmonari, ritmo di galoppo e soffio cardiaco suggestivo di insufficienza mitralica, spesso presente in seguito alla dilatazione ventricolare.

Se la CMD interessa il VD, allora saranno presenti segni di disfunzione ventricolare destra e insufficienza tricuspidalica, turgore giugulare, edemi periferici, ascite ed epatomegalia.

L'elettrocardiogramma (ECG) in pazienti con CMD è raramente normale. Molto spesso si possono ritrovare alterazioni come tachicardia sinusale, fibrillazione atriale, aritmie ventricolare, anomalie del tratto ST-T e patologie del sistema di conduzione come blocco atrioventricolare, blocco di branca sinistro o destro o emblocco anteriore sinistro. Il complesso QRS può mostrare alterazioni compatibili con ipertrofia ventricolare sinistra.



**Figura 10.** Traccati ECG. L'ECG in alto mostra la presenza di ipertrofia ventricolare sinistra, dilatazione atriale sinistra e deviazione assiale destra che suggerisce

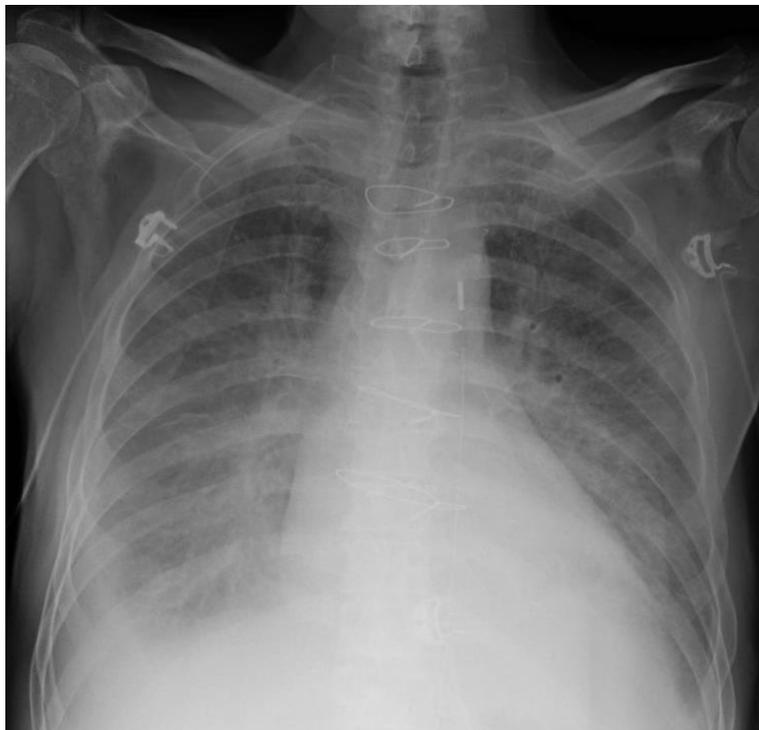
*un'ipertrofia ventricolare destra. L'ECG in basso mostra la presenza di fibrillazione atriale e blocco di branca sinistro, comune nei pazienti con CMD (58).*

Tra le possibili presentazioni cliniche di CMD bisogna considerare anche la fibrillazione ventricolare e la morte cardiaca improvvisa. Il monitoraggio Holter permette di registrare la presenza di eventuali complessi ventricolari prematuri ed episodi di tachicardia ventricolare non sostenuta o sostenuta, in modo tale da indirizzare il trattamento e permettere la diagnosi differenziale con altre patologie, come per esempio la cardiomiopatia aritmogena.

## 1.6 DIAGNOSI

L'imaging cardiaco ricopre un ruolo di primaria importanza per quanto riguarda la diagnosi e la prognosi nei pazienti con CMD (59) .

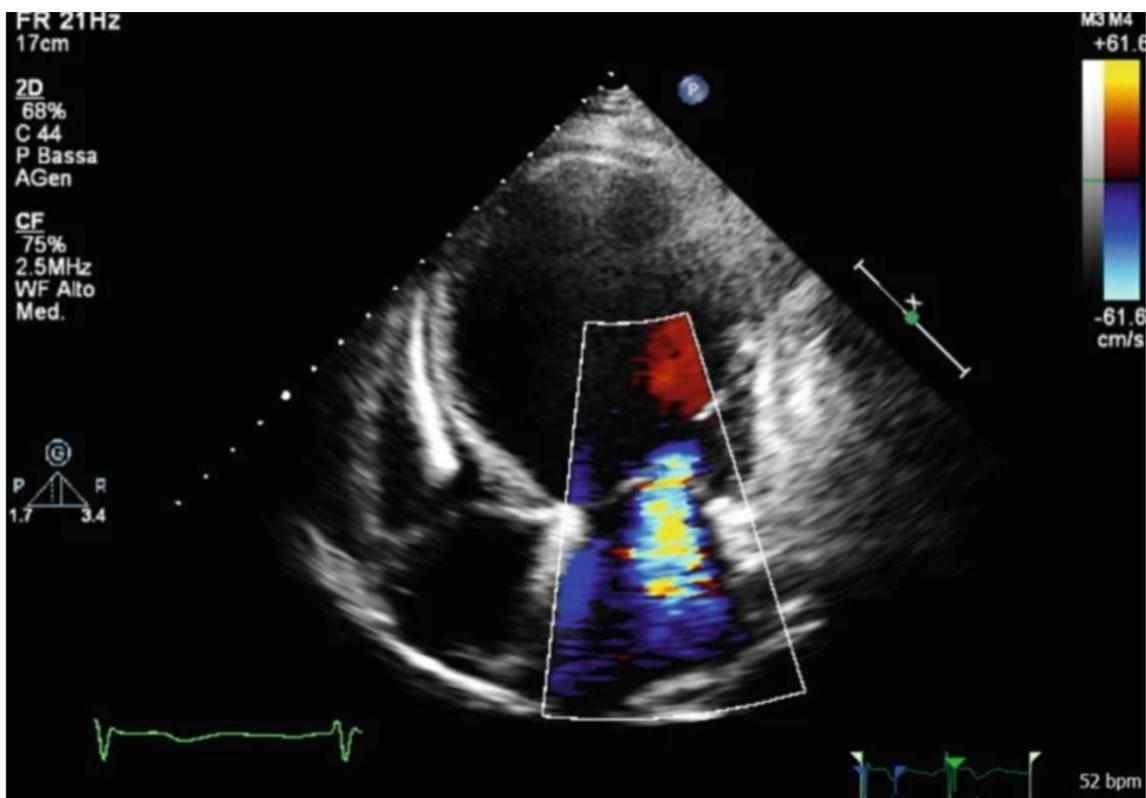
La radiografia del torace consente molto spesso di valutare la presenza e l'entità della cardiomegalia e l'eventuale presenza di stasi polmonare, indice di edema polmonare e scompenso cardiaco.

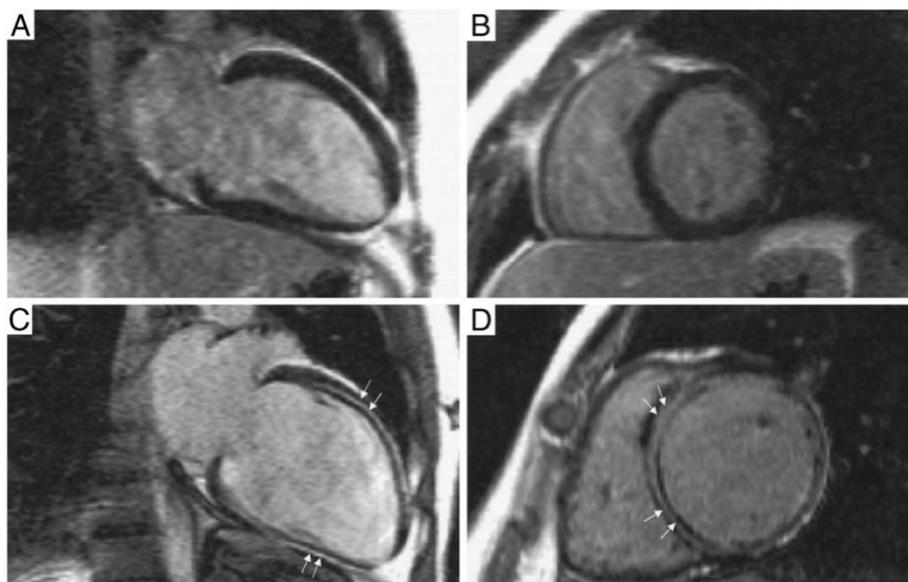


**Figura 11.** Radiografia del torace di paziente con CMD incluso nel nostro studio. Si può osservare la presenza di cardiomegalia e di stasi polmonare.

I reperti caratteristici di CMD all'ecografia sono rappresentati dalla dilatazione del VS o biventricolare e dalla riduzione della frazione di eiezione; altre informazioni che si possono valutare sono la funzione diastolica e la presenza di eventuali anomalie della cinetica miocardica, di rigurgiti dovuti ad alterazioni valvolari (mediante tecnica color-Doppler) e di eventuali complicanze quali trombi atriali o ventricolari (60).

Secondo i criteri proposti nel 2016 dalla ESC in un Position Statement, per fare diagnosi ci deve essere la presenza di dilatazione e disfunzione ventricolare sinistra o biventricolare in assenza di condizioni cliniche di aumento del post-carico o coronaropatia. La disfunzione sistolica è definita da una FEVS anomala, misurata utilizzando una qualsiasi tecnica ed evidenziata o con due modalità di imaging indipendenti o in due diverse occasioni con la stessa tecnica, preferibilmente l'ecocardiogramma o la RMC. La dilatazione del VS è invece definita da un volume o diametro telediastolico con valore  $>2$  deviazioni standard rispetto al normale secondo i normogrammi (Z-score  $>2$  deviazioni standard), corretti sulla base della superficie corporea (BSA) e dell'età, o BSA e sesso (23).



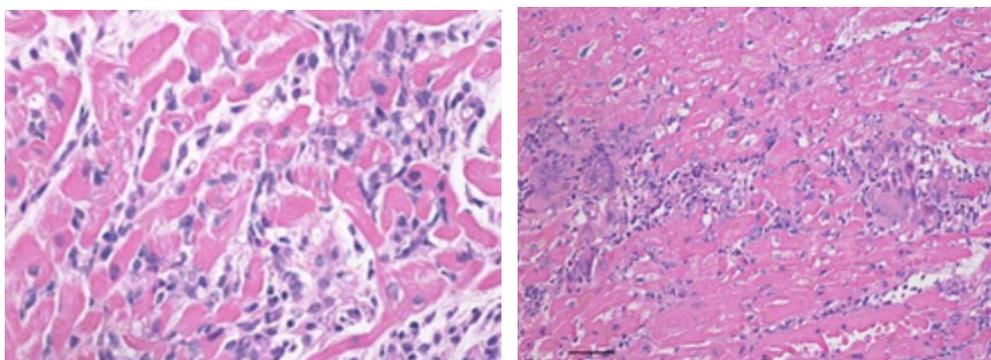


*Figura 12. In alto, immagine ecocardiografica di paziente con CMD che mostra la presenza di dilatazione del VS e una severa insufficienza mitralica (61). In basso, immagine di RMC di paziente con CMD; nei pannelli C e D le frecce mettono in evidenza la presenza di Late Gadolinium Enhancement (LGE) (62).*

Per escludere la presenza di malattia coronarica sottostante la cardiomiopatia si possono utilizzare il cateterismo cardiaco sinistro con coronarografia o la tomografia computerizzata cardiaca (9). Il cateterismo cardiaco destro permette di stratificare il rischio e indirizzare al trattamento i pazienti con CMD non ischemica sulla base dei parametri emodinamici misurati con precisione a livello delle varie cavità cardiache (63). La RMC rappresenta il gold standard per lo studio e la valutazione delle dimensioni, funzioni ventricolari e cinetica cardiaca; inoltre permette una precisa valutazione tissutale per quanto riguarda la presenza di fibrosi, edema, infiltrazioni e cicatrici. Proprio quest'ultimo aspetto consente non solo di identificare la possibile eziologia sottostante allo sviluppo della CMD, ma anche di indirizzare il trattamento e determinare la prognosi (64) (62).

La biopsia endomiocardica (BEM) può essere utilizzata per cercare di definire la diagnosi eziologica in caso di CMD; risulta importante anche per stabilire la prognosi e per indirizzare la scelta terapeutica (65). La BEM permette di effettuare sul tessuto prelevato lo studio istologico, immunoistochimico e la ricerca di eventuali genomi virali mediante PCR nel caso in cui si sospetti la presenza di una miocardite virale (11). L'istologia è di

fondamentale importanza anche per indirizzare il trattamento; permette infatti di identificare patologie che necessitano di trattamenti alternativi quali le malattie da accumulo, la sarcoidosi e i tumori maligni (66).



**Figura 13.** *A sinistra, immagine di paziente con miocardite acuta che mostra la presenza di infiltrato linfocitario. A destra, immagine di paziente con sarcoidosi (67).*

Per quanto riguarda la diagnosi, la gestione e la prognosi dei pazienti con CMD, alcuni biomarcatori si sono rivelati essere utili, principalmente quelli per lo scompenso cardiaco (68). I principali biomarcatori sono il N-terminal pro-B-Type Natriuretic Peptide (NT-proBNP) e il Brain Natriuretic Peptide (BNP).

Nella maggior parte dei casi, i pazienti al momento della diagnosi si presentano con disfunzione contrattile e dilatazione ventricolare, a causa del lungo periodo che normalmente trascorre tra l'inizio della malattia e la presentazione sintomatica di questa (69). La prognosi è migliorata negli ultimi anni grazie alla diagnosi precoce e alle nuove proposte terapeutiche (70). Nel caso di pazienti affetti da CMD familiare in cui si conosce la mutazione responsabile della patologia, è importante andare a eseguire lo screening nei familiari in modo tale da vedere se sono portatori o meno della mutazione o se presentano la patologia in modo asintomatico.

La possibilità di raggiungere una diagnosi eziologica precisa grazie alle tecniche di imaging cardiaco e alla BEM permette di intervenire in modo specifico nei confronti della patologia di base responsabile dello sviluppo di CMD (23). In assenza di trattamenti mirati, la terapia per la CMD non ischemica consiste in una terapia cardio-protettiva comprendente ACE-inibitori o sartani, beta-bloccanti, diuretici e la combinazione tra sartano e inibitore della Neprilisina (ARNIs/Angiotensin Receptors/Neprilysin Inhibitors) (71). Per i pazienti che presentano una severa riduzione della capacità

funzionale e/o una situazione emodinamica compromessa, la migliore opzione terapeutica è rappresentata dal trapianto cardiaco (11).

## 1.7 FATTORI PROGNOSTICI

Nel corso degli anni si è cercato di individuare degli indici prognostici in grado di predire l'outcome a lungo termine dei pazienti con la malattia. La presenza di ipertensione polmonare (IP) è un fattore prognostico negativo nei pazienti con CMD non ischemica (13) (72). Almeno due terzi dei pazienti con una severa disfunzione sistolica presentano IP con associato scompenso ventricolare destro, e la mortalità tra questi pazienti è due volte maggiore rispetto ai pazienti con disfunzione ventricolare sinistra isolata (73).

In altri studi è stata osservata una stretta correlazione tra la severità non solo dell'IP ma anche della disfunzione del VS e la prognosi in pazienti con CMD non ischemica; tali indici prognostici possono essere utilizzati non solo per valutare la prognosi dei pazienti ma possono anche essere utili per programmare il timing di un eventuale trapianto cardiaco qualora il paziente risultasse candidabile (74).

È stata dimostrata anche l'importanza prognostica della determinazione dell'eziologia della CMD. La cardiomiopatia peripartum ha mostrato una miglior prognosi a lungo termine rispetto a forme di CMD causate da malattie infiltrative, dall'infezione da HIV e dalla terapia con doxorubicina; le forme di CMD con tassi di sopravvivenza peggiore sono quelle causate da malattie del connettivo (75).

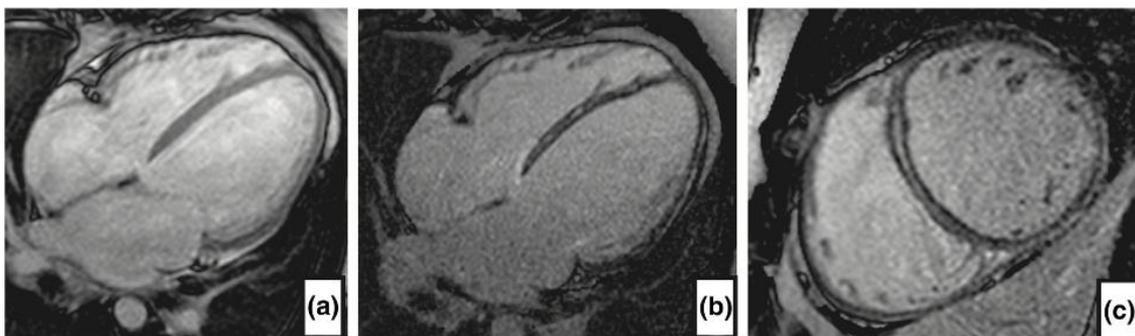
Altri fattori che influenzano negativamente la prognosi sono la presenza di disfunzione del VD e di insufficienza mitralica funzionale; si è visto che un trattamento ottimale porta a un miglioramento dell'insufficienza e a una migliore prognosi a corto e lungo termine (76) (77).

Di recente, studi di RMC si sono concentrati sul Late Gadolinium Enhancement (LGE). Si è visto che la presenza di quest'ultimo in pazienti con CMD non ischemica sembra essere un forte predittore di eventi cardiovascolari maggiori, in particolare di eventi aritmici ventricolari, e di un mancato recupero della funzionalità ventricolare sinistra (78).

## 1.8 RISONANZA MAGNETICA CARDIACA

La Risonanza Magnetica Cardiaca (RMC) è una tecnica di imaging non invasiva utile per la diagnosi e per stabilire la prognosi nei pazienti con CMD, diventata nel tempo sempre più accessibile e più utilizzata per la sua precisione. L'attuale utilizzo diagnostico della RMC è stato reso possibile grazie al miglioramento delle apparecchiature che ha consentito di ridurre i tempi di acquisizione delle immagini e di migliorare il rapporto segnale-rumore e contrasto-rumore (79).

Essa è considerata il gold standard per la valutazione dell'anatomia cardiaca, della funzionalità regionale e globale e della vitalità del tessuto (80). La RMC permette di ottenere immagini cardiache in qualsiasi piano durante l'intero ciclo cardiaco, che poi possono essere selezionate a seconda di ciò che si vuole andare a studiare. Lo svolgimento non richiede esposizione del paziente a radiazioni e a mezzi di contrasto iodati (81).



*Figura 14. Immagini di RMC di un pazienti con CMD non ischemica. Nel Pannello A si può vedere una marcata dilatazione del ventricolo sinistro. Nel Pannello B e C si può osservare la presenza di LGE a livello settale (4).*

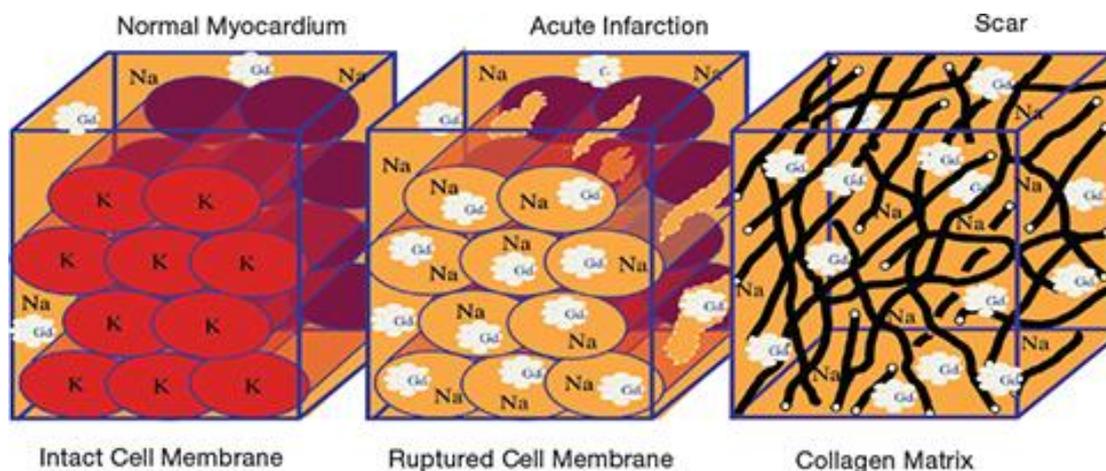
La RMC permette di osservare l'eventuale presenza a livello cardiaco di fibrosi, edema miocardico, cicatrici, presenza di infiltrati e accumuli, fornendo così importanti informazioni sull'eziologia e indirizzando il trattamento (82). Le immagini che vengono utilizzate per la valutazione della morfologia e della funzionalità cardiaca, note come Steady State Free Precession (SSFP) imaging, sono contraddistinte da un'elevata risoluzione di contrasto nel differenziare le cavità ventricolari dal miocardio e consentono di individuare l'endocardio e i bordi epicardici (83).

La modalità standard per quantificare i volumi e la funzione ventricolare è rappresentato dalla cine RMC sotto guida ECG. Per sopprimere il movimento respiratorio durante

L'acquisizione il modo più semplice è quello di far trattenere il respiro al paziente, anche se esistono algoritmi avanzati come la media dei movimenti e il gating del movimento diaframmatico che vengono usati nella pratica clinica (30).

#### Late Gadolinium Enhancement

La RMC con analisi del Late Gadolinium Enhancement (LGE) si è rivelata essere un valido strumento per quanto riguarda lo studio non invasivo della fibrosi miocardica (59). È presente una relazione inversa tra la concentrazione di gadolinio e la percentuale di cardiomiociti vitali all'interno del miocardio. Dopo un bolo endovenoso, il gadolinio si distribuisce nello spazio intravascolare e interstiziale e nel mentre viene eliminato dai reni. In un tessuto miocardico sano i cardiomiociti sono densamente adesi gli uni agli altri e il volume del tessuto è prevalentemente intracellulare. Dato che il gadolinio non è in grado di penetrare all'interno delle membrane cellulari, il volume di distribuzione è piccolo e si può considerare che i cardiomiociti vitali escludano una sua diffusione. In caso di patologie che causino una riduzione della densità dei cardiomiociti, come nel caso di CMD sia su base ischemica che non ischemica, ci sarà un aumento dello spazio interstiziale con conseguente aumento della concentrazione di gadolinio e Late Gadolinium Enhancement (Figura 15) (84).



**Figura 15.** Meccanismo alla base del Late Gadolinium Enhancement. Si può osservare come nel tessuto normale i cardiomiociti siano adesi gli uni agli altri e il gadolinio non riesce ad accumularsi a livello interstiziale, a differenza di quanto si può vedere in caso di infarto o della presenza di una cicatrice fibrosa (84).

In alcuni studi si è visto come la presenza di fibrosi miocardica sostitutiva, principalmente a livello del SIV, rilevata attraverso il LGE alla RMC, rappresenti un determinante indipendente della prognosi in termini di mortalità, scompenso cardiaco ed eventi aritmici maggiori in pazienti con CMD non ischemica (85). Alcuni studi hanno valutato come l'estensione del LGE possa consentire una stratificazione del rischio nei pazienti con CMD non ischemica con indicazione all'impianto di ICD in prevenzione primaria per morte cardiaca improvvisa (86).

#### Late Gadolinium Enhancement giunzionale

Studi di RMC hanno mostrato la presenza di LGE nel punto di inserzione giunzionale del VD. La presenza di LGE giunzionale è stata descritta in pazienti con cardiomiopatia ipertrofica, cardiomiopatia dilatativa (associata o meno alla presenza di LGE a livello del SIV), malattie cardiache congenite con sovraccarico del ventricolo destro (87) e in atleti agonisti.

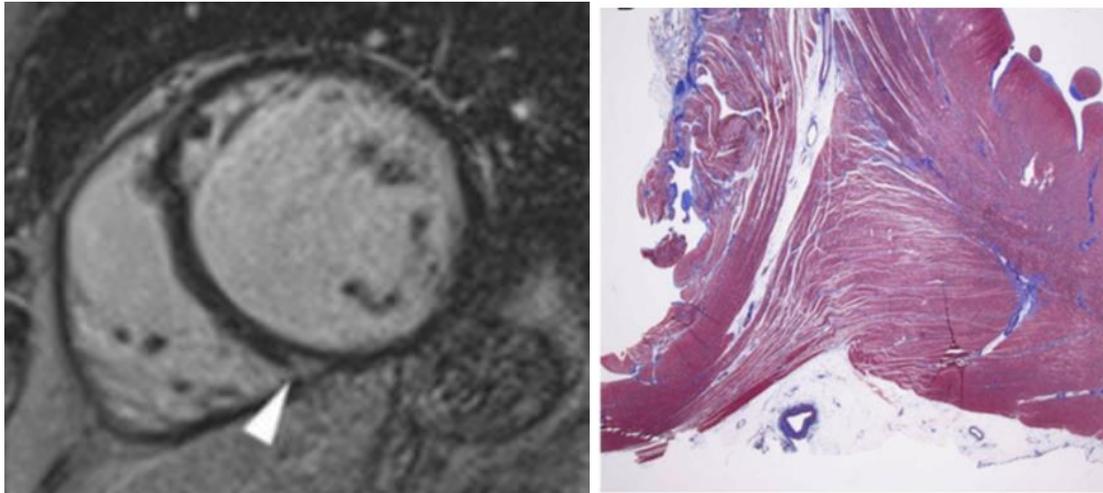
Nei pazienti che presentano cardiomiopatia ipertrofica si è visto che le cicatrici fibrose sono comuni nei soggetti asintomatici e moderatamente sintomatici. Tali cicatrici sono principalmente localizzate a livello della giunzione tra setto e parete libera del VD e la loro presenza correla con una maggiore ipertrofia regionale e una minore contrazione (88).

Nei pazienti che invece presentano malattie cardiache congenite che causano sovraccarico delle camere cardiache destre come la Tetralogia di Fallot alcuni studi hanno valutato che la presenza di LGE a livello di VD e LGE giunzionale è associata a disfunzione ventricolare, intolleranza agli sforzi e attivazione neuro-ormonale; la presenza di LGE a livello del VD era inoltre un determinante di aritmie (89).

Per quanto riguarda la presenza di LGE in atleti agonisti alcuni studi hanno mostrato l'importanza in termini prognostici dell'individuazione della sede del LGE. La presenza di un pattern di tipo stria a livello del SIV infatti è associato all'insorgenza di aritmie potenzialmente mortali mentre la presenza di un pattern giunzionale si è dimostrata non specifica per queste aritmie (90).

Nei pazienti con CMD non ischemica studi hanno mostrato come la base anatomica dell'LGE giunzionale sia caratterizzata dalla presenza di un'espansione dello spazio extracellulare e non dalla classica fibrosi interstiziale (91) (92). Per questo motivo la

presenza di LGE giunzionale, a differenza di quanto avviene per il LGE, non rappresenta un determinante di eventi aritmici maggiori. Il LGE giunzionale correla invece con una maggiore probabilità di ospedalizzazione per scompenso cardiaco nei pazienti che lo presentano (91).



*Figura 16. A sinistra, immagine di RMC che mostra la presenza di Late Gadolinium Enhancement giunzionale in un paziente con CMD non ischemica. A destra, istologia post-mortem dello stesso paziente che mostra la presenza di una marcata espansione interstiziale a livello giunzionale causata dalla presenza di edema (91).*

## 1.9 IPERTENSIONE POLMONARE ASSOCIATA A MALATTIE DEL CUORE SINISTRO

Definizione di ipertensione polmonare

L'ipertensione polmonare (IP) è attualmente definita dalla presenza di valori della pressione arteriosa polmonare media (PAPm)  $\geq 25$  mmHg a riposo ottenuti attraverso cateterismo cardiaco destro. Il valore normale della PAPm a riposo è pari a  $14 \pm 3$  mmHg con un limite superiore di normalità di approssimativamente 20 mmHg; il significato clinico di valori compresi tra 21 e 24 mmHg è poco chiaro. Le varie patologie responsabili dello sviluppo di IP sono state suddivise in 5 gruppi a seconda delle loro caratteristiche cliniche, della presentazione clinica, dei riscontri patologici, delle caratteristiche emodinamiche e della risposta al trattamento. A seconda della presenza di valori della pressione polmonare di incuneamento capillare (PCWPm) superiori o inferiori a 15

mmHg, a seconda dei valori delle resistenze vascolari polmonari (PVR) e dei valori del gradiente pressorio diastolico (DPG, definito come PAP diastolica - PCWp), si possono individuare forme di IP post-capillare, forme di IP pre-capillare e forme di IP combinata post- e pre-capillare (93).

Definition	Characteristics <sup>a</sup>	Clinical group(s) <sup>b</sup>
PH	PAPm $\geq$ 25 mmHg	All
Pre-capillary PH	PAPm $\geq$ 25 mmHg PAWP $\leq$ 15 mmHg	1. Pulmonary arterial hypertension 3. PH due to lung diseases 4. Chronic thromboembolic PH 5. PH with unclear and/or multifactorial mechanisms
Post-capillary PH	PAPm $\geq$ 25 mmHg PAWP $>$ 15 mmHg	2. PH due to left heart disease 5. PH with unclear and/or multifactorial mechanisms
Isolated post-capillary PH (Ipc-PH)	DPG $<$ 7 mmHg and/or PVR $\leq$ 3 WU <sup>c</sup>	
Combined post-capillary and pre-capillary PH (Cpc-PH)	DPG $\geq$ 7 mmHg and/or PVR $>$ 3 WU <sup>c</sup>	

**Tabella I.** Definizione e classificazione emodinamica dell'Ipertensione Polmonare. PH: pulmonary hypertension; PAPm: mean Pulmonary Arterial Pressure; PAWP: Pulmonary Arterial Wedge Pressure. DPG: diastolic pressure gradient (diastolic PAP – mean PAWP); PVR: pulmonary vascular resistance; WU: Wood units (93).

<p><b>I. Pulmonary arterial hypertension</b></p> <p>I.1 Idiopathic</p> <p>I.2 Heritable</p> <p>I.2.1 BMPR2 mutation</p> <p>I.2.2 Other mutations</p> <p>I.3 Drugs and toxins induced</p> <p>I.4 Associated with:</p> <p>I.4.1 Connective tissue disease</p> <p>I.4.2 Human immunodeficiency virus (HIV) infection</p> <p>I.4.3 Portal hypertension</p> <p>I.4.4 Congenital heart disease (Table 6)</p> <p>I.4.5 Schistosomiasis</p> <p><b>I'. Pulmonary veno-occlusive disease and/or pulmonary capillary haemangiomatosis</b></p> <p>I'.1 Idiopathic</p> <p>I'.2 Heritable</p> <p>I'.2.1 EIF2AK4 mutation</p> <p>I'.2.2 Other mutations</p> <p>I'.3 Drugs, toxins and radiation induced</p> <p>I'.4 Associated with:</p> <p>I'.4.1 Connective tissue disease</p> <p>I'.4.2 HIV infection</p> <p><b>I''. Persistent pulmonary hypertension of the newborn</b></p> <p><b>2. Pulmonary hypertension due to left heart disease</b></p> <p>2.1 Left ventricular systolic dysfunction</p> <p>2.2 Left ventricular diastolic dysfunction</p> <p>2.3 Valvular disease</p> <p>2.4 Congenital / acquired left heart inflow/outflow tract obstruction and congenital cardiomyopathies</p> <p>2.5 Congenital /acquired pulmonary veins stenosis</p>	<p><b>3. Pulmonary hypertension due to lung diseases and/or hypoxia</b></p> <p>3.1 Chronic obstructive pulmonary disease</p> <p>3.2 Interstitial lung disease</p> <p>3.3 Other pulmonary diseases with mixed restrictive and obstructive pattern</p> <p>3.4 Sleep-disordered breathing</p> <p>3.5 Alveolar hypoventilation disorders</p> <p>3.6 Chronic exposure to high altitude</p> <p>3.7 Developmental lung diseases (Web Table III)</p> <p><b>4. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension and other pulmonary artery obstructions</b></p> <p>4.1 Chronic thromboembolic pulmonary hypertension</p> <p>4.2 Other pulmonary artery obstructions</p> <p>4.2.1 Angiosarcoma</p> <p>4.2.2 Other intravascular tumors</p> <p>4.2.3 Arteritis</p> <p>4.2.4 Congenital pulmonary arteries stenoses</p> <p>4.2.5 Parasites (hydatidosis)</p> <p><b>5. Pulmonary hypertension with unclear and/or multifactorial mechanisms</b></p> <p>5.1 Haematological disorders: chronic haemolytic anaemia, myeloproliferative disorders, splenectomy</p> <p>5.2 Systemic disorders: sarcoidosis, pulmonary histiocytosis, lymphangioleiomyomatosis, neurofibromatosis</p> <p>5.3 Metabolic disorders: glycogen storage disease, Gaucher disease, thyroid disorders</p> <p>5.4 Others: pulmonary tumoral thrombotic microangiopathy, fibrosing mediastinitis, chronic renal failure (with/without dialysis), segmental pulmonary hypertension</p>
--	--

**Tabella II.** Classificazione clinica dell'Ipertensione Polmonare (93).

Dal primo Simposio Mondiale sull'Ipertensione Polmonare del 1973 l'IP è sempre stata definita dalla presenza di PAPm  $\geq 25$ mmHg a riposo. La Task Force del sesto Simposio sull'IP nel 2019 ha suggerito una rivisitazione della definizione dell'IP, la quale potrebbe essere introdotta nelle nuove Linee Guida per la diagnosi e il trattamento dell'IP.

Partendo dall'osservazione che in soggetti sani la PAPm è pari a  $14 \pm 3,3$  mmHg e considerando due deviazioni standard si potrebbe considerare un valore di PAPm  $\geq 20$ mmHg come limite superiore di normalità. Si è visto tuttavia che questo valore da solo non è sufficiente per definire la presenza di malattia. La Task Force propone di includere la presenza di valori di PVR  $\geq 3$  Wood Units nella definizione di tutte le forme di IP pre-capillare, in associazione alla presenza di PAPm  $\geq 20$ mmHg (94).

Definitions	Characteristics	Clinical groups
<b>Pre-capillary PH</b>	mPAP >20 mmHg PAWP $\leq$ 15 mmHg PVR $\geq$ 3 WU	1, 3, 4 and 5
<b>Isolated post-capillary PH (IpcPH)</b>	mPAP >20 mmHg PAWP >15 mmHg PVR <3 WU	2 and 5
<b>Combined pre- and post-capillary PH (CpcPH)</b>	mPAP >20 mmHg PAWP >15 mmHg PVR $\geq$ 3 WU	2 and 5

**Tabella III.** Nuova definizione emodinamica dell'Ipertensione Polmonare proposta dalla Task Force. PH: *pulmonary hypertension*; mPAP: *mean Pulmonary Arterial Pressure*; PAWP: *Pulmonary Arterial Wedge Pressure*; PVR: *Pulmonary Vascular Resistence*; WU: *Wood Units* (94).

Ipertensione polmonare associata a patologie del cuore sinistro

L'IP rappresenta una complicanza comune nei pazienti con malattie del cuore sinistro e si sviluppa in risposta a un incremento delle pressioni nelle camere sinistre, più precisamente della pressione atriale sinistra. Tale forma rappresenta il gruppo 2 nella classificazione dell'IP ed è definita come una forma di IP post-capillare, in quanto al cateterismo cardiaco destro si ha la presenza di PAPm  $\geq 25$ mmHg e PCWP > 15mmHg. (95).

L'IP può complicare condizioni quali valvulopatie, difetti congenici e scompenso cardiaco. La reale prevalenza di IP nei pazienti con malattie del cuore sinistro rimane

tuttora sconosciuta e la sua presenza si associa a una sintomatologia più severa, a una minore tolleranza agli sforzi e un peggior outcome (93). Nei pazienti con scompenso cardiaco, dati recenti suggeriscono che la severità dell'IP correli a livello istologico con un ispessimento intimale a livello venoso e delle piccole arterie (96).

Durante il Simposio Mondiale sull'Ipertensione Polmonare del 2013, le forme di IP correlate a malattie del cuore sinistro sono state suddivise in due diverse forme: IP post-capillare isolata e in IP post-capillare e pre-capillare combinata. L'attuale definizione emodinamica proposta prevede la classificazione dell'IP come post-capillare isolata se la PCWP > 15mmHg, PAPm > 20mmHg e PVR (resistenza vascolare polmonare) < 3WU, come post-capillare e pre-capillare combinata se PCWP > 15mmHg, PAPm > 20mmHg e PVR ≥ 3WU (97) (95).

La ricerca di un predittore ideale di outcome nei pazienti con IP associata a malattie del cuore sinistro ha portato a risultati contrastanti. I predittori che sono stati individuati attraverso analisi multivariate sono: una combinazione di PAPm e PVR, compliance arteriosa polmonare da sola o in combinazione con PAPm e PCWP, e una combinazione di PAPm e DPG. Si è visto che si dovrebbe preferire prendere in considerazione una combinazione di variabili rispetto a un predittore prognostico isolato (95).

Per quanto riguarda il trattamento dei pazienti con IP associata a malattie del cuore sinistro, il primo obiettivo è l'ottimizzazione della terapia della condizione di base, come per esempio correggere un'eventuale valvulopatia o trattare con una terapia aggressiva lo scompenso cardiaco. Al giorno d'oggi non ci sono evidenze che supportino l'utilizzo delle terapie approvate per il trattamento dell'Ipertensione Arteriosa Polmonare nei pazienti di gruppo 2 (93).



## 2. SCOPI DELLO STUDIO

La presenza di LGE giunzionale è un reperto comune nei pazienti con diverse forme di cardiopatia. Nei pazienti con CMD non ischemica, la presenza di LGE giunzionale è stata associata a un peggior profilo emodinamico e a un aumentato rischio di scompenso cardiaco durante il follow-up a medio termine. Il significato di tale riscontro nel lungo termine resta ancora da definire.

Pertanto, in questo studio sono stati considerati pazienti con cardiomiopatia dilatativa non ischemica che hanno effettuato sia una RMC con mezzo di contrasto e analisi del LGE sia cateterismo cardiaco destro e sono stati valutati a lungo termine per gli outcomes di interesse.

Gli obiettivi dello studio sono stati:

- Valutare la prevalenza del LGE giunzionale in pazienti con diagnosi di CMD non ischemica, in una coorte ampliata rispetto ai report precedenti (91).
- Analizzare la relazione presente tra il LGE giunzionale e i parametri emodinamici ottenuti attraverso il cateterismo cardiaco destro.
- Valutare il significato prognostico del LGE e del LGE giunzionale visibile alla RMC in termini di mortalità, incidenza di scompenso cardiaco ed eventi aritmici maggiori in un follow-up a lungo termine.



### 3. MATERIALI E METODI

#### 3.1 POPOLAZIONE DELLO STUDIO

È stato condotto uno studio di tipo osservazionale prospettico e retrospettivo nel quale sono stati raccolti i dati relativi a pazienti con cardiomiopatia dilatativa non ischemica valutati presso la Clinica Cardiologica dell'Azienda Ospedaliera Universitaria di Padova tra il 2002 e il 2021. La diagnosi di CMD non ischemica è stata ottenuta a partire dai criteri della World Health Organisation/International Society and Federation of Cardiology del 1995 (16).

Oltre ai pazienti inclusi nello studio originale condotto su pazienti arruolati tra il 2010 e il 2014 presso il nostro istituto (91), abbiamo ampliato la popolazione del presente studio includendo pazienti sottoposti a RMC e cateterismo cardiaco destro successivamente al 2014. I pazienti che rispettavano i criteri di inclusione sono stati individuati in due sottogruppi di pazienti:

- 1) tra coloro che sono stati sottoposti a RMC e BEM e di cui fossero disponibili anche dati relativi al cateterismo cardiaco destro;
- 2) tra i pazienti sottoposti a RMC presso la nostra struttura con diagnosi di CMD e con cateterismo cardiaco disponibile.

I criteri di inclusione adottati sono stati i seguenti:

- 1) frazione di eiezione ventricolare sinistra ridotta ( $FE_{VS} < 50\%$ ), ottenuta attraverso una metodica diversa dalla RMC;
- 2) assenza di coronaropatia (definita come presenza di stenosi coronarica  $\geq 50\%$ ) alla coronarografia;
- 3) assenza di malattia cardiaca valvolare, ipertensiva o congenita.

I criteri di esclusione adottati sono stati i seguenti:

- 1) assenza di dati di cateterismo cardiaco destro;
- 2) comparsa recente di scompenso cardiaco ( $< 1$  mese) rispetto alla data di esecuzione della RMC;
- 3) diagnosi di cardiomiopatia ipertrofica, cardiomiopatia restrittiva, cardiomiopatia aritmogena del ventricolo destro o sospetta malattia cardiaca infiltrativa;

- 4) controindicazioni alla RMC (claustrofobia, pacemaker, defibrillatore cardiaco impiantabile/ICD, clips metalliche, fibrillazione atriale, obesità severa, gravidanza, insufficienza renale cronica terminale).
- 5) Distanza temporale tra cateterismo cardiaco destro e RMC maggiore di 3-6 mesi.

Utilizzando le piattaforme informatiche dedicate, sono state analizzate le cartelle cliniche dei pazienti inizialmente considerati per valutare la soddisfazione dei criteri di inclusione di ciascuno.

### 3.2 RACCOLTA DATI

Dei pazienti che soddisfacevano i criteri di inclusione e che sono stati pertanto inclusi nello studio, sono stati raccolti dati demografici, di comorbidità, di laboratorio e strumentali, come esplicitato in seguito.

#### Dati anagrafici e storia clinica

- ID del paziente (n°): numero intero progressivo assegnato in base all'ordine dei diversi pazienti nel database.
- Data di nascita (gg/mm/aaaa).
- Età (anni): età del paziente al momento della RMC.
- Sesso (M/F).
- Familiarità per CMD non ischemica.
- Patologie cardiache: presenza o meno di scompenso cardiaco cronico, di blocco di branca sinistro.
- Classe funzionale secondo la classificazione New York Heart Association, NYHA.
- Terapia: assunzione o meno di antagonisti del sistema renina-angiotensina-aldosterone,  $\beta$ -bloccanti, spironolattone, diuretici, amiodarone e digossina.

#### Dati ottenuti attraverso esami di laboratorio

- Frammento aminoterminale del pro peptide natriuretico di tipo B (NT-proBNP).
- Peptide natriuretico cerebrale (BNP).

#### Dati ottenuti attraverso la risonanza magnetica cardiaca

- Volume telediastolico ventricolare sinistro (VTD VS) in ml/m<sup>2</sup>.
- Frazione di eiezione ventricolare sinistra (FE VS) in %.
- Volume telediastolico ventricolare destro (VTD VD) in ml/m<sup>2</sup>.
- Frazione di eiezione ventricolare destra (FE VD) in %.
- Presenza o meno di LGE; se presente si è andati ad analizzare la sede e il pattern, distinti in stria a livello del setto interventricolare (SIV), stria a livello della parete libera (PL), stria sia a livello di SIV che della PL e spot di LGE.
- Presenza o meno di LGE giunzionale (abbreviato come J LGE, junctional LGE), definito come presenza di LGE a livello del SIV nel punto giunzionale di inserzione del ventricolo destro.

#### Dati ottenuti attraverso il cateterismo cardiaco

- Pressione Arteriosa Polmonare media (PAPm) in mmHg.
- Pressione di incuneamento capillare media (PCWPm/Pulmonary Capillary Wedge Pressure) in mmHg.
- Indice cardiaco, in L/min/m<sup>2</sup>.
- Resistenza vascolare polmonare (PVR/Pulmonary Vascular Resistance) in unità Wood.
- Pressione atriale destra (RAP/Right Atrium Pressure) in mmHg.

### 3.3 FOLLOW-UP

Il follow-up dei pazienti inclusi nello studio si è esteso dalla data della RMC fino alla data di morte/trapianto o all'ultimo contatto medico o telefonico con il paziente. Infatti, per i pazienti di cui non fosse disponibile un adeguato follow-up nel nostro sistema informatizzato (ad esempio per pazienti residenti fuori regione) si è proceduto ad un contatto telefonico mirato ad ottenere le informazioni relative agli outcome di interesse. Il follow-up si è chiuso in data 31 marzo 2022.

Gli endpoints dello studio sono stati:

- Ospedalizzazione per scompenso cardiaco richiedente trattamento infusionale con inotropi o diuretici; per ciascun paziente, è stata considerata la data del primo ricovero per scompenso.

- Mortalità per tutte le cause con registrazione della data di morte;
- Trapianto cardiaco o impianto di LVAD (Left Ventricular Assist Device), con registrazione della data di tale evento;
- Necessità di impianto di ICD (Implantable Cardioverter Defibrillator), in prevenzione primaria o secondaria e data di impianto;
- Episodi di aritmie ventricolari maggiori intesi come morte cardiaca improvvisa, morte cardiaca improvvisa abortita, tachicardia ventricolare sostenuta o intervento appropriato dell'ICD e data dell'episodio.

La morte cardiaca improvvisa è stata definita come morte naturale per cause cardiache avvenuta entro un'ora dall'esordio dei sintomi. La tachicardia ventricolare sostenuta è stata definita come una tachicardia che origina dal ventricolo con frequenza > 100 bpm e di durata superiore a 30 secondi o richiedente un intervento per la risoluzione. Un intervento appropriato dell'ICD è stato definito come una scarica del dispositivo o un pacing antitachicardico erogato in risposta a una tachicardia ventricolare e documentata dai dati ECG memorizzati.

Nelle analisi sono stati considerati solamente eventi insorti in seguito all'esecuzione della RMC e del cateterismo cardiaco.

### 3.4 RISONANZA MAGNETICA CARDIACA

#### Scan protocol

La RMC è stata effettuata con apparecchiatura Magnetom Avanto (Siemens Medical Solution, Erlangen, Germany) con campo magnetico di 1,5 Tesla e utilizzando un protocollo completo dedicato. Tutti i pazienti sono stati sottoposti a un protocollo di studio di RMC dettagliato comprendente sequenze post-contrasto.

Le immagini sono state acquisite tramite Steady-State Free Precession cine loops in asse corto (spessore della fetta 6 mm, nessun gap; tempo di ripetizione da 2,5 a 3,8; tempo di eco da 1,1 a 1,6, risoluzione media nel piano 1,5 x 2,4 mm; angolo di ribaltamento da 45° a 60°; risoluzione temporale da 40 a 45 ms) e in asse lungo (con sezioni a 2, 3 e 4 camere). Le sequenze T2-pesate sono state eseguite in casi selezionati.

Le sequenze Inversion Recovery (IR) sono state acquisite almeno 10 minuti dopo la somministrazione endovenosa del mezzo di contrasto (Gadobenate Dimeglumine, Multihance, Bracco) alla dose di 0,2 mmol/kg sulle stesse sequenze delle immagini cinetiche, sia in asse corto che in asse lungo e in sezione, coprendo gli interi ventricoli (spessore della fetta 6 mm, nessun gap; tempo di ripetizione da 5,4 a 8,3 ms; tempo di eco da 1,3 a 3,9 ms; risoluzione media nel piano da 1,4 a 1,5 x 2,2 a 2,4 mm; angolo di ribaltamento da 20° a 25°).

Il tempo di inversione è stato corretto per ottimizzare la soppressione del segnale del miocardio normale utilizzando le sequenze Look-Locker; le immagini sono state ripetute in due separate direzioni di codifica di fase in modo tale da escludere gli artefatti.

#### Analisi delle immagini

I volumi ventricolari globali, la funzione sistolica e la massa miocardica ventricolare sinistra sono stati calcolati a partire dalle immagini dinamiche cine in asse corto, escludendo i muscoli papillari dal miocardio, utilizzando un software dedicato di analisi cardiovascolare avanzata (CMR42; Circle Cardiovascular Imaging Inc).

Per quanto riguarda il LGE è stata considerata la sua presenza o assenza, la sua localizzazione e la sua estensione. Per escludere gli artefatti, il pattern e l'estensione del LGE sono stati valutati usando le sezioni in asse corto e lungo ed è stato ritenuto presente solo se visibile in due piani ortogonali contigui.

Al fine di rilevare il LGE giunzionale, le immagini post-contrasto sono state confrontate con balance steady-state free precession utilizzando frame acquisiti nella stessa posizione e nella stessa fase del ciclo cardiaco. Il LGE miocardico è stato quantificato mediante un rilevamento semiautomatico e la massa di LGE (in grammi) espressa come percentuale della massa ventricolare sinistra totale, secondo metodi precedentemente convalidati. Il LGE è stato quantificato utilizzando una soglia di intensità del segnale  $> 5$  SD al di sopra di una regione di riferimento remota. I dati relativi alla quantificazione del LGE non sono stati però inclusi nella presente analisi. Il pattern di distribuzione del LGE è stato caratterizzato o come stria epicardica/della parete mediana o a chiazze e giunzionale.

### 3.5 CATETERISMO CARDIACO

Il cateterismo cardiaco destro è stato eseguito utilizzando cateteri per termodiluizione standard Swan-Ganz® (Edwards Lifesciences). Le misure che sono state ottenute sono: pressione atriale destra media (RAP), pressione ventricolare destra sistolica e telediastolica, pressione arteriosa polmonare sistolica, diastolica e media (PAMP), pressione di incuneamento capillare (PCWP), gradiente di pressione diastolica. La gittata cardiaca è stata determinata mediante metodo di Fick o con termodiluizione. La resistenza vascolare polmonare è stata calcolata attraverso l'equazione  $\text{PAMP} - \text{PCWP}$  diviso per la gittata cardiaca.

### 3.6 ANALISI STATISTICA

Le variabili continue sono state riportate come mediana e 25°-75° percentile (IQR). Le variabili categoriali sono state espresse come numero assoluto e in percentuale. Le differenze tra le variabili categoriali sono state valutate mediante il test Chi-quadro o il test esatto di Fisher, a seconda dei casi. Per il confronto delle variabili continue tra due gruppi, è stato utilizzato il test t di Student non appaiato per campioni indipendenti per le variabili normalmente distribuite e il test U di Mann-Whitney è stato utilizzato per variabili non normalmente distribuite.

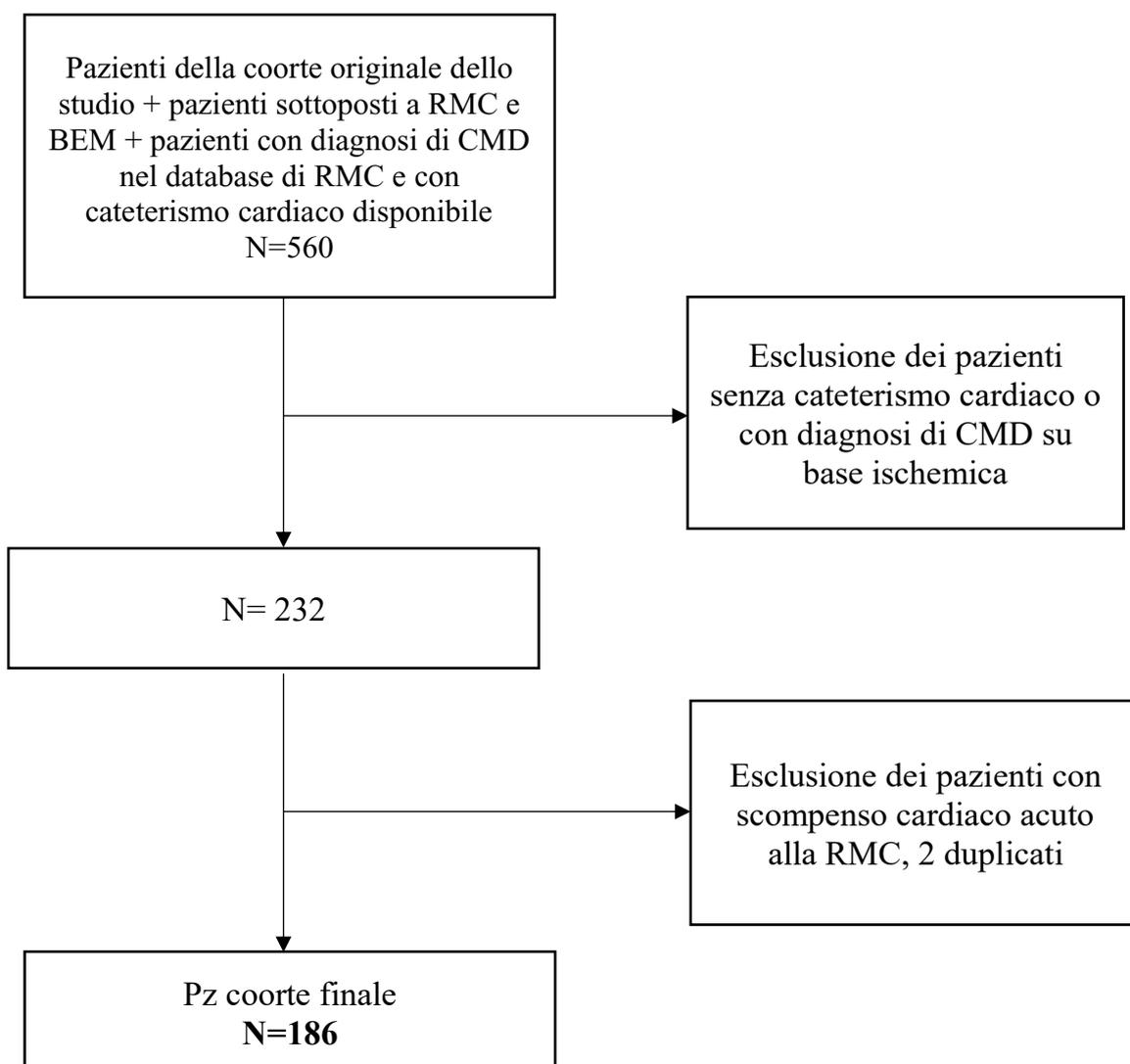
Sono stati condotti modelli di analisi di regressione al fine di valutare il valore predittivo indipendente dei parametri funzionali ed emodinamici. L'analisi di Kaplan-Meier è stata utilizzata per stimare le distribuzioni di sopravvivenza e degli outcomes considerati. Il modello di Cox è stato utilizzato per identificare i predittori di eventi durante il follow-up. Gli odds ratio (OR) e hazard ratio (HR), come appropriato, con intervalli di confidenza al 95% (95% IC) sono stati riportati. I dati sono stati analizzati utilizzando SPSS versione 27.0 (IBM). Per tutte le analisi statistiche,  $p < 0.05$  è stato considerato significativo.

## 4. RISULTATI

### 4.1 POPOLAZIONE DELLO STUDIO E CARATTERISTICHE CLINICHE

Un totale di 186 pazienti con diagnosi finale di CMD non ischemica, sottoposti a RMC e cateterismo cardiaco destro e che soddisfacevano i criteri di inclusione sono stati inclusi nello studio come coorte finale. La Figura 17 mostra la flow-chart dello studio con i motivi di esclusione dei pazienti non selezionati nella coorte finale.

**Figura 17.** Flowchart dello studio.



**Tabella IV.** Caratteristiche cliniche della popolazione al baseline.

Variabile	Overall N=186
<b>Età (anni)</b>	49 (38, 60)
<b>Sesso maschile</b>	132 (71%)
<b>Familiarità per CMD</b>	41 (22%)
<b>Scompenso cardiaco cronico</b>	91 (49%)
<b>Blocco di branca sinistro</b>	63 (34%)
<b>Classe NYHA &gt; 2</b>	60 (32%)
<b>Terapia domiciliare</b>	
	N=175
<b>Antagonisti RAAS</b>	162 (94%)
<b>β-bloccanti</b>	164 (95%)
<b>Spironolattone</b>	98 (57%)
<b>Diuretici</b>	128 (74%)
<b>Amiodarone</b>	24 (14%)
<b>Digossina</b>	20 (12%)
<b>Dati di laboratorio</b>	
<b>NT-proBNP ng/L, N=128</b>	865 (466, 2426)
<b>BNP ng/L, N=20</b>	814 (182, 2060)

*I risultati sono espressi in forma di mediana e intervallo interquartile nel caso di variabili quantitative continue e in forma di numero assoluto e percentuale nel caso delle variabili quantitative discrete. CMD: cardiomiopatia dilatativa; Classe NYHA: classe New York Heart Association; Antagonisti RAAS: antagonisti del sistema renina-angiotensina-aldosterone; NT-proBNP: N-terminal pro-B-type natriuretic peptide; BNP: brain natriuretic peptide.*

Nella Tabella IV sono riassunte le caratteristiche cliniche dei soggetti al baseline.

L'età mediana dei pazienti era di 49 (38-60) anni e di questi il 71% (132) erano maschi. Il 22% degli individui (41) presentava all'anamnesi familiarità per CMD, il 49% dei pazienti (91) presentava scompenso cardiaco cronico e il 34% (63) presentava un blocco di branca sinistro all'elettrocardiogramma eseguito al momento della RMC. Poco più del 30% degli individui (60) rientrava nelle classi III e IV della NYHA.

Per quanto riguarda la terapia, più del 90% dei pazienti (162) era trattato con antagonisti del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS) e, allo stesso modo, il 95% (164) era in terapia con β-bloccanti. Il 57% degli individui (98) era trattato con spironolattone

e il 74% dei pazienti (128) ha fatto uso di diuretici. Il 14% dei soggetti (24) sono stati trattati con amiodarone e il 12% (20) con digossina.

Per quanto riguarda i dati di laboratorio, sono stati riscontrati livelli elevati di NT-proBNP e BNP nei pazienti in sono cui stati misurati.

**Tabella V.** Caratteristiche cliniche in base alla presenza o assenza di LGE giunzionale alla RMC.

Variabile	J LGE assente N=102 (55%)	J LGE presente N=84 (45%)	P value
<b>Età (anni)</b>	48 (36, 57)	52 (43, 62)	0.056
<b>Sesso M</b>	73 (72%)	59 (70%)	0.84
<b>Familiarità per CMD</b>	24 (24%)	17 (20%)	0.59
<b>Scompenso cardiaco cronico</b>	52 (51%)	39 (46%)	0.54
<b>Blocco di branca sinistro</b>	33 (32%)	30 (36%)	0.63
<b>Classe NYHA &gt; 2</b>	35 (34%)	25 (30%)	0.51
<b>Terapia domiciliare</b>			
<b>Antagonisti RAAS</b>	92 (97%)	70 (90%)	0.057
<b>β-bloccanti</b>	92 (97%)	72 (92%)	0.19
<b>Spironolattone</b>	49 (52%)	49 (63%)	0.14
<b>Diuretici</b>	66 (70%)	62 (79%)	0.14
<b>Amiodarone</b>	11 (12%)	13 (17%)	0.34
<b>Digossina</b>	10 (11%)	10 (13%)	0.64
<b>Dati di laboratorio</b>			
<b>NT-proBNP ng/L, N=128</b>	715 (345, 1879)	1218 (577, 3744)	<b>0.018</b>
<b>BNP ng/L, N=20</b>	202 (162, 1443)	1317 (683, 2249)	0.063

*I risultati sono espressi in forma di mediana e intervallo interquartile nel caso di variabili quantitative continue e in forma di numero assoluto e percentuale nel caso delle variabili quantitative discrete. J LGE: junctional Late Gadolinium Enhancement; CMD: cardiomiopatia dilatativa; Classe NYHA: classe New York Heart Association; Antagonisti RAAS: antagonisti del sistema renina-angiotensina-aldosterone; NT-proBNP: N-terminal pro-B-type natriuretic peptide; BNP: brain natriuretic peptide.*

Nella Tabella V sono considerate le stesse variabili della Tabella IV in relazione all'assenza e alla presenza di LGE giunzionale alla RMC. In particolare, la presenza di LGE giunzionale è stata osservata in 84 pazienti (45% del totale).

Non ci sono state significative differenze tra i due gruppi per quanto riguarda le caratteristiche cliniche e la terapia medica. Si può notare però che i pazienti con LGE giunzionale avevano valori di NT-proBNP superiori rispetto al gruppo di pazienti che non lo presentavano ( $p=0,018$ ).

## 4.2 RISONANZA MAGNETICA CARDIACA

La Tabella VI mostra i risultati relativi alla RMC nella popolazione totale e secondo l'assenza o presenza di LGE giunzionale.

Non sono state osservate significative differenze tra i due sottogruppi per quanto riguarda il volume telediastolico ventricolare sinistro (VTD VS) e il numero di pazienti con frazione di eiezione ventricolare sinistra ( $FE\ VS \leq 35\%$ ). Si può notare però che i pazienti con LGE giunzionale mostravano alla RMC una FE VS statisticamente inferiore rispetto ai pazienti senza LGE giunzionale [26 (20, 33)% versus 30 (25, 37)%,  $p=0,008$ ].

Per quanto concerne il ventricolo destro non sono emerse significative differenze in termini di dilatazione ventricolare (VTD VD) mentre, per quanto riguarda la frazione di eiezione, si può notare come questa sia significativamente minore nei pazienti con presenza di LGE giunzionale [49 (37, 55)% versus 56 (49, 61)%,  $p<0,001$ ].

**Tabella VI.** Associazione tra i valori di funzionalità cardiaca ottenuti tramite RMC e LGE giunzionale.

Variabile	Overall N=186	J LGE assente N=102 (55%)	J LGE presente N=84 (45%)	P value
<b>VTD VS (ml/m2)</b>	128 (101,159)	122 (95, 152)	133 (104, 167)	0.15
<b>FE VS (%)</b>	28 (22, 35)	30 (25, 37)	26 (20, 33)	<b>0.008</b>
<b>FE VS ≤ 35%, n (%)</b>	143 (77)	75 (74)	68 (82)	0.21
<b>VTD VD (ml/m2)</b>	88 (78, 101)	88 (80, 96)	87 (76, 114)	0.87
<b>FE VD (%)</b>	52 (45, 60)	56 (49, 61)	49 (37, 55)	<b>&lt;0.001</b>
<b>LGE, n (%)</b>	140 (75)	56 (55)	84 (100)	NA
<b>LGE stria SIV, n (%)</b>	69 (37)	23 (23)	46 (55)	<b>&lt;0.001</b>
<b>LGE stria PL, n (%)</b>	45 (24)	25 (25)	20 (24)	0.91
<b>LGE stria SIV e PL, n (%)</b>	26 (14)	12 (12)	14 (17)	0.34
<b>LGE spot, n (%)</b>	20 (11)	14 (14)	6 (7)	0.15
<b>LGE isolato giunzionale, n (%)</b>	21 (11)	0 (0)	21 (25)	NA

*I risultati sono espressi in forma di mediana e intervallo interquartile nel caso di variabili quantitative continue e in forma di numero assoluto e percentuale nel caso delle variabili quantitative discrete. J LGE: junctional Late Gadolinium Enhancement; VTD VS: volume telediastolico ventricolare sinistro; FE VS: frazione di eiezione ventricolare sinistra; VTD VD: volume telediastolico ventricolare destro; FE VD: frazione di eiezione ventricolare destra; SIV: setto interventricolare; PL: parete libera.*

Tra i 102 pazienti che non presentano LGE giunzionale si è osservato che 56 (55%) presentano LGE, e più precisamente, 23 (23%) presentano un pattern di tipo stria a livello del setto interventricolare (SIV), 25 (25%) un pattern di tipo stria a livello della parete libera (PL), 12 (12%) un pattern di tipo stria a livello del SIV e della PL e 14 (14%) degli spot di LGE.

Degli 84 pazienti con LGE giunzionale, 46 (55%) presentavano anche un pattern di tipo stria a livello del SIV, 20 (24%) un pattern di tipo stria a livello della PL, 14 (17%) un pattern di tipo stria a livello di SIV e di PL, 6 (7%) degli spot di LGE e 21 (25%) mostravano solo LGE giunzionale isolato.

### 4.3 CATETERISMO CARDIACO DESTRO

La Tabella VII mostra i risultati relativi al profilo emodinamico dei pazienti ottenuto mediante cateterismo cardiaco destro, nella popolazione totale e secondo l'assenza o la presenza di LGE giunzionale. Un totale di 75 pazienti (40%) presentava ipertensione polmonare (IP), definita come PAPm  $\geq$  25 mmHg, di cui 68 (91%) avevano anche una pressione di incuneamento capillare (PCWP) media  $>$  15 mmHg. Di questi 68 pazienti, la maggior parte (n = 65, 96%) avevano un DPG  $<$  7 mmHg. La maggior parte dei pazienti (n = 157, 85%) presentava valori di PVR  $\leq$  3 UW.

I pazienti con LGE giunzionale presentavano più frequentemente IP [40 (48%) versus 34 (33%), p=0.040]; inoltre, presentavano più frequentemente una PAPm  $>$ 20 mmHg [52 (63%) versus 44 (43%), p=0,008].

I soggetti con LGE giunzionale avevano maggiore probabilità di presentare PCWP media  $>$  15 mmHg [46 (55%) versus 36 (35%), p=0,006]. Per quanto concerne la pressione atriale destra (RAP), questa risultava maggiore nei pazienti con positività al LGE giunzionale [6 (3, 10) versus 5 (2,7) mmHg, p=0,013]. L'indice cardiaco e le resistenze vascolari polmonari erano simili nei due sottogruppi.

**Tabella VII.** Dati di cateterismo cardiaco destro in base alla presenza o assenza di LGE giunzionale.

Variabile	Overall N=186	J LGE assente N=102 (55%)	J LGE presente N=84 (45%)	P value
<b>Distanza temporale tra cateterismo e RMC, mesi</b>	0 (0, 0)	0 (0, 0)	0 (0, 0)	0.38
<b>PAPm <math>\geq</math> 25 mmHg, n (%)</b>	74 (40)	34 (33)	40 (48)	<b>0.040</b>
<b>PAPm &gt; 20 mmHg, n (%)</b>	96 (52)	44 (43)	52 (63)	<b>0.008</b>
<b>PAPm 21-24 mmHg, n (%)</b>	22 (12)	10 (10)	12 (14)	0.35
<b>PCWPm &gt; 15 mmHg, n (%)</b>	82 (44)	36 (35)	46 (55)	<b>0.006</b>
<b>Indice cardiaco (L/min/m<sup>2</sup>)</b>	2.6 (2.1, 3.1)	2.6 (2.19, 3.2)	2.5 (2, 2.9)	0.15
<b>PVR (UW)</b>	1.47 (0.97, 2.2)	1.43 (0.89, 2.04)	1.49 (1.05, 2.6)	0.15
<b>RAP (mmHg)</b>	5 (3, 8)	5 (2, 7)	6 (3, 10)	<b>0.013</b>

*I risultati sono espressi in forma di mediana e intervallo interquartile nel caso di variabili quantitative continue e in forma di numero assoluto e percentuale nel caso delle variabili quantitative discrete. J LGE: junctional Late Gadolinium Enhancement; PAPm: pressione arteriosa polmonare media; PCWPm: Pulmonary Capillary Wedge Pressure; RAP: Right Atrium Pressure.*

#### 4.4 DETERMINANTI DI LGE GIUNZIONALE

Nella Tabella VIII sono riportati i determinanti di LGE giunzionale, alla regressione logistica univariata, dal punto di vista dei valori di laboratorio, di imaging e di cateterismo cardiaco. Per quanto riguarda gli esami di laboratorio, la presenza di valori di NT-proBNP superiori a 700 ng/L (OR 2,66; IC 95% 1,25-5,64; p=0,011) è risultata un determinante significativo di LGE giunzionale. Dai dati ottenuti attraverso l'imaging si può invece osservare come all'aumentare dei valori della FE del VS e della FE del VD si riduca il rischio di presentare LGE giunzionale (rispettivamente OR 0,96, IC 95% 0,93-0,99,

p=0,011; OR 0,937, IC 95% 0,91-0,965, p<0,01). Per quanto riguarda il cateterismo cardiaco sono risultati determinanti di LGE giunzionale valori di PAPm  $\geq$  25 mmHg (OR 1,86, IC 95% 1,03-3,38, p=0,041) e  $>$  20 mmHg (OR 2,21, IC 95% 1,22-4,00, p=0,009), valori di PCWP  $>$  15 mmHg (OR 2,28, IC 95% 1,26-4,13, p=0,007) e la RAP come variabile continua (OR 1,12, IC 95% 1,03-1,22, p=0,006).

**Tabella VIII.** Analisi univariata per stabilire i determinanti di LGE giunzionale.

Variabile	Analisi univariata		
	OR	IC	p
Età (anni)	1.02	1.00-1.04	0.051
NT-proBNP $>$ 700 ng/L	2.66	1.25-5.64	<b>0.011</b>
Classe NYHA $>$ 2	0.81	0.44-1.51	0.509
FE VS (%)	0.96	0.93-0.99	<b>0.011</b>
VTD VS (mL/m <sup>2</sup> )	1.006	0.998-1.013	0.121
FE VD (%)	0.937	0.91-0.965	<b>&lt;0.01</b>
VTD VD (mL/m <sup>2</sup> )	1.003	0.989-1.018	0.639
PAPm $\geq$ 25 mmH	1.86	1.03-3.38	<b>0.041</b>
PAPm $>$ 20 mmHg	2.21	1.22-4.00	<b>0.009</b>
PCWP $>$ 15 mmHg	2.28	1.26-4.13	<b>0.007</b>
RAP	1.12	1.03-1.22	<b>0.006</b>

OR: Odd ratio; IC: intervallo di confidenza; NT-proBNP: N-terminal pro-B-type natriuretic peptide; Classe NYHA: classe New York Heart Association; FE VS: frazione di eiezione ventricolare sinistra. VTD VS: volume telediastolico ventricolare sinistro; FE VD: frazione di eiezione ventricolare destra; VTD VD: volume telediastolico ventricolare destro; PAPm: pressione arteriosa polmonare media; PCWPm: Pulmonary Capillary Wedge Pressure media; RAP: Right Atrium Pressure.

Nella Tabella IX sono riportati tre diversi modelli di analisi multivariata in cui vengono prese in considerazione la FE VS, la FE VD e, rispettivamente, la pressione atriale destra (RAP), la PCWPm  $>$  15 mmHg e la PAPm  $\geq$  25 mmHg.

**Tabella IX.** Analisi multivariata per stabilire i determinanti di Junctional LGE.

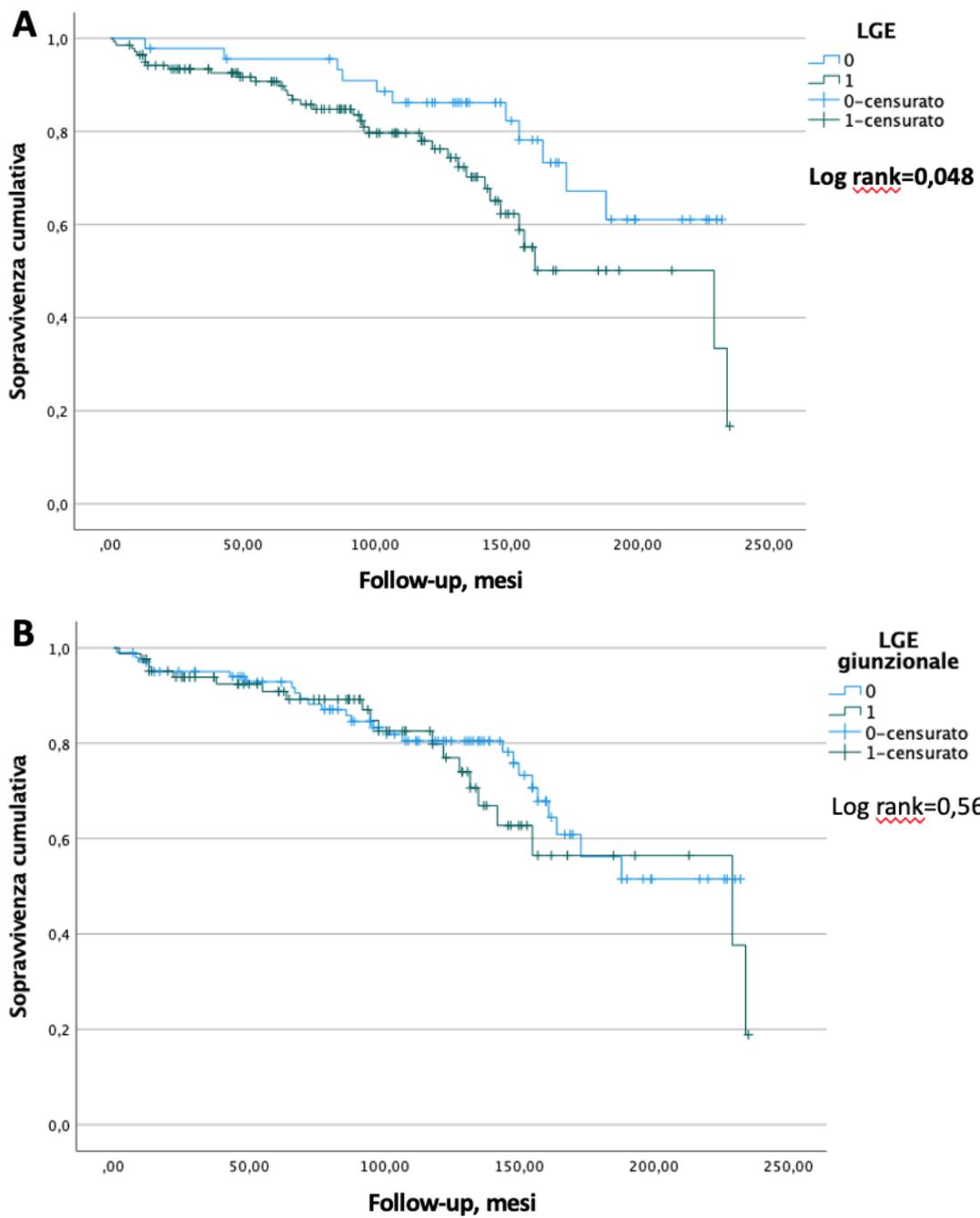
Variable	Analisi multivariate 1			Analisi multivariate 2			Analisi multivariate 3			
	OR	IC	P	OR	IC	P	OR	IC	P	
Età (anni)										
NT-proBNP >700 ng/L										
Classe NYHA >2										
FE VS (%)	0.99	0.96-1.03	0.68	0.99	0.96-1.04	0.83	0.99	0.95-1.03	0.61	
VTD VS (mL/m2)										
FE VD (%)	0.94	0.91-0.98	<0.001	0.94	0.92-0.98	<0.001	0.94	0.91-0.97	<0.001	
VTD VD (mL/m2)										
PAPm ≥ 25 mmHg							1.33	0.68-2.59	0.41	
PAPm >20 mmHg										
PCWPm > 15 mmHg				1.67	0.84-3.28	0.14				
RAP	1.082	0.99-1.18	0.08							

OR: odd ratio; IC: intervallo di confidenza; NT-proBNP: N-terminal pro-B-type natriuretic peptide; Classe NYHA: classe New York Heart Association; FE VS: frazione di eiezione ventricolare sinistra. VTD VS: volume telediastolico ventricolare sinistro; FE VD: frazione di eiezione ventricolare destra; VTD VD: volume telediastolico ventricolare destro; PAPm: pressione arteriosa polmonare media; PCWPm: Pulmonary Capillary Wedge Pressure media; RAP: Right Atrium Pressure.

## 4.5 FOLLOW UP E OUTCOMES

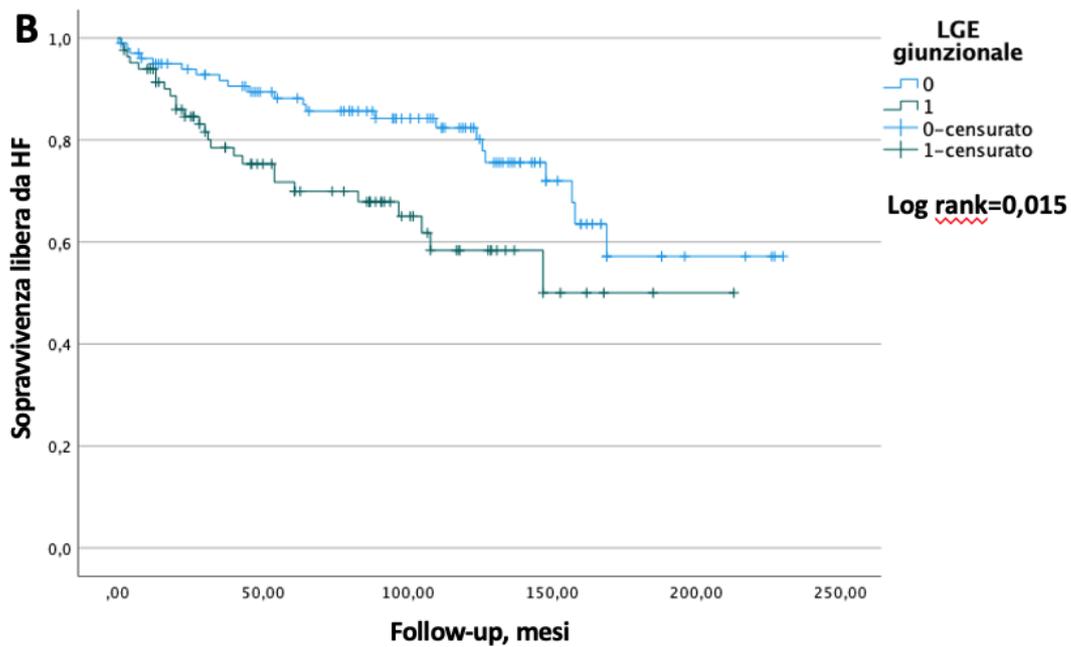
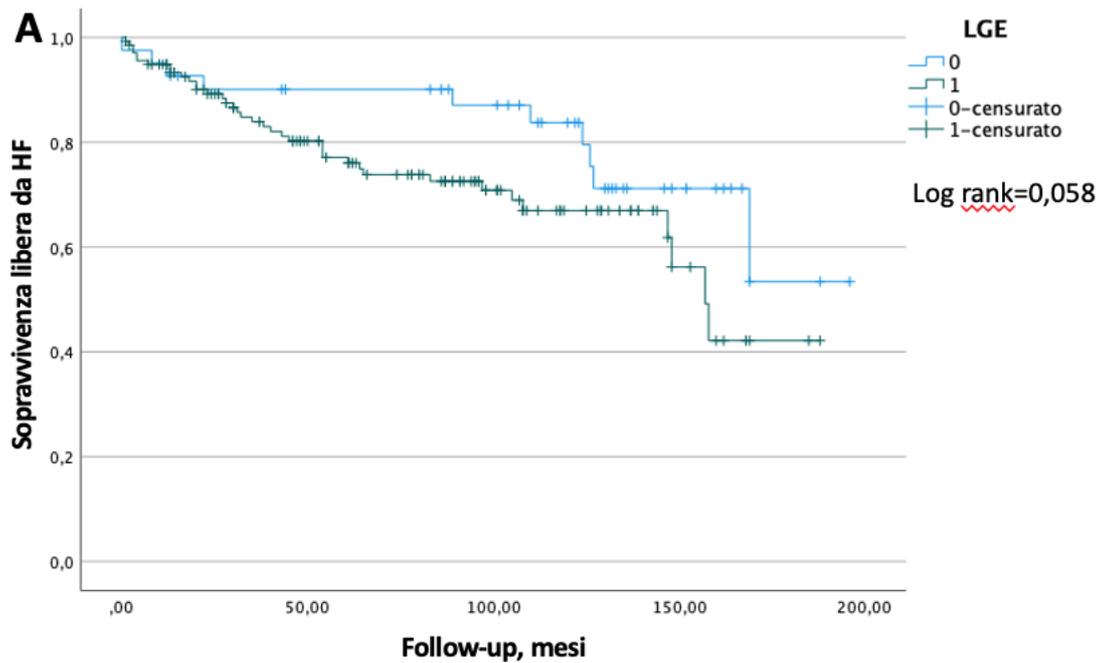
Durante un follow up mediano di 103 mesi (IQR 55-147 mesi; follow up mediano di 119 mesi nei pazienti con LGE giunzionale, di 91 mesi nei pazienti senza LGE giunzionale), un totale di 46 pazienti (25%) è andata incontro a decesso, trapianto cardiaco o impianto di LVAD, 50 pazienti (27%) sono stati ricoverati per scompenso cardiaco e 26 pazienti (14%) hanno presentato aritmie maggiori. In particolare, tra i pazienti con LGE giunzionale, 20 (24%) pazienti sono deceduti o sono stati sottoposti a trapianto/impianto di LVAD, 27 (32%) hanno avuto almeno un ricovero per scompenso e 11 (13%) almeno un evento aritmico maggiore. Tra i pazienti senza LGE giunzionale, 26 (26%) sono deceduti o sono stati sottoposti a trapianto/impianto di LVAD, 23 (23%) hanno avuto almeno un ricovero per scompenso e 15 (15%) almeno un evento aritmico maggiore.

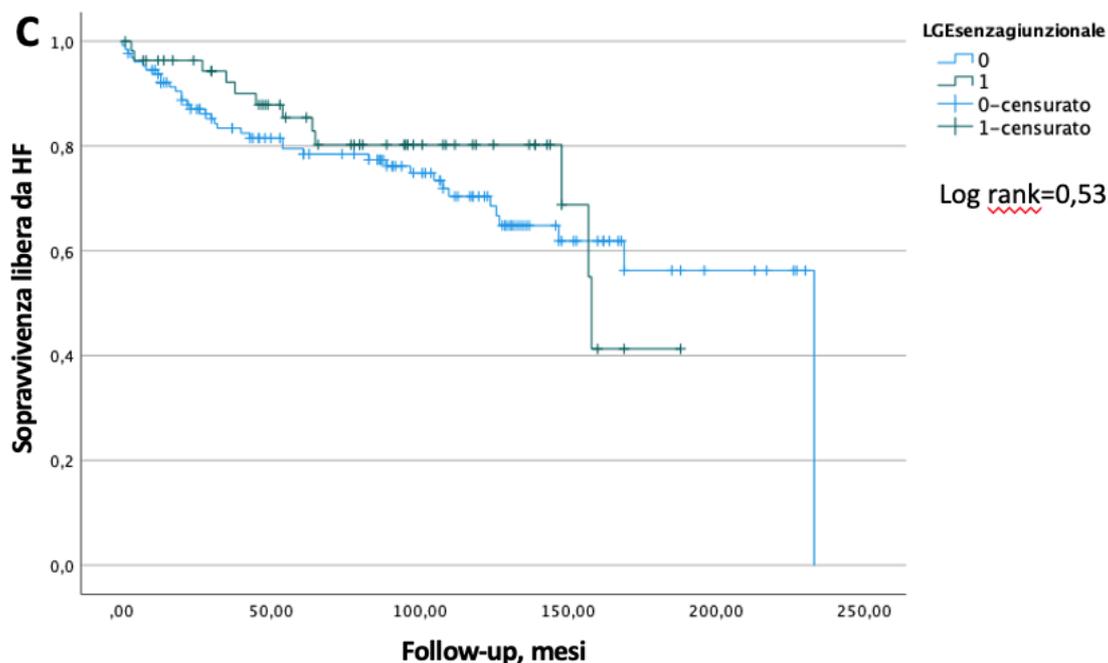
In Figura 18 sono riportate le curve di Kaplan-Meyer relative alla sopravvivenza in base alla presenza o assenza di LGE (Pannello A) e in base alla presenza o assenza di LGE giunzionale (Pannello B). Si può notare la differenza in termini di sopravvivenza durante il follow-up a lungo termine tra i pazienti con LGE (qualsiasi pattern) rispetto a quelli senza LGE (log rank = 0,048). D'altra parte, non si osserva una differenza significativa per quanto riguarda la sopravvivenza tra i soggetti che presentano LGE giunzionale e coloro che non lo presentano.



**Figura 18.** Pannello A, curva di Kaplan-Meyer per la sopravvivenza in base all'assenza o alla presenza di LGE (qualsiasi pattern). Pannello B, curva di Kaplan-Meyer per la sopravvivenza in base all'assenza o presenza di Junctional LGE.

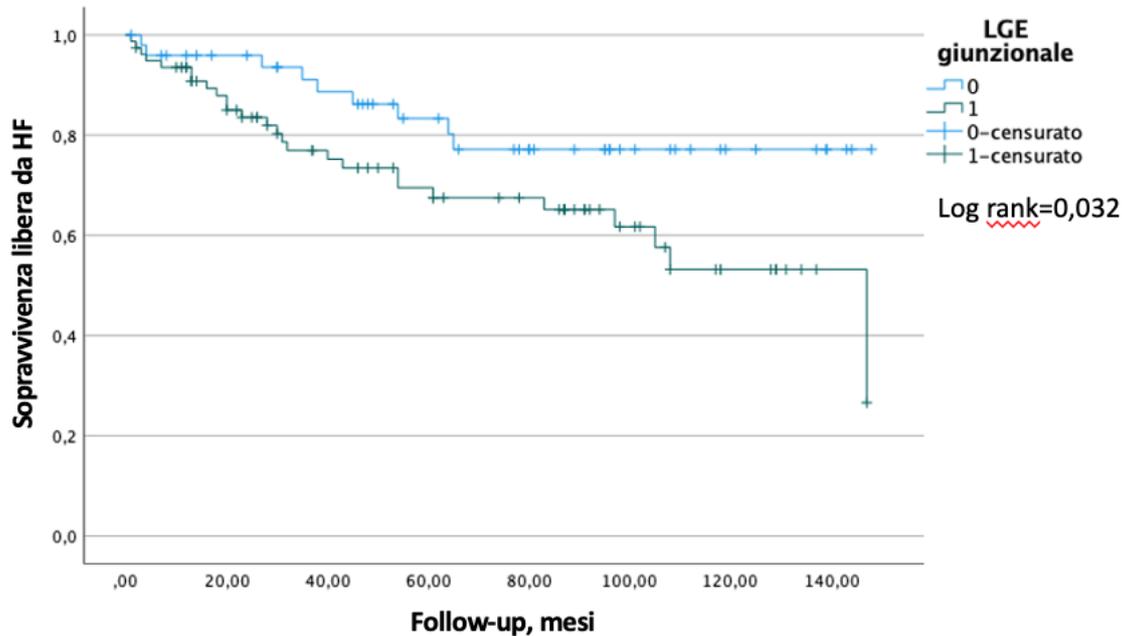
In figura 19 sono riportate le curve di Kaplan-Meier relative alla sopravvivenza libera da episodi di scompenso cardiaco in base alla presenza o assenza di LGE (qualsiasi pattern) (Pannello A), in base alla presenza o assenza di LGE giunzionale (Pannello B) e in base alla presenza o assenza di LGE non in sede giunzionale (Pannello C).





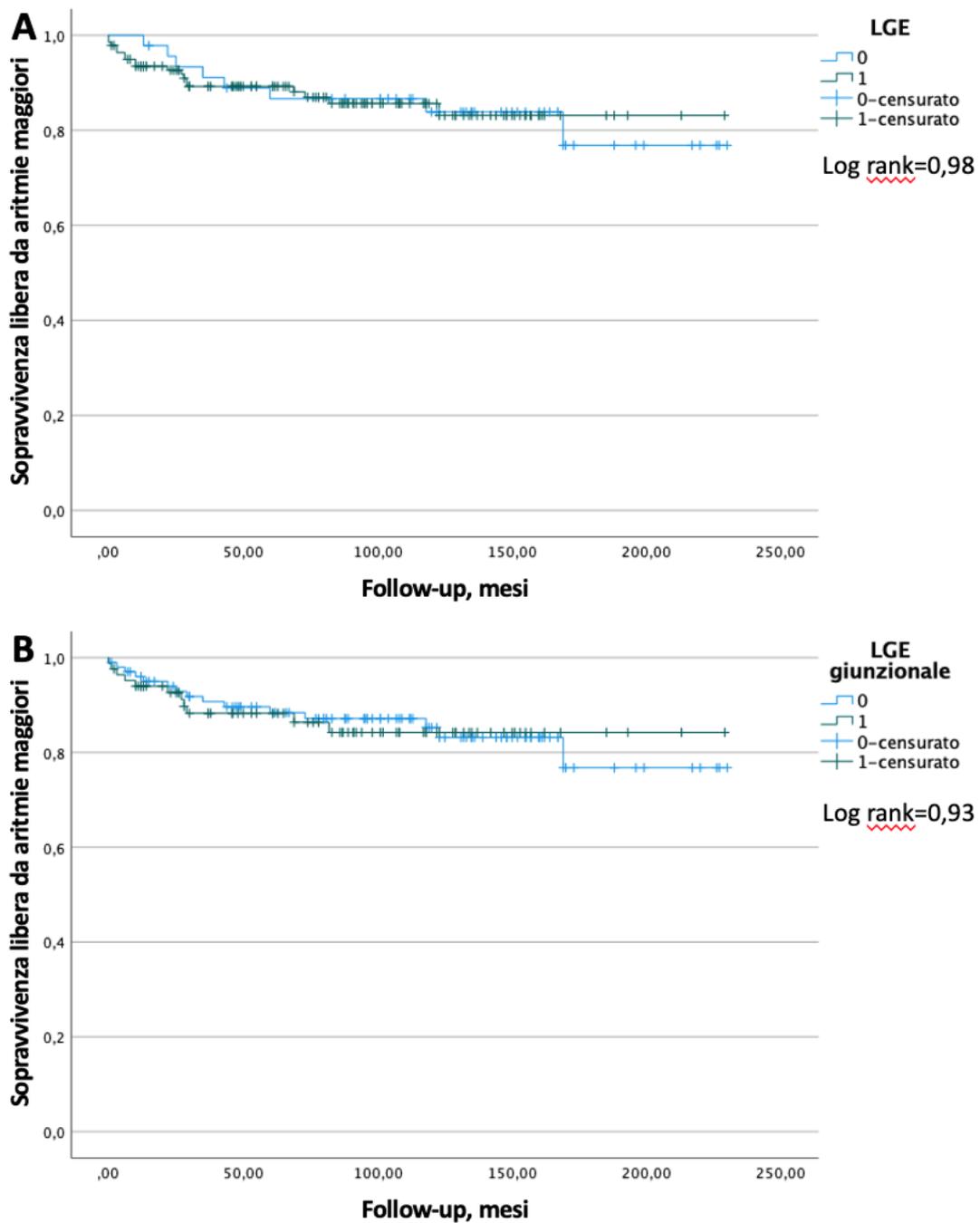
**Figura 19.** Pannello A, curva di Kaplan-Meier per la sopravvivenza libera da scompenso cardiaco (HF) in base all'assenza o alla presenza di LGE (qualsiasi pattern). Pannello B, curva di Kaplan-Meier per la sopravvivenza libera da HF in base all'assenza o alla presenza di junctional LGE. Pannello C, curva di Kaplan-Meier per la sopravvivenza libera da HF in base all'assenza o alla presenza di non junctional LGE.

Considerando solo i pazienti con LGE alla RMC, a 150 mesi di follow-up si manteneva una significativa differenza in termini di sopravvivenza libera da ricoveri per scompenso cardiaco tra coloro che presentavano LGE giunzionale e coloro che invece non lo presentavano (Figura 20).

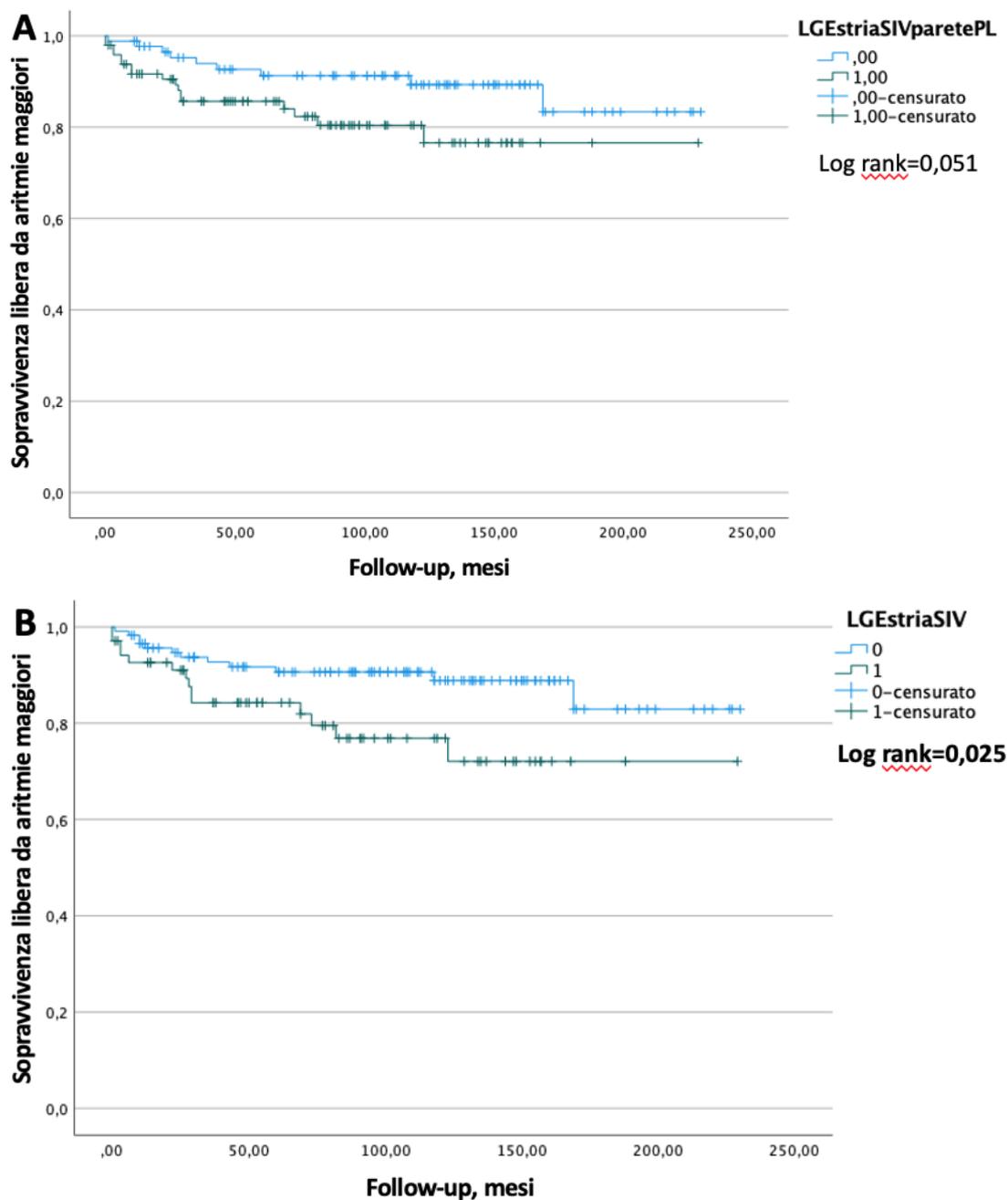


**Figura 20.** Curva di Kaplan-Meier per la sopravvivenza libera da scompenso cardiaco (HF) includendo solo i pazienti con LGE alla RMC e differenziandoli in base alla presenza o assenza di LGE giunzionale.

In figura 21 sono riportate le curve di Kaplan-Meier relative alla sopravvivenza libera da episodi di aritmie maggiori in base alla presenza o assenza di LGE (qualsiasi pattern) (Pannello A) e in base alla presenza o assenza di LGE giunzionale (Pannello B). In figura 22 sono riportate le curve di Kaplan-Meier relative alla sopravvivenza libera da episodi di aritmie maggiori in base alla presenza o assenza di LGE tipo stria a livello del SIV e/o della PL (Pannello A) e in base alla presenza o assenza di LGE tipo stria a livello del SIV (Pannello B).



**Figura 21.** Pannello A, curva di Kaplan-Meyer per la sopravvivenza libera da aritmie maggiori in base all'assenza o alla presenza di LGE. Pannello B, curva di Kaplan-Meyer per la sopravvivenza libera da aritmie maggiori in base all'assenza o alla presenza di junctional LGE.



**Figura 22.** Pannello A, curva di Kaplan-Meier per la sopravvivenza libera da aritmie maggiori differenziata in base all'assenza o alla presenza di LGE tipo stria SIV (setto interventricolare) e/o della PL (parete libera). Pannello B, curva di Kaplan-Meier per la sopravvivenza libera da aritmie maggiori differenziata in base all'assenza o alla presenza di LGE tipo stria del SIV.

#### 4.5.1 Predittori alla risonanza magnetica cardiaca di ospedalizzazione per scompenso cardiaco, eventi aritmici maggiori e mortalità/trapianto

All'analisi univariata con regressione di Cox riportata in Tabella X sono emersi come predittori significativi di ospedalizzazione per scompenso cardiaco durante il follow up il volume telediastolico del VD (HR 1,018, IC 95% 1,004 - 1,032,  $p = 0,009$ ) e la presenza di LGE giunzionale (HR 2,009, IC 95% 1,131 - 3,570,  $p = 0,017$ ). Si può vedere invece come, tendenzialmente, all'aumentare della FE del VD diminuisca la probabilità di ospedalizzazione per scompenso cardiaco (HR 0,977, IC 95% 0,954 - 1,000,  $p = 0,046$ ). Valutati insieme all'analisi multivariata, il VTD VD e la presenza di LGE giunzionale si sono mantenuti come determinanti indipendenti di ricovero per scompenso cardiaco.

**Tabella X.** Predittori all'analisi univariata e multivariata di scompenso cardiaco.

Variabile	Analisi univariata			Analisi multivariata		
	HR	IC	p	HR	IC	p
FE VS (%)	0.974	0.941-1.008	0.130			
VTD VS (mL/m2)	1.004	0.997-1.011	0.301			
FE VD (%)	<b>0.977</b>	<b>0.954-1.000</b>	<b>0.046</b>			
VTD VD (mL/m2)	<b>1.018</b>	<b>1.004-1.032</b>	<b>0.009</b>	<b>1.016</b>	<b>1.003-1.030</b>	<b>0.020</b>
LGE overall	1.965	0.966-4.000	0.062			
Junctional LGE	<b>2.009</b>	<b>1.131-3.570</b>	<b>0.017</b>	<b>1.877</b>	<b>1.037-3.399</b>	<b>0.038</b>
Non-junctional LGE	0.809	0.420-1.558	0.527			

*HR: hazard ratio; IC: intervallo di confidenza; FE VS: frazione di eiezione ventricolare sinistra. VTD VS: volume telediastolico ventricolare sinistro; FE VD: frazione di eiezione ventricolare destra; VTD VD: volume telediastolico ventricolare destro; LGE: Late Gadolinium Enhancement.*

Per quanto riguarda l'end-point combinato di morte/trapianto cardiaco/impianto di LVAD, come si può vedere in Tabella XI, il rischio di tale evento si riduceva con l'aumentare della FE VS considerata come variabile continua (HR 0,947, IC 95% 0,911 - 0,984,  $p = 0,006$ ), mentre aumentava all'aumentare del VTD VS (HR 1,009, IC 95% 1,002 - 1,017,  $p = 0,018$ ). All'analisi multivariata, si può vedere come la riduzione del valore della FE del VS correli con una maggiore rischio di endpoint combinato ( $p = 0,006$ ).

La presenza di LGE (considerando tutti i pattern di distribuzione) è risultato un predittore di outcome composito ai limiti della significatività sia all'analisi univariata sia quando corretto per la FE VS.

**Tabella XI.** Predittori all'analisi univariata e multivariata di end-point combinato (morte, trapianto cardiaco, LVAD)

Variabile	Analisi univariata			Analisi multivariata		
	HR	IC	p	HR	IC	p
<b>FE VS (%)</b>	<b>0.947</b>	<b>0.911-0.984</b>	<b>0.006</b>	<b>0.947</b>	<b>0.912-0.984</b>	<b>0.006</b>
<b>VTD VS (mL/m2)</b>	<b>1.009</b>	<b>1.002-1.017</b>	<b>0.018</b>			
<b>FE VD (%)</b>	0.979	0.953-1.004	0.103			
<b>VTD VD (mL/m2)</b>	1.014	0.999-1.029	0.065			
<b>LGE overall</b>	1.997	0.995-4.008	0.052	2.021	0.993-4.112	0.052
<b>Junctional LGE</b>	1.194	0.656-2.170	0.562			
<b>Non-junctional LGE</b>	1.651	0.877-3.108	0.121			

*HR: hazard ratio; IC: intervallo di confidenza; FE VS: frazione di eiezione ventricolare sinistra. VTD VS: volume telediastolico ventricolare sinistro; FE VD: frazione di eiezione ventricolare destra; VTD VD: volume telediastolico ventricolare destro; LGE: Late Gadolinium Enhancement.*

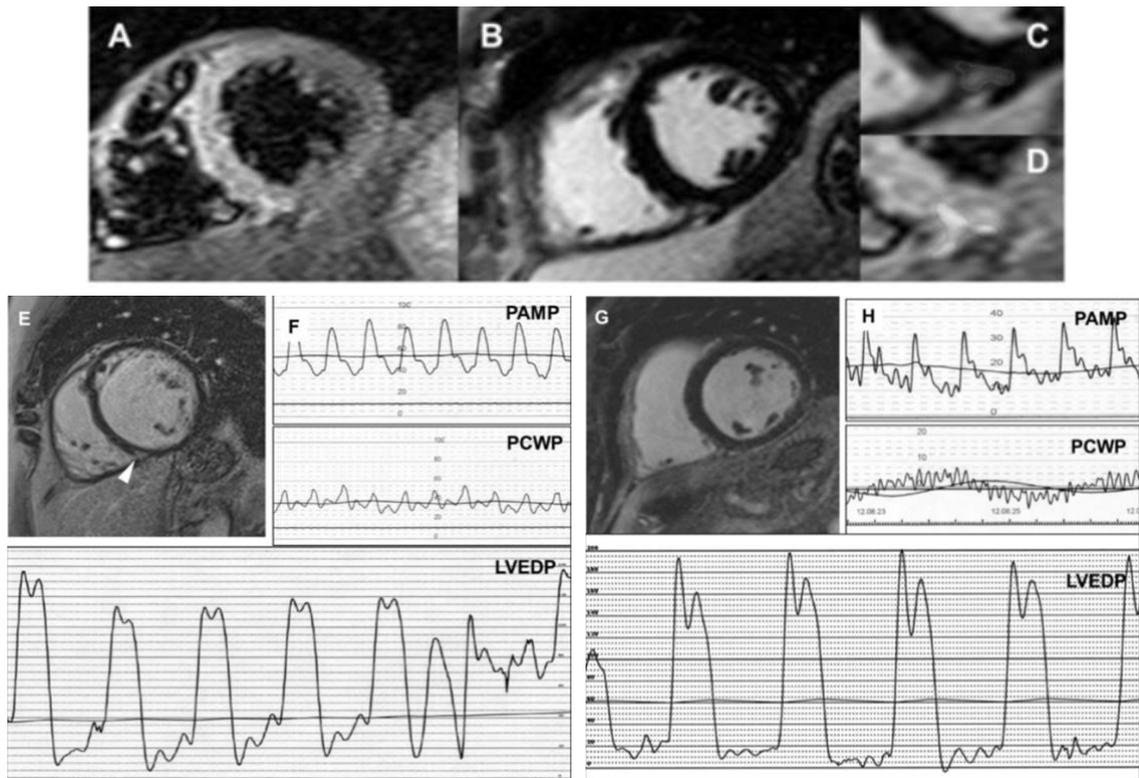
Dall'analisi univariata riportata in Tabella XII sono risultati come determinanti di aritmie maggiori il VTD VD (HR 1,019, IC 95% 1,001 - 1,038, p = 0,034) e la presenza di LGE con pattern di tipo stria a livello del SIV (HR 2,372, IC 95% 1,089 - 5,168, p = 0,030).

**Tabella XII.** Predittori all'analisi univariata e multivariata di aritmie maggiori

Variabile	Analisi univariata			Analisi multivariata		
	HR	IC	p	HR	IC	p
<b>FE VS (%)</b>	1.013	0.971-1.055	0.556			
<b>VTD VS (mL/m2)</b>	0.998	0.988-1.009	0.765			
<b>FE VD (%)</b>	1.006	0.972-1.042	0.725			
<b>VTD VD (mL/m2)</b>	<b>1.019</b>	<b>1.001-1.038</b>	<b>0.034</b>	1.015	0.997-1.033	0.109
<b>LGE overall</b>	1.009	0.431-2.364	0.983			
<b>Junctional LGE</b>	1.038	0.475-2.269	0.925			
<b>Non-junctional LGE</b>	0.964	0.403-2.305	0.934			
<b>LGE stria SIV</b>	<b>2.372</b>	<b>1.089-5.168</b>	<b>0.030</b>	2.057	0.917-4.614	0.080
<b>LGE stria IVS o PL</b>	2.225	0.975-5.079	0.057			

*HR: hazard ratio; IC: intervallo di confidenza; FE VS: frazione di eiezione ventricolare sinistra. VTD VS: volume telediastolico ventricolare sinistro; FE VD: frazione di eiezione ventricolare destra; VTD VD: volume telediastolico ventricolare destro; LGE: Late Gadolinium Enhancement; SIV: setto interventricolare; PL: parete libera.*

#### 4.6 CASI CLINICI ESEMPLIFICATIVI



**Figura 23.** Sono riportati dei casi dimostrativi di pazienti con e senza LGE giunzionale e il differente profilo emodinamico al cateterismo cardiaco. I Pannelli A,B,C e D sono relativi al Paziente 1. I Pannelli E e F sono relativi al Paziente 2. I Pannelli G e H sono relativi al Paziente 3.

##### **Paziente 1.**

Il Pannello A riporta una sequenza T2-pesata in asse corto che mostra maggiore intensità del segnale a livello del punto di inserzione tra ventricolo destro e setto interventricolare, la quale indica la presenza di edema (area tracciata nel Pannello D), in un paziente con CMD non ischemica e ipertensione polmonare. Nel Pannello B si può vedere

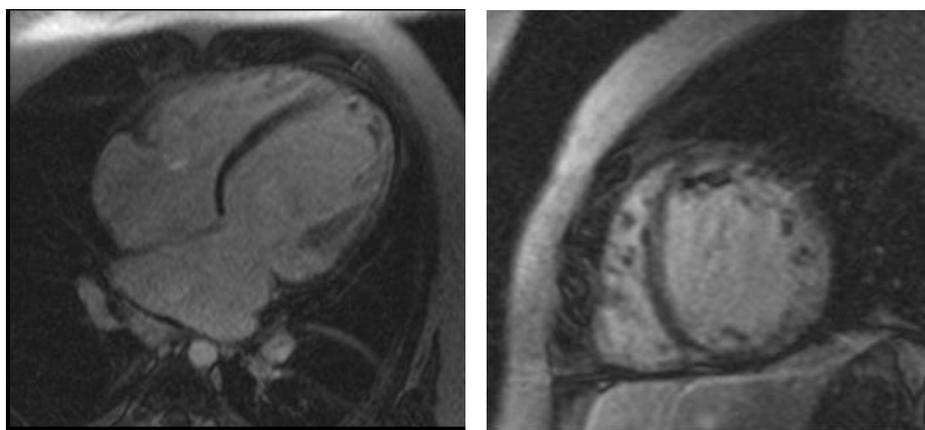
un'immagine di RMC che mostra, dopo l'iniezione di contrasto, la presenza di Late Gadolinium Enhancement nella stessa area (area tracciata nel Pannello C).

**Paziente 2.**

Nel pannello E è riportata l'immagine di RMC che mostra la presenza di LGE giunzionale (indicato dalla freccia) in un paziente con IP post-capillare al cateterismo cardiaco destro (Pannello F, PAMP 58 mmHg, PCWP media 38 mmHg) e aumento della pressione telediastolica ventricolare sinistra (LVEDP 25 mmHg).

**Paziente 3.**

Differentemente dai primi due pazienti, nel pannello G è riportata l'immagine di RMC senza LGE giunzionale di un paziente con CMD non ischemica che non presenta IP (Pannello H, PAMP 20 mmHg, PCWP 5mmHg) e normale pressione telediastolica ventricolare sinistra.



*Figura 24. Reperto autoptico di cuore espantato di paziente con cardiomiopatia dilatativa non ischemica e relative immagini alla RMC. Cortesia della Prof.ssa Basso e Prof.ssa Perazzolo Marra.*

Paziente 4.

Nella figura 24 è riportato il reperto autoptico di un cuore espantato di un paziente con CMD non ischemica. Sono disponibili anche due immagini di RMC dello stesso paziente in cui si può osservare la presenza di dilatazione ventricolare e atriale.



## 5. DISCUSSIONE

Questo studio è stato condotto per valutare il ruolo del LGE giunzionale osservabile alla RMC in una popolazione di pazienti affetti da CMD non ischemica. In particolare, abbiamo focalizzato la nostra attenzione sulla presenza di LGE e di LGE giunzionale con l'intento di capire il loro significato in termini clinici e prognostici per quanto riguarda l'endpoint combinato di mortalità/trapianto cardiaco/impianto di LVAD, l'ospedalizzazione per scompenso cardiaco e la presenza di eventi aritmici maggiori.

### 5.1 PRESENZA DI LGE GIUNZIONALE E VALUTAZIONE EMODINAMICA IN PAZIENTI CON CMD NON ISCHEMICA

Diversi studi di RMC hanno messo in evidenza la presenza di LGE a livello del punto di inserzione giunzionale del VD a livello del SIV in pazienti con IP precapillare (98) (99) (100). Questi studi suggeriscono la presenza di una correlazione inversa significativa tra il grado di LGE giunzionale a livello del VD e i parametri emodinamici dei pazienti. La presenza di LGE giunzionale è stata descritta anche in pazienti con IP postcapillare, come per esempio in coloro che presentano CMD non ischemica (101) (102). Tuttavia, scarseggiano studi specifici che vadano a investigare la relazione tra la presenza di LGE giunzionale e i parametri emodinamici ottenibili attraverso il cateterismo cardiaco destro.

Tra i pazienti del nostro studio la presenza di LGE giunzionale alla RMC era presente in quasi la metà dei casi (45%). Nel confronto tra pazienti con e senza LGE giunzionale abbiamo osservato una differenza statisticamente significativa per quanto riguarda la funzionalità ventricolare destra e sinistra; si è visto infatti come la presenza di LGE giunzionale correli con una peggiore funzionalità biventricolare.

Al cateterismo cardiaco, la presenza di LGE giunzionale si associava a valori più elevati per quanto riguarda la PAPm, la PCWP e la RAP. Lo studio conferma dunque quanto già emerso da report precedenti nei quali era stata osservata un'associazione tra la presenza di LGE giunzionale e la presenza di Ipertensione Polmonare (103) (104).

Nel nostro studio, la maggior parte dei pazienti presentava un quadro di ipertensione polmonare post-capillare con riscontro di un gradiente diastolico pressorio polmonare

quasi sempre inferiore al cutoff di 7 mmHg e di resistenze vascolari polmonari inferiori o uguali a 3 UW,

Dalla letteratura è emerso come l'alterato riempimento del VS influenzi la funzione del VD, con un meccanismo di accoppiamento denominato "interazione ventricolare diastolica" (72) (105). In un cuore normale, l'orientamento delle fibre cardiache ricopre un ruolo importante nella distribuzione uniforme dello stress meccanico e della deformazione. I punti di inserzione del VD sono delle regioni soggette a un particolare stress meccanico, come dimostrato da studi sperimentali che hanno identificato queste regioni come i primi siti di espressione del peptide natriuretico immunoreattivo atriale (106). Tutti questi meccanismi possono spiegare la localizzazione anatomica del LGE giunzionale nei pazienti con CMD non ischemica complicati da IP.

Dalle analisi univariate e multivariate del nostro studio emerge come la presenza di valori di NT-proBNP superiori a 700 ng/L è risultata essere un determinante significativo di LGE giunzionale. Dai dati ottenuti attraverso l'imaging si evince come all'aumentare dei valori della FE del VS e della FE del VD si riduca il rischio di presentare LGE giunzionale. In letteratura scarseggiano studi specifici che vadano a valutare i determinanti clinici, di laboratorio e di imaging di LGE giunzionale.

## 5.2 BASI ANATOMICHE DEL LGE GIUNZIONALE

Dalla letteratura si può vedere come, sulla base di studi istologici su cuori normali, l'area compresa tra il SIV e la parete libera del VD subisca il massimo stress meccanico (107) (108). Alterazioni a carico della matrice tissutale, edema e fibrosi diventano più pronunciate nel caso in cui sia presente un aumento patologico dello stress della parete, fornendo la base strutturale per una lenta cinetica di wash-out del gadolinio nel tessuto malato.

Nel lavoro precedentemente pubblicato dal nostro gruppo (91), si riporta come l'analisi post-mortem del cuore di un paziente con CMD non ischemica e con presenza di LGE giunzionale alla RMC abbia mostrato un'espansione dello spazio extracellulare della

regione giunzionale con edema, disorganizzazione strutturale, grasso e fibrosi interstiziale.

Inoltre, da un numero limitato di immagini di RMC T2-pesate (eseguite per valutare la presenza di edema a livello miocardico) dello stesso lavoro emerge come l'aumentata intensità del segnale osservata nel punto di inserzione del VD (LGE giunzionale) suggerisca che il possibile meccanismo di deposizione del gadolinio sia rappresentato dall'espansione dell'interstizio, causata dall'edema in conseguenza allo stiramento e allo stress meccanico, confermando quanto osservato nella biopsia.

Tali osservazioni confermano quanto emerso anche in altri studi presenti in letteratura, individuando come base anatomica dell'LGE giunzionale in pazienti con CMD non ischemica un'espansione dello spazio extracellulare e non la tradizionale fibrosi di tipo sostitutivo.

Si intravede la possibilità di utilizzare la presenza di LGE giunzionale in pazienti con CMD non ischemica sottoposti a RMC come un marker non invasivo di IP, vista la correlazione con valori più elevati di PAPm, PCWPm e RAP.

### 5.3 SIGNIFICATO CLINICO DELLA PRESENZA DI LGE IN PAZIENTI CON CMD

Durante il lungo follow-up del nostro studio (durata mediana di 103 mesi), esteso rispetto a quanto precedentemente pubblicato (pari a 24 mesi), si è potuto osservare che i pazienti con LGE giunzionale rispetto a coloro che non presentavano LGE giunzionale mostravano una minor sopravvivenza libera da ricoveri per scompenso cardiaco. Lo studio attuale, pertanto, conferma ed espande quanto era già emerso nel nostro lavoro precedente dimostrando come il significato prognostico del LGE giunzionale in termini di aumentato rischio di ricovero per scompenso cardiaco si mantenga durante un lungo follow-up.

Per quanto riguarda la sopravvivenza libera da eventi aritmici maggiori, si è visto che questa era minore per i pazienti con LGE non giunzionale, in particolare coloro con pattern di tipo stria a livello del SIV. Tali risultati trovano riscontro nella letteratura scientifica. Alcuni autori hanno dimostrato come la presenza di LGE, la sua sede e la sua

dimensione correlino con il rischio di sviluppare aritmie ventricolari e con un maggior rischio di morte cardiaca improvvisa (69) (109) (110). Nello studio di Peretto et al. si era visto come la presenza di LGE a livello settale in un follow-up della durata pari a cinque anni fosse significativamente associato all'insorgenza di aritmie ventricolari maligne (110). Anche dallo studio di Faganello et al. emerge l'importanza di considerare la localizzazione del LGE nel predire il rischio di aritmie ventricolari maggiori e morte cardiaca improvvisa. Si è visto come la presenza di LGE a livello settale e anteriore sia importante nel predire eventi aritmici maggiori fatali e non fatali in pazienti con CMD non ischemica (109). Il nostro studio conferma dunque l'importanza del LGE come predittore di eventi aritmici maggiori, in particolare il LGE con pattern di tipo stria a livello del SIV.

La presenza di LGE giunzionale non risulta essere associata all'insorgenza di eventi aritmici maggiori, e questo risulta consistente con il concetto che la presenza di LGE giunzionale sia più probabilmente dovuto all'espansione dello spazio extracellulare e non alla tradizione fibrosi di tipo sostitutivo e pertanto non vada a rappresentare un substrato aritmico (91) (92). Tali osservazioni confermano quanto era stato osservato anche in atleti agonisti. Nello studio di Zorzi et al. si era visto che la presenza di LGE con pattern di tipo stria a livello del SIV era associato all'insorgenza di aritmie maggiori in atleti agonisti; lo stesso invece non si poteva dire per quanto riguarda la presenza di LGE giunzionale (90).

Il nostro studio dimostra inoltre come la presenza di LGE, valutato nel suo complesso e pertanto inteso come qualsiasi pattern, correli con una minor sopravvivenza e una maggiore necessità di ricorrere a trapianto cardiaco/impianto di LVAD. In merito a questo, Lehrke et al. suggerisce che la presenza di LGE in pazienti con CMD sia associata a un rimodellamento ventricolare sinistro, alterazioni funzionali e soprattutto a un peggiore outcome (111). Nel nostro precedente lavoro, con follow-up limitato a 24 mesi, non si era riscontrato un rischio maggiore di outcome combinato in base alla presenza o assenza di qualsiasi pattern di LGE (91); questo molto probabilmente si può spiegare con una maggiore numerosità della popolazione del nostro studio attuale rispetto a quella originaria (186 pazienti invece di 127) e soprattutto con una durata moto maggiore del follow-up. Studi presenti in letteratura, con numerosità campionaria rilevante come

quello di Alba et al. (1672 pazienti con diagnosi di CMD), hanno dimostrato il valore prognostico della presenza di LGE per quanto riguarda la sopravvivenza (112). Gli esiti del nostro studio per quanto riguarda la correlazione tra LGE giunzionale e sopravvivenza sono coerenti con gran parte della letteratura attuale, che ha spostato l'attenzione sul LGE non giunzionale in quanto quello giunzionale non sembra correlare con una minor sopravvivenza (113). Coerentemente, dal nostro studio non emerge una differenza significativa tra pazienti con e senza LGE giunzionale per quanto riguarda l'outcome combinato comprendente morte, trapianto cardiaco e impianto di LVAD.

Sulla scorta dei presenti risultati, si ritiene pertanto la possibilità di discriminare il rischio di specifici eventi avversi in base alla presenza o assenza di LGE ma soprattutto in base alla sua localizzazione e al pattern; in particolare emerge la possibilità di utilizzare la presenza di LGE giunzionale come indicatore di un maggior rischio di ospedalizzazione per scompenso cardiaco, la presenza di LGE overall come indicatore di una minor sopravvivenza e peggior outcome e la presenza di LGE con pattern di tipo stria a livello del SIV come indicatore di maggior rischio di eventi aritmici maggiori.

Tale approccio risulta fondamentale per una gestione sempre più individualizzata dei pazienti con cardiomiopatia, in particolare coloro affetti da CMD non ischemica, in cui la RMC può risultare uno strumento chiave per determinare il profilo di rischio di ciascun paziente.

#### 5.4 LIMITI DELLO STUDIO

I potenziali limiti dello studio sono rappresentati dal fatto che si tratta di uno studio retrospettivo e di conseguenza la qualità dei dati raccolti dipende dalla completezza e dalla disponibilità delle fonti utilizzate. Da sottolineare ad esempio che non per tutti i pazienti si è riusciti a risalire alla terapia e solamente di pochi pazienti si è riusciti a ottenere i valori di NT-proBNP e BNP.

Si tratta inoltre di un'analisi monocentrica, per cui i riscontri necessitano di validazione in altre popolazioni. Ulteriori studi su popolazioni più numerose e diversificate sono necessari per confermare i dati sul significato clinico della presenza di LGE e LGE giunzionale in termini di ospedalizzazione per scompenso cardiaco, eventi aritmici maggiori e sopravvivenza.

Non sono stati analizzati i dati relativi alle indagini genetiche in quanto non disponibili per tutti i pazienti, soprattutto quelli della coorte storica. Inoltre, sono necessari studi dedicati alle differenti eziologie della CMD non ischemica e al ruolo differenziale in queste del LGE e dei suoi pattern in termini di eventi avversi; tale analisi non è stata possibile in questo studio per questioni di numerosità.

## 6. CONCLUSIONI

In conclusione, si è visto come la presenza di LGE giunzionale alla RMN sia un reperto frequente nei pazienti con CMD non ischemica, identificabile in quasi la metà dei soggetti inclusi nella nostra coorte.

Si è visto come la presenza di LGE giunzionale correli con una peggiore emodinamica al cateterismo cardiaco destro, in particolare con valori più elevati di PAPm, PCWP e RAP, a conferma del fatto che tale reperto alla RMC sia associabile a un'espansione dello spazio interstiziale dovuto allo stress emodinamico.

Da un punto di vista clinico, valutando per la prima volta il significato di questo reperto in un follow-up a lungo termine, si sottolinea come la presenza di LGE giunzionale sia associata ad un maggior rischio di ospedalizzazione per scompenso cardiaco. D'altra parte, la presenza di LGE (considerato come qualsiasi pattern) è risultata invece associata ad una ridotta sopravvivenza e maggiore necessità di trapianto cardiaco e di supporto al circolo con LVAD. Infine, la presenza di LGE con pattern di tipo stria a livello del setto interventricolare correlava con una minor sopravvivenza libera da eventi aritmici maggiori a lungo termine. Pertanto, oltre a sottolineare il significato del LGE giunzionale come indicatore di un peggiore profilo emodinamico nei pazienti con CMD non ischemica, il nostro studio evidenzia il ruolo della RMC come strumento chiave nella stratificazione del rischio e del trattamento individualizzato per ciascun paziente.



## BIBLIOGRAFIA

1. Elliott P, Andersson B, Arbustini E, Bilinska Z, Cecchi F, Charron P, et al. Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the european society of cardiology working group on myocardial and pericardial diseases. *Eur Heart J*. 1 gennaio 2008;29(2):270–6.
2. McKenna WJ, Maron BJ, Thiene G. Classification, Epidemiology, and Global Burden of Cardiomyopathies. *Circ Res*. 15 settembre 2017;121(7):722–30.
3. Ciarambino T, Menna G, Sansone G, Giordano M. Cardiomyopathies: An Overview. *Int J Mol Sci*. 19 luglio 2021;22(14):7722.
4. Reichart D, Magnussen C, Zeller T, Blankenberg S. Dilated cardiomyopathy: from epidemiologic to genetic phenotypes: A translational review of current literature. *J Intern Med*. ottobre 2019;286(4):362–72.
5. Bozkurt B, Colvin M, Cook J, Cooper LT, Deswal A, Fonarow GC, et al. Current Diagnostic and Treatment Strategies for Specific Dilated Cardiomyopathies: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*; 6 dicembre 2016.
6. Halliday BP, Gulati A, Ali A, Newsome S, Lota A, Tayal U, et al. Sex- and age-based differences in the natural history and outcome of dilated cardiomyopathy: Sex- and age-based differences in DCM. *Eur J Heart Fail*. ottobre 2018;20(10):1392–400.
7. Manolio TA, Baughman KL, Rodeheffer R, Pearson TA, Bristow JD, Michels VV, et al. Prevalence and etiology of idiopathic dilated cardiomyopathy (summary of a National Heart, Lung, and Blood Institute Workshop). *Am J Cardiol*. giugno 1992;69(17):1458–66.
8. Nugent AW, Daubeney PEF, Chondros P, Carlin JB, Cheung M, Wilkinson LC, et al. The Epidemiology of Childhood Cardiomyopathy in Australia. *N Engl J Med*. 24 aprile 2003;348(17):1639–46.
9. Japp AG, Gulati A, Cook SA, Cowie MR, Prasad SK. The Diagnosis and Evaluation of Dilated Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. giugno 2016;67(25):2996–3010.
10. Lipshultz SE, Sleeper LA, Towbin JA, Lowe AM, Orav EJ, Cox GF, et al. The Incidence of Pediatric Cardiomyopathy in Two Regions of the United States. *N Engl J Med*. 24 aprile 2003;348(17):1647–55.
11. Dalla Volta S., Daliento L., Renato R. Malattie del Cuore e dei Vasi. Terza

edizione. McGraw-Hill; 2005.

12. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *The Lancet*. dicembre 2012;380(9859):2095–128.
13. Saxon LA, Stevenson WG, Middlekauff HR, Fonarow G, Woo M, Moser D, et al. Predicting death from progressive heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. luglio 1993;72(1):62–5.
14. Schultheiss HP, Fairweather D, Caforio ALP, Escher F, Hershberger RE, Lipshultz SE, et al. Dilated cardiomyopathy. *Nat Rev Dis Primer*. dicembre 2019;5(1):32.
15. Report of the WHO/ISFC task force on the definition and classification of cardiomyopathies. *Heart*. 1 dicembre 1980;44(6):672–3.
16. Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the Definition and Classification of Cardiomyopathies. *Circulation*. marzo 1996;93(5):841–2.
17. Maron BJ, Towbin JA, Thiene G, Antzelevitch C, Corrado D, Arnett D, et al. Contemporary Definitions and Classification of the Cardiomyopathies: An American Heart Association Scientific Statement From the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; and Council on Epidemiology and Prevention. *Circulation*. 11 aprile 2006;113(14):1807–16.
18. Burke MA, Cook SA, Seidman JG, Seidman CE. Clinical and Mechanistic Insights Into the Genetics of Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. dicembre 2016;68(25):2871–86.
19. Morales A, Hershberger RE. Genetic Evaluation of Dilated Cardiomyopathy. *Curr Cardiol Rep*. luglio 2013;15(7):375.
20. Akinrinade O, Ollila L, Vattulainen S, Tallila J, Gentile M, Salmenperä P, et al. Genetics and genotype–phenotype correlations in Finnish patients with dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J*. 7 settembre 2015;36(34):2327–37.
21. Roberts AM, Ware JS, Herman DS, Schafer S, Baksi J, Bick AG, et al. Integrated allelic, transcriptional, and phenomic dissection of the cardiac effects of titin truncations in health and disease. *Sci Transl Med*; 14 gennaio 2015;7(270).
22. Herman DS, Lam L, Taylor MRG, Wang L, Teekakirikul P, Christodoulou D, et

al. Truncations of Titin Causing Dilated Cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 16 febbraio 2012;366(7):619–28.

23. Pinto YM, Elliott PM, Arbustini E, Adler Y, Anastasakis A, Böhm M, et al. Proposal for a revised definition of dilated cardiomyopathy, hypokinetic non-dilated cardiomyopathy, and its implications for clinical practice: a position statement of the ESC working group on myocardial and pericardial diseases. *Eur Heart J*. 14 giugno 2016;37(23):1850–8.

24. Taylor MR, Carniel E, Mestroni L. Cardiomyopathy, familial dilated. *Orphanet J Rare Dis*. dicembre 2006;1(1):27.

25. Hershberger RE, Hedges DJ, Morales A. Dilated cardiomyopathy: the complexity of a diverse genetic architecture. *Nat Rev Cardiol*. settembre 2013;10(9):531–47.

26. Charron P, Arad M, Arbustini E, Basso C, Bilinska Z, Elliott P, et al. 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*. 2 novembre 2010;31(22):2715–26.

27. Law YM, Lal AK, Chen S, Čiháková D, Cooper LT, Deshpande S, et al. Diagnosis and Management of Myocarditis in Children: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*; 10 agosto 2021; 144(6).

28. Lasrado N, Reddy J. An overview of the immune mechanisms of viral myocarditis. *Rev Med Virol*. novembre 2020;30(6):1–14.

29. Cooper LT. Myocarditis. *N Engl J Med*. 9 aprile 2009;360(15):1526–38.

30. Kasper, Fauci, Hauser, Longo, Jameson, Loscalzo. Harrison. Principi di Medicina Interna. Diciannovesima Edizione. Vol. 2. Casa Editrice Ambrosiana.

31. Markatis E, Afthinos A, Antonakis E, Papanikolaou IC. Cardiac sarcoidosis: diagnosis and management. *Rev Cardiovasc Med*. 2020;21(3):321.

32. Lundberg IE. The heart in dermatomyositis and polymyositis. *Rheumatology*. ottobre 2006;45(suppl\_4):iv18–21.

33. Paradiso Michele, Gabrielli Francesco, Masala Cesare, Coppotelli Luigi, Di Franco Manuela, Paoletti Vincenzo, et al. Evaluation of myocardial involvement in systemic lupus erythematosus by signal-averaged electrocardiography and echocardiography. *Acta Cardiol*. 2001;(6):381–6.

34. Salomone E, Tamburino C, Bruno G, Di Paola R, Silvestri F. The role of

endomyocardial biopsy in the diagnosis of cardiac involvement in systemic lupus erythematosus. *Heart Vessels*. marzo 1989;5(1):52–3.

35. Mahon NG, Madden BP, Caforio ALP, Elliott PM, Haven AJ, Keogh BE, et al. Immunohistologic evidence of myocardial disease in apparently healthy relatives of patients with dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. febbraio 2002;39(3):455–62.

36. Bracamonte-Baran W, Čiháková D. Cardiac Autoimmunity: Myocarditis. In: Sattler S, Kennedy-Lydon T, curatori. *The Immunology of Cardiovascular Homeostasis and Pathology*.

37. Escher F, Köhl U, Lassner D, Poller W, Westermann D, Pieske B, et al. Long-term outcome of patients with virus-negative chronic myocarditis or inflammatory cardiomyopathy after immunosuppressive therapy. *Clin Res Cardiol*. dicembre 2016;105(12):1011–20.

38. Sliwa K, Hilfiker-Kleiner D, Petrie MC, Mebazaa A, Pieske B, Buchmann E, et al. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of peripartum cardiomyopathy: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology Working Group on peripartum cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail*. agosto 2010;12(8):767–78.

39. Davis MB, Arany Z, McNamara DM, Golland S, Elkayam U. Peripartum Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. gennaio 2020;75(2):207–21.

40. Hilfiker-Kleiner D, Haghikia A, Nonhoff J, Bauersachs J. Peripartum cardiomyopathy: current management and future perspectives. *Eur Heart J*. 2 maggio 2015;36(18):1090–7.

41. Bauersachs J, Arrigo M, Hilfiker-Kleiner D, Veltmann C, Coats AJS, Crespo-Leiro MG, et al. Current management of patients with severe acute peripartum cardiomyopathy: practical guidance from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology Study Group on peripartum cardiomyopathy: Current management of patients with severe acute peripartum cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail*. settembre 2016;18(9):1096–105.

42. Fett JD, Christie LG, Carraway RD, Murphy JG. Five-Year Prospective Study of the Incidence and Prognosis of Peripartum Cardiomyopathy at a Single Institution. *Mayo Clin Proc*. dicembre 2005;80(12):1602–6.

43. Manthey J, Imtiaz S, Neufeld M, Rylett M, Rehm J. Quantifying the global contribution of alcohol consumption to cardiomyopathy. *Popul Health Metr*. dicembre 2017;15(1):20.

44. Laonigro I, Correale M, Di Biase M, Altomare E. Alcohol abuse and heart failure. *Eur J Heart Fail.* maggio 2009;11(5):453–62.
45. Ware JS, Amor-Salamanca A, Tayal U, Govind R, Serrano I, Salazar-Mendiguchía J, et al. Genetic Etiology for Alcohol-Induced Cardiac Toxicity. *J Am Coll Cardiol.* maggio 2018;71(20):2293–302.
46. Waszkiewicz N, Szulc A, Zwierz K. Binge Drinking-Induced Subtle Myocardial Injury. *Alcohol Clin Exp Res.* agosto 2013;37(8):1261–3.
47. Klatsky AL. Alcohol and cardiovascular diseases. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* maggio 2009;7(5):499–506.
48. Cardinale D, Colombo A, Sandri MT, Lamantia G, Colombo N, Civelli M, et al. Prevention of High-Dose Chemotherapy-Induced Cardiotoxicity in High-Risk Patients by Angiotensin-Converting Enzyme Inhibition. *Circulation.* 5 dicembre 2006;114(23):2474–81.
49. P. Schild D, I. Ricciardi S, G. Hellige J, Vogel R, Arenja N. Current Pathophysiological and Genetic Aspects of Dilated Cardiomyopathy. In: *Visions of Cardiomyocyte - Fundamental Concepts of Heart Life and Disease.*
50. Li AH, Liu PP, Villarreal FJ, Garcia RA. Dynamic Changes in Myocardial Matrix and Relevance to Disease: Translational Perspectives. *Circ Res.* 28 febbraio 2014;114(5):916–27.
51. Leone O, Veinot JP, Angelini A, Baandrup UT, Basso C, Berry G, et al. 2011 Consensus statement on endomyocardial biopsy from the Association for European Cardiovascular Pathology and the Society for Cardiovascular Pathology. *Cardiovasc Pathol.* luglio 2012;21(4):245–74.
52. Givertz MM, Mann DL. Epidemiology and Natural History of Recovery of Left Ventricular Function in Recent Onset Dilated Cardiomyopathies. *Curr Heart Fail Rep.* dicembre 2013;10(4):321–30.
53. Mann DL, Barger PM, Burkhoff D. Myocardial Recovery and the Failing Heart. *J Am Coll Cardiol.* dicembre 2012;60(24):2465–72.
54. Hammersley D, Halliday BP, Prasad SK. Can we turn heart failure into heart success by studying myocardial remission? *Eur Heart J.* 7 luglio 2019;40(26):2118–20.
55. Tanai E, Frantz S. Pathophysiology of Heart Failure. In: Terjung R, curatore. *Comprehensive Physiology.*

56. Dec GW, Fuster V. Idiopathic Dilated Cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 8 dicembre 1994;331(23):1564–75.
57. Weintraub RG, Semsarian C, Macdonald P. Dilated cardiomyopathy. *The Lancet*. luglio 2017;390(10092):400–14.
58. Edhouse J, Thakur RK, Khalil JM. ABC of clinical electrocardiography. Conditions affecting the left side of the heart. *BMJ*; 2002. 324 (7348): 1264-7.
59. Donal E, Delgado V, Bucciarelli-Ducci C, Galli E, Haugaa KH, Charron P, et al. Multimodality imaging in the diagnosis, risk stratification, and management of patients with dilated cardiomyopathies: an expert consensus document from the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J - Cardiovasc Imaging*. 1 ottobre 2019;20(10):1075–93.
60. Galderisi M, Cosyns B, Edvardsen T, Cardim N, Delgado V, Di Salvo G, et al. Standardization of adult transthoracic echocardiography reporting in agreement with recent chamber quantification, diastolic function, and heart valve disease recommendations: an expert consensus document of the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J - Cardiovasc Imaging*. 1 dicembre 2017;18(12):1301–10.
61. Pinamonti B, Abate E, De Luca A, Finocchiaro G, Korcova R. Role of Cardiac Imaging: Echocardiography. In: Sinagra G, Merlo M, Pinamonti B, curatori. *Dilated Cardiomyopathy*.
62. Assomull RG, Prasad SK, Lyne J, Smith G, Burman ED, Khan M, et al. Cardiovascular Magnetic Resonance, Fibrosis, and Prognosis in Dilated Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. novembre 2006;48(10):1977–85.
63. Morimoto R, Mizutani T, Araki T, Oishi H, Kimura Y, Kazama S, et al. Prognostic value of resting cardiac power index depends on mean arterial pressure in dilated cardiomyopathy. *ESC Heart Fail*. agosto 2021;8(4):3206–13.
64. Assomull RG, Pennell DJ, Prasad SK. Cardiovascular magnetic resonance in the evaluation of heart failure. *Heart*. 1 agosto 2007;93(8):985–92.
65. Cooper LT, Baughman KL, Feldman AM, Frustaci A, Jessup M, Kuhl U, et al. The Role of Endomyocardial Biopsy in the Management of Cardiovascular Disease. *J Am Coll Cardiol*. novembre 2007;50(19):1914–31.
66. Wojnicz R, Nowalany-Kozielska E, Wojciechowska C, Glanowska G, Wilczewski P, Niklewski T, et al. Randomized, Placebo-Controlled Study for Immunosuppressive Treatment of Inflammatory Dilated Cardiomyopathy: Two-Year

Follow-Up Results. *Circulation*. 3 luglio 2001;104(1):39–45.

67. Imanaka-Yoshida K. Inflammation in myocardial disease: From myocarditis to dilated cardiomyopathy. *Pathol Int*. gennaio 2020;70(1):1–11.

68. Braunwald E. Biomarkers in Heart Failure. *N Engl J Med*. 15 maggio 2008;358(20):2148–59.

69. Merlo M, Cannatà A, Gobbo M, Stolfo D, Elliott PM, Sinagra G. Evolving concepts in dilated cardiomyopathy: Evolving concepts in DCM. *Eur J Heart Fail*. febbraio 2018;20(2):228–39.

70. Merlo M, Pivetta A, Pinamonti B, Stolfo D, Zecchin M, Barbati G, et al. Long-term prognostic impact of therapeutic strategies in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy: changing mortality over the last 30 years: Prognosis of idiopathic dilated cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail*. marzo 2014;16(3):317–24.

71. Writing Committee Members, Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, et al. 2016 ACC/AHA/HFSA Focused Update on New Pharmacological Therapy for Heart Failure: An 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; 27 settembre 2016.

72. Guazzi M, Arena R. Pulmonary hypertension with left-sided heart disease. *Nat Rev Cardiol*. novembre 2010;7(11):648–59.

73. Hussain N, Charalampopoulos A, Ramjug S, Condliffe R, Elliot CA, O’Toole L, et al. Pulmonary Hypertension in Patients with Heart Failure and Preserved Ejection Fraction: Differential Diagnosis and Management. *Pulm Circ*. marzo 2016;6(1):3–14.

74. Grzybowski J, Bilińska ZT, Rużyło W, Kupść W, Michalak E, Szcześniewska D, et al. Determinants of prognosis in nonischemic dilated cardiomyopathy. *J Card Fail*. giugno 1996;2(2):77–85.

75. Felker GM, Thompson RE, Hare JM, Hruban RH, Clemetson DE, Howard DL, et al. Underlying Causes and Long-Term Survival in Patients with Initially Unexplained Cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 13 aprile 2000;342(15):1077–84.

76. Gulati A, Ismail TF, Jabbour A, Alpendurada F, Guha K, Ismail NA, et al. The Prevalence and Prognostic Significance of Right Ventricular Systolic Dysfunction in Nonischemic Dilated Cardiomyopathy. *Circulation*. 8 ottobre 2013;128(15):1623–33.

77. Stolfo D, Merlo M, Pinamonti B, Poli S, Gigli M, Barbati G, et al. Early

Improvement of Functional Mitral Regurgitation in Patients With Idiopathic Dilated Cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* aprile 2015;115(8):1137–43.

78. Becker MAJ, Cornel JH, van de Ven PM, van Rossum AC, Allaart CP, Germans T. The Prognostic Value of Late Gadolinium-Enhanced Cardiac Magnetic Resonance Imaging in Nonischemic Dilated Cardiomyopathy. *JACC Cardiovasc Imaging.* settembre 2018;11(9):1274–84.

79. Kramer CM. Role of Cardiac MR Imaging in Cardiomyopathies. *J Nucl Med.* giugno 2015;56(Supplement 4):39S-45S.

80. Karamitsos TD, Francis JM, Myerson S, Selvanayagam JB, Neubauer S. The Role of Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging in Heart Failure. *J Am Coll Cardiol.* ottobre 2009;54(15):1407–24.

81. Sarwar A, Shapiro MD, Abbara S, Cury RC. Cardiac Magnetic Resonance Imaging for the Evaluation of Ventricular Function. *Semin Roentgenol.* luglio 2008;43(3):183–92.

82. Patel AR, Kramer CM. Role of Cardiac Magnetic Resonance in the Diagnosis and Prognosis of Nonischemic Cardiomyopathy. *JACC Cardiovasc Imaging.* ottobre 2017;10(10):1180–93.

83. Bloomgarden DC, Fayad ZA, Ferrari VA, Chin B, St. John Sutton MG, Axel L. Global cardiac function using fast breath-hold MRI: Validation of new acquisition and analysis techniques. *Magn Reson Med.* maggio 1997;37(5):683–92.

84. Van Assche LMR, Kim HW, Kim RJ. Cardiac MR for the Assessment of Myocardial Viability. *Methodist DeBakey Cardiovasc J.* 1 luglio 2013;9(3):163.

85. Gulati A, Jabbour A, Ismail TF, Guha K, Khwaja J, Raza S, et al. Association of Fibrosis With Mortality and Sudden Cardiac Death in Patients With Nonischemic Dilated Cardiomyopathy. *JAMA.* 6 marzo 2013;309(9):896.

86. Neilan TG, Coelho-Filho OR, Danik SB, Shah RV, Dodson JA, Verdini DJ, et al. CMR Quantification of Myocardial Scar Provides Additive Prognostic Information in Nonischemic Cardiomyopathy. *JACC Cardiovasc Imaging.* settembre 2013;6(9):944–54.

87. Babu-Narayan SV, Goktekin O, Moon JC, Broberg CS, Pantely GA, Pennell DJ, et al. Late Gadolinium Enhancement Cardiovascular Magnetic Resonance of the Systemic Right Ventricle in Adults With Previous Atrial Redirection Surgery for Transposition of the Great Arteries. *Circulation.* 26 aprile 2005;111(16):2091–8.

88. Choudhury L, Mahrholdt H, Wagner A, Choi KM, Elliott MD, Klocke FJ, et al.

Myocardial scarring in asymptomatic or mildly symptomatic patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* dicembre 2002;40(12):2156–64.

89. Babu-Narayan SV, Kilner PJ, Li W, Moon JC, Goktekin O, Davlouros PA, et al. Ventricular Fibrosis Suggested by Cardiovascular Magnetic Resonance in Adults With Repaired Tetralogy of Fallot and Its Relationship to Adverse Markers of Clinical Outcome. *Circulation.* 24 gennaio 2006;113(3):405–13.

90. Zorzi A, Perazzolo Marra M, Rigato I, De Lazzari M, Susana A, Niero A, et al. Nonischemic Left Ventricular Scar as a Substrate of Life-Threatening Ventricular Arrhythmias and Sudden Cardiac Death in Competitive Athletes. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* luglio 2016;9(7):e004229.

91. De Lazzari M, Cipriani A, Rizzo S, Famoso G, Giorgi B, Tarantini G, et al. Right Ventricular Junctional Late Gadolinium Enhancement Correlates With Outcomes in Pulmonary Hypertension. *JACC Cardiovasc Imaging.* maggio 2019;12(5):936–8.

92. Chan RH, Maron BJ, Olivotto I, Assenza GE, Haas TS, Lesser JR, et al. Significance of Late Gadolinium Enhancement at Right Ventricular Attachment to Ventricular Septum in Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* agosto 2015;116(3):436–41.

93. Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS) Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J.* 1 gennaio 2016;37(1):67–119.

94. Simonneau G, Montani D, Celermajer DS, Denton CP, Gatzoulis MA, Krowka M, et al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* gennaio 2019;53(1):1801913.

95. Vachiéry JL, Tedford RJ, Rosenkranz S, Palazzini M, Lang I, Guazzi M, et al. Pulmonary hypertension due to left heart disease. *Eur Respir J.* gennaio 2019;53(1):1801897.

96. Fayyaz AU, Edwards WD, Maleszewski JJ, Konik EA, DuBrock HM, Borlaug BA, et al. Global Pulmonary Vascular Remodeling in Pulmonary Hypertension Associated With Heart Failure and Preserved or Reduced Ejection Fraction. *Circulation.* 24 aprile 2018;137(17):1796–810.

97. Vachiéry JL, Adir Y, Barberà JA, Champion H, Coghlan JG, Cottin V, et al.

Pulmonary Hypertension Due to Left Heart Diseases. *J Am Coll Cardiol.* dicembre 2013;62(25):D100–8.

98. Blyth KG, Groenning BA, Martin TN, Foster JE, Mark PB, Dargie HJ, et al. Contrast enhanced-cardiovascular magnetic resonance imaging in patients with pulmonary hypertension. *Eur Heart J.* 1 ottobre 2005;26(19):1993–9.

99. McCann GP, Beek AM, Vonk-Noordegraaf A, van Rossum AC. Delayed Contrast-Enhanced Magnetic Resonance Imaging in Pulmonary Arterial Hypertension. *Circulation*; 18 ottobre 2005.

100. Shehata ML, Lossnitzer D, Skrok J, Boyce D, Lechtzin N, Mathai SC, et al. Myocardial Delayed Enhancement in Pulmonary Hypertension: Pulmonary Hemodynamics, Right Ventricular Function, and Remodeling. *Am J Roentgenol.* gennaio 2011;196(1):87–94.

101. McCrohon JA, Moon JCC, Prasad SK, McKenna WJ, Lorenz CH, Coats AJS, et al. Differentiation of Heart Failure Related to Dilated Cardiomyopathy and Coronary Artery Disease Using Gadolinium-Enhanced Cardiovascular Magnetic Resonance. *Circulation.* 8 luglio 2003;108(1):54–9.

102. Georgiopoulou VV, Kalogeropoulos AP, Borlaug BA, Gheorghide M, Butler J. Left Ventricular Dysfunction With Pulmonary Hypertension: Part 1: Epidemiology, Pathophysiology, and Definitions. *Circ Heart Fail.* marzo 2013;6(2):344–54.

103. Swift AJ, Rajaram S, Capener D, Elliot C, Condliffe R, Wild JM, et al. LGE Patterns in Pulmonary Hypertension Do Not Impact Overall Mortality. *JACC Cardiovasc Imaging.* dicembre 2014;7(12):1209–17.

104. Sato T, Tsujino I, Ohira H, Oyama-Manabe N, Ito YM, Noguchi T, et al. Paradoxical Interventricular Septal Motion as a Major Determinant of Late Gadolinium Enhancement in Ventricular Insertion Points in Pulmonary Hypertension. *Morty RE, curatore. PLoS ONE.* 24 giugno 2013;8(6):e66724.

105. Hsia HH, Haddad F. Pulmonary Hypertension. *J Am Coll Cardiol.* giugno 2012;59(24):2203–5.

106. McKenzie JC, Kelley KB, Merisko-Liversidge EM, Kennedy J, Klein RM. Developmental Pattern of Ventricular Atrial Natriuretic Peptide (ANP) Expression in Chronically Hypoxic Rats as an Indicator of the Hypertrophic Process. *J Mol Cell Cardiol.* giugno 1994;26(6):753–67.

107. Kuribayashi T, Roberts WC. Myocardial disarray at junction of ventricular septum and left and right ventricular free walls in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J*

Cardiol. novembre 1992;70(15):1333–40.

108. Ho SY. Anatomy and myoarchitecture of the left ventricular wall in normal and in disease. *Eur J Echocardiogr.* 1 dicembre 2009;10(8):iii3–7.

109. Faganello G, Porcari A, Biondi F, Merlo M, De Luca A, Vitrella G, et al. Cardiac magnetic resonance in primary prevention of sudden cardiac death. *J Cardiovasc Echography.* 2019;29(3):89.

110. Peretto G, Sala S, Lazzeroni D, Palmisano A, Gigli L, Esposito A, et al. Septal Late Gadolinium Enhancement and Arrhythmic Risk in Genetic and Acquired Non-Ischaemic Cardiomyopathies. *Heart Lung Circ.* settembre 2020;29(9):1356–65.

111. Lehrke S, Lossnitzer D, Schob M, Steen H, Merten C, Kemmling H, et al. Use of cardiovascular magnetic resonance for risk stratification in chronic heart failure: prognostic value of late gadolinium enhancement in patients with non-ischaemic dilated cardiomyopathy. *Heart.* 1 maggio 2011;97(9):727–32.

112. Alba AC, Gaztañaga J, Foroutan F, Thavendiranathan P, Merlo M, Alonso-Rodriguez D, et al. Prognostic Value of Late Gadolinium Enhancement for the Prediction of Cardiovascular Outcomes in Dilated Cardiomyopathy: An International, Multi-Institutional Study of the MINICOR Group. *Circ Cardiovasc Imaging.* aprile 2020;13(4):e010105.

113. Grigoratos C, Pantano A, Meschisi M, Gaeta R, Ait-Ali L, Barison A, et al. Clinical importance of late gadolinium enhancement at right ventricular insertion points in otherwise normal hearts. *Int J Cardiovasc Imaging.* maggio 2020;36(5):913–20.