



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

Dipartimento di Scienze Cardio-Toraco-Vascolari e Sanità Pubblica

Direttore: Ch.mo Prof. Federico Rea

Clinica Cardiologica

Direttore: Ch.mo Prof. Sabino Iliceto

TESI DI LAUREA

**Stratificazione prognostica nella cardiomiopatia ipertrofica:
studio mediante risonanza magnetica cardiaca**

Relatrice: Prof.ssa Martina Perazzolo Marra

Correlatrice: Dott.ssa Chiara Calore

Laureanda: Beatrice Baù

ANNO ACCADEMICO 2021-2022

INDICE

RIASSUNTO/ABSTRACT	1
CAPITOLO I – INTRODUZIONE	5
1. Cardiomiopatia ipertrofica	5
1.1. Definizione	5
1.2. Epidemiologia	5
1.3. Eziologia	6
1.4. Caratteristiche morfologiche e classificazione	8
1.5. Fisiopatologia	12
1.6. Diagnosi	15
1.7. Decorso, prognosi e terapia	21
2. La stratificazione del rischio nella cardiomiopatia ipertrofica	28
2.1. ESC guidelines	29
2.2. ACC/AHA guidelines	34
3. Risonanza Magnetica cardiaca	40
3.1. La risonanza magnetica cardiaca nella CMI	41
CAPITOLO II – STUDIO CLINICO	45
1. Obiettivi dello studio	45
2. Materiali e metodi	46
2.1. Popolazione	46
2.2. Valutazione clinica: visita cardiologica, ECG ed ecocardiogramma	47
2.3. La risonanza magnetica cardiaca	49
2.4. Follow-up	50
2.5. Analisi Statistica	51
3. Risultati	52
3.1. Caratteristiche cliniche della popolazione	52
3.2. Caratteristiche elettrocardiografiche della popolazione	53
3.3. Caratteristiche ecocardiografiche e di risonanza magnetica	

della popolazione	54
3.4. Caratteristiche prognostiche della popolazione	56
3.5. Stratificazione del rischio di morte improvvisa secondo score ESC	58
3.6. Stratificazione del rischio di morte improvvisa secondo score ACC/AHA	59
3.7. Relazione tra dati di risonanza magnetica cardiaca e prognosi	60
4. Discussione	61
4.1. Le caratteristiche della popolazione	61
4.2. La stratificazione del rischio aritmico	63
4.3. Il ruolo della risonanza magnetica cardiaca	67
CONCLUSIONI	70
BIBLIOGRAFIA	71
RINGRAZIAMENTI	91

Tavola delle abbreviazioni e degli acronimi

CMI	Cardiomiopatia Ipertrofica
HCM	Hypertrophic Cardiomyopathy
VS	Ventricolo Sinistro
SAM	Movimento Anteriore Sistolico
LAM	Lembo Anteriore Mitralico
LVOTO	Left Ventricular Outflow-Tract Obstruction
ECG	Elettrocardiogramma
BEV	Battito Ectopico Ventricolare
FA	Fibrillazione Atriale
TVNS	Tachicardia Ventricolare Non Sostenuta
TV	Tachicardia Ventricolare
FV	Fibrillazione Ventricolare
VD	Ventricolo Destro
FEV (o FE)	Frazione d'Eiezione Ventricolare
AS	Atrio Sinistro
CW	Doppler Continuo
PW	Doppler Pulsato
TDI	Tissue Doppler Imaging
TD	Tempo di Decelerazione
RMC	Risonanza Magnetica Cardiaca
CMRI	Cardiac Magnetic Resonance Imaging
ICD	Implantable Cardioverter Defibrillator
NAO	Nuovi Anticoagulati Orali
NYHA	New York Heart Association
SCD	Sudden Cardiac Death
ESC	European Society of Cardiology
ACC	American College of Cardiology
AHA	American Heart Association
LGE	Late Enhancement of Gadolinium
TPSV	Tachicardia Parossistica Sopraventricolare
PM	Pace-maker
HR	HaZard Ratio

CI.95	Intervallo di Confidenza al 95%
DS	Deviazione Standard
KM	Kaplan-Meier

RIASSUNTO

Introduzione

La cardiomiopatia ipertrofica (CMI) è considerata la cardiopatia ereditaria più comune e viene definita come una malattia primitiva del muscolo cardiaco caratterizzata dall'aumento degli spessori parietali del ventricolo sinistro, non giustificabile da anormali condizioni di riempimento.

La prognosi della malattia è caratterizzata dal rischio di eventi aritmici maggiori, quali tachicardia ventricolare (TV) e fibrillazione ventricolare (FV), innescati dalla presenza di cicatrici fibrotiche all'interno delle aree ipertrofiche del miocardio. Per individuare i pazienti a rischio elevato di aritmie pericolose, nell'ultimo decennio sono stati definiti degli score predittivi, in particolare uno da parte della Società Europea di Cardiologia (ESC) ed uno da parte delle Società Cardiologiche Americane (ACC/AHA), per guidare il clinico nell'identificare i soggetti da sottoporre ad impianto di un defibrillatore in prevenzione primaria. Particolare interesse è stato inoltre rivolto all'utilizzo dal punto di vista prognostico della risonanza magnetica cardiaca (RMC) con Gadolinio che consente di individuare in vivo la presenza di fibrosi interstiziale all'interno del tessuto cardiaco.

Scopo dello studio

Partendo dalla descrizione di una consistente popolazione di pazienti consecutivi afferenti al centro di riferimento per la CMI dell'Azienda Ospedaliera-Università di Padova, lo studio si prefigge di valutare il reale valore predittivo dei diversi score in uso, considerando il contributo aggiuntivo che può apportare la risonanza magnetica cardiaca nella stratificazione.

Materiali e metodi

Una popolazione composta da 256 pazienti consecutivi affetti da CMI è stata studiata durante un follow-up medio di 7 anni, con controlli a distanza variabile tra 6 mesi e 12 anni. Ad ogni controllo i pazienti sono stati sottoposti a visita cardiologica con ECG ed ecocolorDoppler cardiaco. Sono stati quindi raccolti tutti i dati necessari per stratificarne il rischio aritmico tramite l'*HCM Risk-SCD Calculator* ESC: età anagrafica, spessore massimo parietale del ventricolo sinistro, diametro dell'atrio sinistro misurato in finestra parasternale asse lungo, gradiente massimo al tratto d'efflusso del ventricolo sinistro, storia familiare

positiva per morte improvvisa giovanile, sincope inspiegata all'anamnesi, tachicardie ventricolari non sostenute (TVNS) precedentemente documentate. Nella popolazione in oggetto 168 soggetti sono stati inoltre sottoposti a RMC per cui è stato possibile individuare la presenza o meno di *Late-Enhancement* di Gadolinio (LGE). Quando possibile, si è quindi applicata anche la stratificazione del rischio proposta dalle linee guida americane che considera: storia familiare positiva per SCD, storia di sincope inspiegata, spessore parietale del VS massivo (≥ 30 mm), presenza di aneurisma apicale all'imaging, depressione della frazione d'eiezione ($<50\%$), documentazione di TVNS e presenza di LGE esteso alla RMN. Per valutare l'effettiva aderenza degli score di rischio alla reale evoluzione clinica della popolazione in oggetto, sono stati analizzati tutti gli eventi aritmici maggiori avvenuti durante il follow-up, quali TV o FV, arresto cardio-circolatorio, shock da parte del defibrillatore e *Sudden Cardiac Death* (SCD).

Risultati

Dall'analisi statistica è emersa una relazione significativa tra la percentuale di rischio offerta dal *HCM risk-SCD score Calculator* e l'aumento del rischio reale di morte aritmica in particolare per ogni aumento di un punto percentuale di rischio teorico, la percentuale di sviluppare un evento aumenta del 38% (p-value $< 0,001$; HR 1,38; CI.95 [1,23;1,55]). Per quanto riguarda l'analisi per lo score di rischio americano, non è stato rilevato un aumento di rischio statisticamente significativo per le fasce a rischio intermedio e a rischio alto, rispetto alla fascia a basso rischio. Infine, la valutazione della presenza o assenza di *late-enhancement* di gadolinio alla RMC, senza un'indicazione di tipo quantitativo, non ha dato risultati statisticamente significativi.

Conclusioni

Dai risultati del nostro studio è emerso come la valutazione del rischio aritmico tramite score ESC sia in grado di stratificare con accuratezza i pazienti con CMI della popolazione considerata, rispecchiando l'andamento degli eventi osservati, mentre la predizione proposta dalle linee guida ACC/AHA non è risultata altrettanto aderente al reale decorso clinico. Per quanto riguarda il possibile contributo che può offrire la risonanza magnetica cardiaca, si è notato come la sola valutazione qualitativa della presenza/assenza di LGE non sia sufficiente a fine prognostico, maggiori informazioni potranno derivare da una valutazione di tipo quantitativo che tenga conto dell'estensione della fibrosi.

ABSTRACT

Background

Hypertrophic cardiomyopathy (HCM) is the most common genetic heart disease and is defined as a primary disease of the myocardium characterized by an increase in the wall thickness of the left ventricle, that cannot be justified by abnormal filling conditions.

The prognosis of the disease mainly depends on the risk of major arrhythmic events, such as ventricular tachycardia and ventricular fibrillation, triggered by the presence of fibrotic scars within the hypertrophic areas of the myocardium. To identify patients at high risk of life-threatening arrhythmias, two predictive scores have been defined in the last decade, one by the European Society of Cardiology (ESC) and the other by the American Societies (ACC/AHA), to guide the clinician in identifying the subjects to be implanted with a defibrillator for primary prevention. Particular interest was also directed to the use, from a prognostic point of view, of cardiac magnetic resonance (CMR) with Gadolinium which allows to identify in vivo the presence of interstitial fibrosis within the myocardium.

Purpose of the study

Starting from description of a large population of consecutive patients belonging to the referral center for the HCM of the Hospital-University of Padua, the study aims to evaluate the real predictive value of both scores in use, considering the additional role of cardiac magnetic resonance in arrhythmic risk stratification.

Materials and methods

A population of 256 consecutive patients with HCM was studied during a mean follow-up of 7 years, ranging from 6 months to 12 years. At each check-up, patients underwent cardiological examination with ECG and cardiac color Doppler echography. All data needed to stratify the arrhythmic risk were then collected using the HCM Risk-SCD Calculator ESC: age, maximum wall thickness of the left ventricle, diameter of the left atrium measured in the parasternal long axis view, maximum gradient at outflow tract of the left ventricular, family history of sudden juvenile death, history of unexplained syncope, previously documented non-sustained ventricular tachycardias (NSVT). In the study population 168 subjects underwent cardiac MRI with detection of

Gadolinium Late-Enhancement (LGE). Whenever possible, the risk stratification proposed by the American guidelines was also applied considering positive family history for SCD, history of unexplained syncope, massive LV wall thickness (≥ 30 mm), presence of apical aneurysm on imaging, depression of the ejection fraction ($<50\%$), documentation of NSVT and presence of LGE at MRI. To assess the effective predictive value of the risk scores, all major arrhythmic events collected during the follow-up, such as tachycardia or ventricular fibrillation, cardio-circulatory arrest, shock by the defibrillator and Sudden Cardiac Death (SCD), were analyzed.

Results

Statistical analysis showed a significant relationship between the percentage of risk offered by the HCM risk-SCD score calculator and the real life risk of arrhythmic events, in particular each percentage point of theoretical risk increases the event risk by 38% (p-value <0.001 ; HR 1.38; CI.95 [1.23; 1.55]). Otherwise, using the American risk score, no statistically significant increase in arrhythmic events was found comparing the intermediate and high-risk groups to the low-risk group. Finally, qualitative evaluation of presence or absence of gadolinium late-enhancement on CMRI, without fibrosis quantification, did not yield statistically significant results.

Conclusions

This study results show that ESC risk stratification accurately stratified HCM patients in our population, reflecting the real trend of arrhythmic events, while the prediction proposed by the ACC/AHA guidelines was not as predictive. Cardiac magnetic resonance with only qualitative evaluation of presence/absence of LGE does not add prognostic value, more likely a quantitative LGE evaluation could be useful in predicting arrhythmic events.

CAPITOLO I – INTRODUZIONE

1. LA CARDIOMIOPATIA IPERTROFICA

1.1 Definizione

La Cardiomiopatia ipertrofica (CMI), o secondo la terminologia anglosassone *Hypertrophic Cardiomyopathy (HCM)*, è considerata la cardiopatia ereditaria più comune¹ e viene definita come una malattia primitiva del muscolo cardiaco caratterizzata dall'aumento degli spessori parietali del ventricolo sinistro, incremento non giustificabile da anormali condizioni di riempimento.²

Questa definizione risulta valida sia per la popolazione adulta che per quella pediatrica,² ma viene fatta una diversificazione in termini di diagnosi: negli adulti si assume un cut-off di 15 mm di spessore del ventricolo come valore soglia, mentre nei bambini si considerano patologici valori che superano le 2 deviazioni standard dalla media di spessori considerati normali per età e superficie corporea.³ Sono passati più di 50 anni dalle prime esposizioni moderne sulla cardiomiopatia ipertrofica: nel 1957 Brock ne fece la prima descrizione di tipo emodinamico,⁴ mentre del 1958 Teare diede la prima definizione alla malattia con il nome di 'ipertrofia asimmetrica del cuore'.⁵ Si passò poi per l'appellativo di 'stenosi subaortica ipertrofica idiopatica' di Braunwald⁶ o di 'cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva' secondo Goodwin, per poi arrivare alla nomenclatura odierna, preferita poiché racchiude in sé tutte le forme di diversa eziologia e morfologia.^{2,7}

1.2. Epidemiologia

Nonostante fosse considerata una malattia rara,⁸ diversi studi hanno dimostrato che la CMI ha una prevalenza nella popolazione generale di circa 0,2-0,5%, ovvero 1 caso ogni 500 soggetti,^{7,9} costituendo quindi, come detto anche in precedenza, la più comune malattia cardiaca di tipo ereditario. Questi dati, oltretutto, si riferiscono solo ai pazienti con un fenotipo identificabile e quindi riconoscibili clinicamente,^{10,11} ma è noto che ci sono portatori sani di mutazioni patogene, come i familiari dei pazienti affetti, i quali possono manifestare

tardivamente la malattia. Ciononostante il riscontro di CMI nella pratica clinica routinaria è abbastanza infrequente riguardando solo l'1% dei pazienti cardiologici¹² e questo suggerisce proprio che la maggior parte degli individui affetti non sia clinicamente rilevata⁸ (Figura 1B).

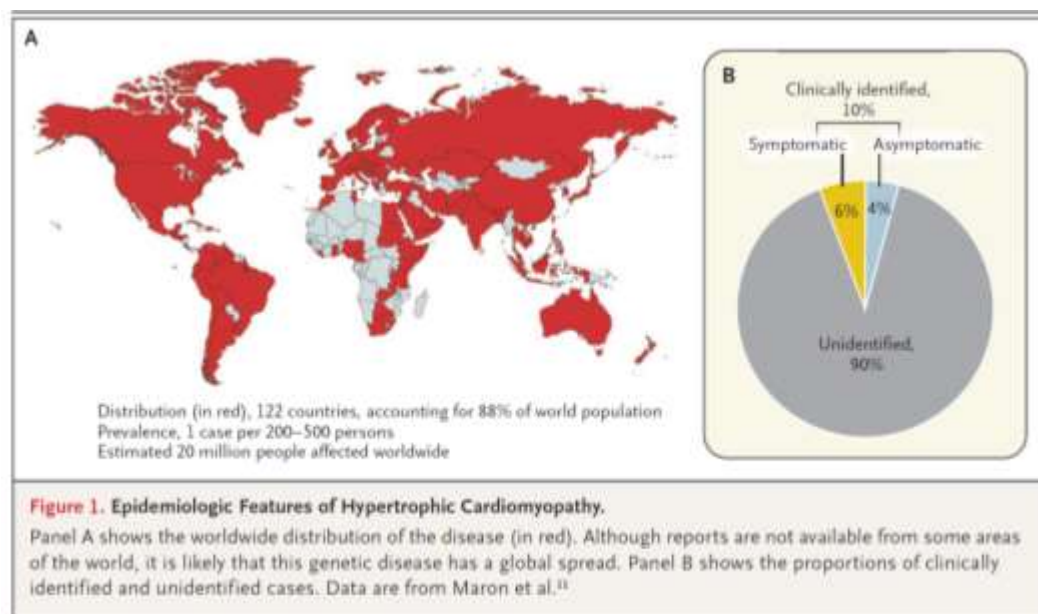


Figura 1 - Situazione epidemiologica della cardiomiopatia ipertrofica¹³

La CMI è stata identificata in 122 Stati, ha dunque una diffusione mondiale (Figura 1A) e colpisce in egual modo tutte le etnie ed i sessi¹⁴, anche se sembra esserci un ritardo diagnostico maggiore tra le donne e gli afroamericani^{15, 16}. Per quel che riguarda la prevalenza per età invece, ci sono percentuali minori di frequenza al di sotto dei 25 anni, mentre si ha un aumento nella fascia tra i 50-60 anni⁹.

1.3. Eziologia

La CMI è una malattia geneticamente determinata a trasmissione autosomica dominante con penetranza variabile età-correlata e ad espressione variabile.¹⁶⁻¹⁹

Negli ultimi 30 anni, sono stati fatti molti passi avanti nell'identificazione molecolare delle basi genetiche della malattia: si è passato, infatti, dal descriverla addirittura come un tumore cardiaco, al considerarla, invece, una malattia del sarcomero.^{18, 20, 21} E' stato dimostrato di fatto, che la CMI è causata da mutazioni dominanti in più di 11 geni codificanti sia per le proteine contrattili, sia per

proteine con funzione strutturale o regolatrice del sarcomero^{6, 22}, le quali vengono espresse prevalentemente o esclusivamente a livello cardiaco.^{18,19}

In particolare, i geni più frequentemente interessati sono quello codificante per la catena pesante della β -miosina (MYH7) e quello della proteina C associata alla miosina (MYBPC3) che insieme sono presenti nel 70-80% dei pazienti con CMI risultati positivi all'analisi genetica.^{8, 13} Altri geni coinvolti con rilevante frequenza sono quelli delle troponine cardiache I e T (TNNT3, TNNT2), della catena $\alpha 1$ della tropomiosina (TPM1) e della catena leggera 3 della miosina (MYL3).² A questa variabilità in termine di quantità di geni che possono causare la cardiomiopatia ipertrofica, bisogna poi sommare l'eterogeneità delle mutazioni implicate: sono state identificate più di 1500 mutazioni differenti che possono originare la patologia, la maggior parte delle quali di tipo missenso (90%), ovvero la sostituzione di un singolo amminoacido.^{18, 19, 23-25} Nonostante l'ampia numerosità di possibili mutazioni coinvolte nella patogenesi della CMI, le proteine implicate sono molto simili tra loro in struttura ed attività e questo rende possibile guardare a tutte le alterazioni genetiche come un'unica entità fenotipica: un disordine primitivo del sarcomero.^{7, 26}

In generale, i pazienti con una mutazione del sarcomero identificata hanno una presentazione clinica precoce e sono più frequentemente collegati ad una storia familiare positiva per CMI o morte improvvisa.^{27,28} Tendono, inoltre, ad avere un'ipertrofia, una disfunzione del microcircolo ed una fibrosi del miocardio molto più pronunciate rispetto ai pazienti senza mutazione.²⁹

In ogni caso, l'eziologia genetica è stata identificata solo nel 40-60% delle persone affette²² (Figura 2) e si è visto soprattutto che singole (o multiple) varianti sarcomeriche non hanno valenza nel predire una prognosi e non hanno rilevanza nella stratificazione del rischio; tant'è che decisioni sull'atteggiamento terapeutico verso il paziente vengono prese solo considerando criteri clinici.^{2, 8, 30}

L'analisi genetica, dunque, non viene utilizzata tanto come strumento diagnostico, se non per avere una conferma della clinica, quanto per andare a studiare i familiari dei pazienti affetti in modo da capire se sono portatori della specifica mutazione del probando e quindi se sono a rischio di sviluppare la malattia.^{2, 3, 8, 17,}

¹⁸ In particolare, si possono ritrovare pazienti che, anche se appartenenti alla stessa famiglia e portatori di un'identica mutazione, abbiano quadri clinico-morfologici molto differenti; questo perché oltre alla genetica, per determinare il

fenotipo, vanno poi sommati anche i fattori ambientali come l'esercizio fisico e comorbidità come l'ipertensione arteriosa, cardiopatia ischemica o valvulopatie.³¹

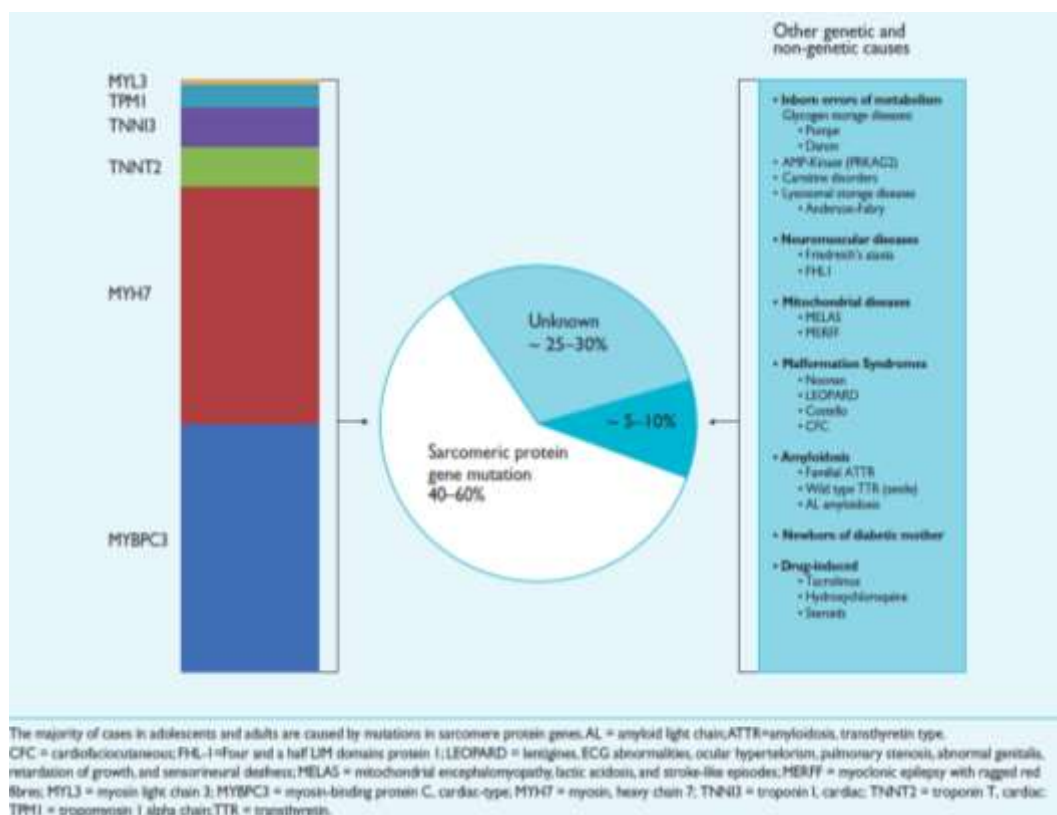


Figura 2 - Diversa eziologia della CMI²

Il test genetico, inoltre, può anche identificare le fenocopie della CMI:¹³ in particolare in età pediatrica, nel 5-10% dei casi (Figura 2), forme di CMI possono fare parte di quadri clinici complessi, sempre determinati geneticamente, come disturbi del metabolismo (malattia di Anderson-Fabry), malattie neuromuscolari (atassia di Friederich) o mitocondriali (MELAS) o sindromiche (Sindrome di Noonan o Sindrome di Leopard), ma anche malattie infiltrative (amiloidosi cardiaca TTR)^{2, 3} Tutte queste forme vengono comunque incluse nella definizione di CMI, ma soprattutto da un punto di vista terapeutico e prognostico è utile diversificarle.

1.4. Caratteristiche morfologiche e classificazione

La caratterizzazione del fenotipo di CMI è basata su più di 50 anni di studi sull'imaging ecocardiografico³², da cui è emersa l'estrema eterogeneità di

presentazione morfologica della malattia, la quale non permette di definire come tipica nessuna forma di ipertrofia ventricolare sinistra⁷.

Classicamente l'ipertrofia del ventricolo sinistro è lieve e asimmetrica, con predominanza (30% dei casi) a carico del setto interventricolare anteriore, tanto da definire generalmente un rapporto tra spessore del setto e parete posteriore superiore di 1,3, talvolta associato a ipertrofia anche della parete libera del VS. Ci sono però pazienti che presentano invece un pattern simmetrico oppure una forma apicale, quest'ultima molto più comune nella popolazione giapponese.³³ Nella maggioranza dei casi diagnosticati lo spessore della parete si aggira sopra ai 15 mm (media di 21 mm), ma ci sono anche casi di forme massive che raggiungono i 30-50 mm^{32, 34} e queste sono legate ad un rischio maggiore di morte improvvisa, ma non necessariamente invece al rischio di progressione a scompenso cardiaco.³
³⁴ Ci sono infine anche pazienti con coinvolgimento del ventricolo destro che ammontano a circa un 30% dei casi.³⁵ Spessori di 13-14 mm possono essere diagnostici nei familiari di pazienti affetti o nei soggetti positivi all'analisi genetica³, ma è molto importante in ogni caso metterli in diagnosi differenziale con forme ipertrofiche secondarie a ipertensione arteriosa, stenosi aortica o con fisiologici cuori d'atleta^{2, 3, 32}.

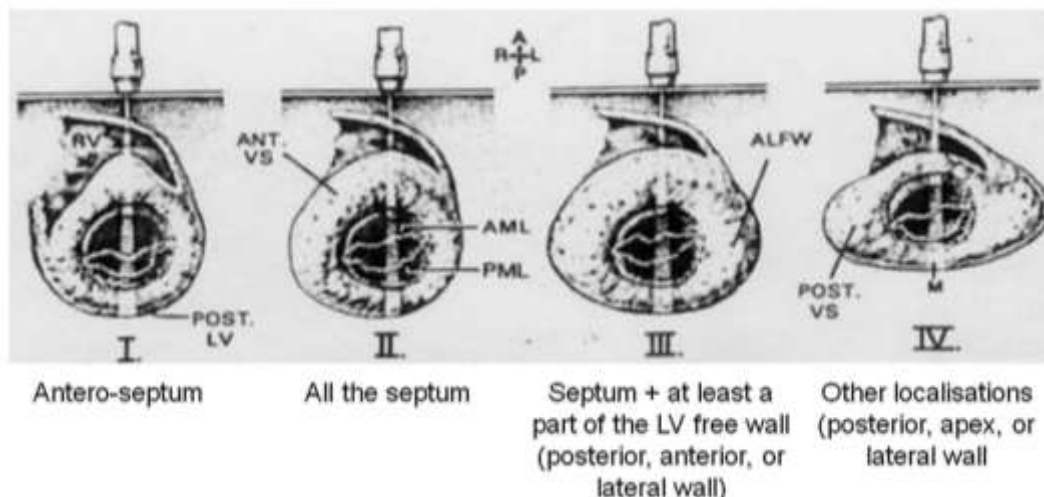


Figura 3 - Classificazione di Maron per la CMI³⁶

Secondo la classificazione di Maron (Figura 3)³⁶, la CMI viene distinta in base alla sede d'ipertrofia in quattro forme:

- Tipo I, contraddistinto da ipertrofia settale basale;
- Tipo II con ipertrofia settale diffusa;

- Tipo III caratterizzato da ipertrofia che si diffonde anche alla parete antero-laterale oltre che al setto anteriore;
- Tipo IV che comprende le forme più particolari, quindi ipertrofia localizzata all'apice oppure alla parete posteriore.

La cardiomiopatia ipertrofica molto spesso è una patologia di tipo ostruttivo, ovvero circa il 70% dei pazienti presenta un impedimento meccanico all'eiezione di sangue in aorta dal ventricolo sinistro³⁷. L'ostruzione del tratto di outflow è dovuta preponderatamente proprio all'ipertrofia settale, tant'è che questa conseguenza non si ritrova mai nei pazienti con forme apicali⁷. La difficoltà al passaggio del sangue crea quindi un gradiente dinamico misurabile che tipicamente è maggiore 30 mmHg¹³. Questo viene rilevato a riposo nel 20-30% dei casi, mentre nei restanti è latente ed è inducibile sotto sforzo o con manovre provocative (manovra di Valsalva)³⁸. Dalla misurazione del gradiente risulta quindi una classificazione emodinamica della CMI in base al grado di ostruzione dell'efflusso:

1. Con gradiente intraventricolare ≥ 30 mmHg a riposo il soggetto rientra in quelle che sono le forme ostruttive;
2. Pazienti con assenza di gradiente di base, ma che lo manifestano durante test provocativi rientrano nelle forme con gradiente inducibile;
3. Pazienti che non presentano gradiente in nessuna condizione fanno parte delle forme non ostruttive.³⁸

È chiaro quindi che il gradiente è dinamico e può variare a seconda delle condizioni di precarico, aumentate ad esempio con la disidratazione o con il consumo di alcol, situazioni che portano anche il paziente ad essere sintomatico.¹³

Un contributo importante alla formazione del gradiente è dato comunemente anche all'alterazione dell'apparato valvolare mitralico, ovvero si possono ritrovare un allungamento e un'antiorizzazzione del lembo mitralico anteriore, ipertrofia e dislocazione dei muscoli papillari e attaccamento anormale delle corde tendinee.³⁹

⁴⁰ L'ostruzione del tratto d'efflusso, dunque, è il risultato dell'ipertrofia settale che altera il passaggio del sangue nel ventricolo sinistro causando un aumento della velocità del flusso;⁹ questo, accompagnato dalle alterazioni precedentemente analizzate a carico dell'apparato valvolare mitralico, ha come conseguenza la creazione di un effetto Venturi sul lembo anteriore della valvola che viene risucchiato verso il setto e va ad occludere ulteriormente il passaggio, oltre a

creare un'insufficienza della valvola stessa.^{3, 32, 37, 41, 42} Tale processo viene semplificato dalla sigla "SAM del LAM", ovvero *Anomalo Movimento Sistolico del Lembo Anteriore Mitralico*³⁸ (Figura 4).

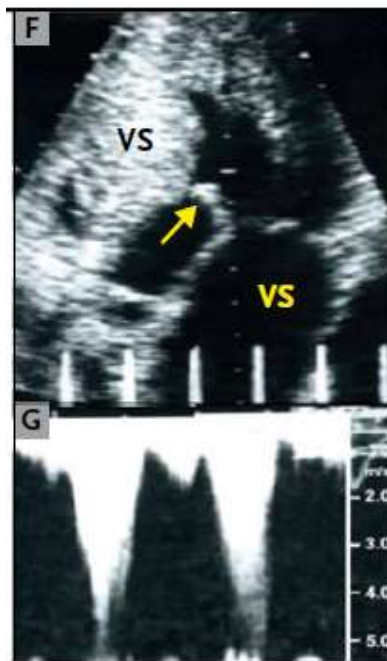


Figura 4 - Imaging ecocardiografico dell'ostruzione del tratto d'efflusso nella CMI con conseguente formazione di gradiente dinamico e SAM del LAM¹³

Istologicamente la CMI è caratterizzata da miocardio ventricolare disorganizzato nell'architettura e composto da miocardiociti ipertrofici, di morfologia bizzarra e con multiple connessioni intracellulari disordinate che portano le cellule a non essere più appaiate correttamente.^{5, 43-47} Proprio per questo motivo, la struttura viene definita con il termine anglosassone di *myocardial disarray* (Figura 5, a sinistra) che può essere distribuito a tutto il ventricolo o interessarne solo una parte; si è visto però essere più esteso in quei pazienti che arrivano al decesso per cardiomiopatia ipertrofica.^{44,46,47} Il disarray, unito alla presenza di fibrosi interstiziale sostitutiva (Figura 5, a destra), forma un substrato ottimale per la nascita di aritmie maligne¹ quali tachicardia e fibrillazione ventricolare che sembrano essere la prima causa di morte in questa patologia e che vengono innescate da fattori precipitanti come l'ischemia miocardica, l'ipotensione sistemica (disidratazione), sforzi intensi o aritmie sopraventricolari.⁷

La fibrosi sostitutiva deriva dal danno al miocardio dato dalla sofferenza ischemica prolungata, la quale a sua volta è causata da un'altra caratteristica di

frequente riscontro nella CMI: la displasia del microcircolo coronarico (Figura 5, al centro).^{38, 48} Si ritrova ispessimento delle pareti per la proliferazione dello strato intimale, dello strato muscolare medio e delle fibre di collagene con un conseguente restringimento del lume arteriolare.⁴⁸ Accanto alle alterazioni istologiche, il danno ischemico viene alimentato anche da altri due meccanismi tipici: in primis la discrepanza tra quella che è la massa miocardica ipertrofica e l'apporto sanguigno che può offrire il circolo coronarico;^{49, 50} in secondo luogo si aggiunge la presenza di ponti muscolari che, durante la sistole, vanno a comprimere i vasi coronarici a decorso intramurale.³⁸

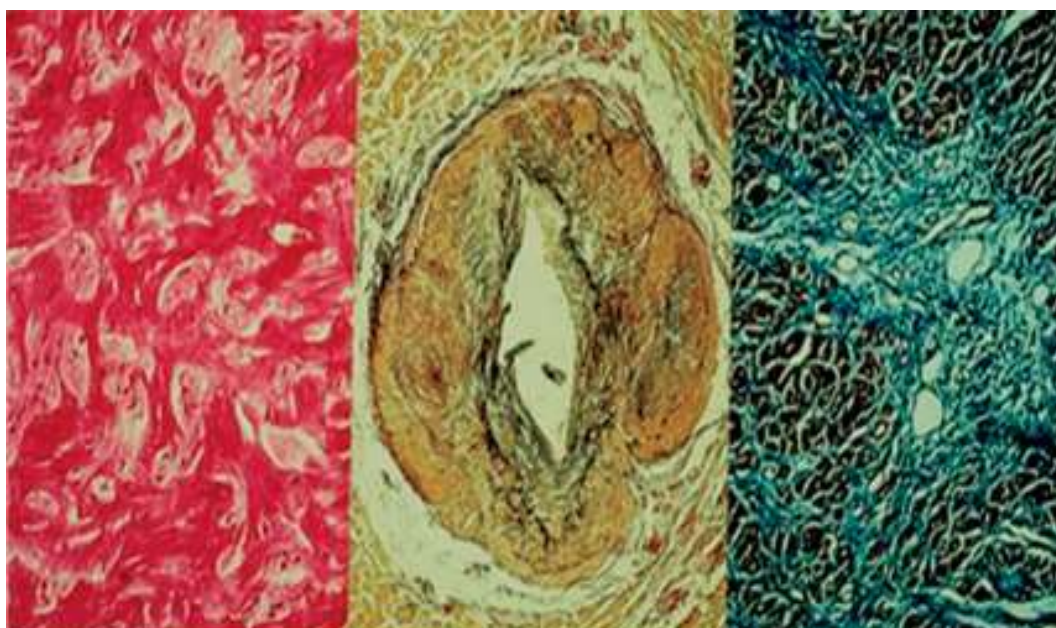


Figura 5 - Istopatologia del miocardio in paziente affetto da CMI: a sinistra colorazione in ematossilina-eosina che mostra il disarray tipico; al centro una coronaria intramurale con la tonaca media ispessita ed il lume ristretto; a destra una cicatrice nel miocardio.¹³

1.5 Fisiopatologia

I meccanismi fisiopatologici alla base della CMI sono concatenati tra loro e contribuiscono insieme alle manifestazioni e all'evoluzione della patologia. I principali sono: la disfunzione diastolica, seguita in alcuni casi nelle fasi terminali anche da quella sistolica, l'ischemia miocardica e l'eventuale presenza di gradiente nel tratto d'efflusso che porta con sé anche una possibile insufficienza mitralica. Sembra, infine, aggiungersi anche una disfunzione di tipo autonomo ad alimentare la progressione della patologia.^{3, 38}

La disfunzione diastolica è data da un alterato riempimento ventricolare con elevate pressioni intracavitarie, associato alla disomogeneità nella contrazione e nel rilasciamento del ventricolo con alterato *reuptake* intracellulare di calcio.^{3, 51, 52} Tutto questo porta ad una riduzione della *compliance* del ventricolo sinistro che è essenzialmente legata all'incremento della massa miocardica, la quale a sua volta porta:

1. Ad un aumento dello spessore parietale che rende il ventricolo molto più rigido vista anche la presenza di fibrosi sostitutiva associata;
2. Ad una conseguente riduzione della cavità ventricolare, la quale può andare a compromettere anche la gittata cardiaca;
3. Ed infine ad un'ischemia di parete (meccanismo che verrà approfondito successivamente in questo paragrafo) che si aggiunge nel creare fibrosi e quindi rigidità al miocardio.^{3, 38, 53, 54}

Come accennato in precedenza, questa alterata *compliance* del miocardio comporta anche l'aumento delle pressioni di riempimento ventricolari che danno luogo ad una conseguenziale dilatazione atriale sinistra che rappresenta chiaramente un fattore scatenante per la fibrillazione atriale, la quale aggrava la già presente dispnea fino anche ad arrivare all'edema polmonare.^{53, 55}

La disfunzione diastolica è molto importante da considerare nella valutazione della cardiomiopatia ipertrofica: in primis perché quasi la totalità degli affetti da CMI hanno segni di alterazione diastolica; in secondo luogo perché può essere un segno precoce di malattia, ancora prima delle alterazioni morfologiche caratteristiche;³⁸ e infine perché è il principale movente della congestione polmonare e della conseguente intolleranza allo sforzo, considerati fattori prognostici in questo tipo di pazienti.^{51, 56, 57}

Come detto in precedenza, i pazienti con CMI sono suscettibili all'ischemia miocardica, attribuibile ad un *mismatch* tra la richiesta di ossigeno da parte del miocardio e quello che ne è l'effettivo apporto da parte del circolo coronarico.³ Essa è dovuta a vari meccanismi:

- L'ipertrofia del miocardio alza la richiesta di apporto vascolare, la quale non è seguita da un'offerta proporzionale per cui si ha scarsa densità dei capillari rispetto al muscolo;
- La riduzione del flusso coronarico per l'aumento delle pressioni intraventricolari;

- L'alterazione strutturale del microcircolo con peggiorata reattività vascolare e ipertrofia dello strato mediale delle arteriole;
- La presenza dei cosiddetti ponti miocardici, dati dalle coronarie con decorso intramiocardico che vengono compresse in sistole.^{38, 49, 58}

Queste alterazioni vengono peggiorate dalla presenza di una funzione sistolica iperdinamica o da alte pressioni di riempimento ventricolare,^{59, 60} allo stesso modo la situazione peggiora nel caso ci sia una concomitante presenza di aterosclerosi severa nei vasi coronarici, la quale porta anche ad un peggioramento della prognosi.⁶¹ La presenza di ischemia miocardica ha una conseguenza principale: la morte dei cardiomiociti con progressiva sostituzione fibrosa, che è il substrato perfetto per l'innescamento di aritmie maligne che possono portare a sincopi o, nel peggiore dei casi, ad arresto cardiaco e morte improvvisa.^{49, 58, 62} In particolare, l'ischemia a livello apicale sembra essere il meccanismo alla base dello sviluppo di quelle forme di malattia con aneurisma apicale, che a sua volta porta con sé un aumento del rischio di scompenso cardiaco oltre che di aritmie ventricolari.^{63, 64} Clinicamente la presenza di sofferenza ischemica si presenta nel paziente con i classici sintomi di angina da sforzo o angina post-prandiale.

Infine, si analizza quello che è il meccanismo dell'ostruzione del tratto d'efflusso del ventricolo sinistro (LVOTO), data da due fattori principali già visti in precedenza: l'ipertrofia settale che occlude il passaggio e le alterazioni anatomiche a carico dell'apparato valvolare mitralico. La combinazione dei due difetti porta all'ostruzione, all'aumento delle pressioni intracavitari e alla formazione del gradiente dinamico intraventricolare che tipicamente è subaortico o mesoventricolare.³ Proprio a causa dell'aumento delle pressioni in ventricolo sinistro, l'LVOTO può andare ad esacerbare la stessa ipertrofia miocardica con un aumento anche dell'ischemia del miocardio e della disfunzione diastolica; proprio per tali motivi le forme con LVOTO sono associate anche ad una riduzione della gittata cardiaca con quindi un aumento del rischio di scompenso cardiaco e di arrivare a quello che è un *end-stage* con uno scarso indice di sopravvivenza.^{65, 66} La presenza di gradiente comporta, inoltre, un aumento dello stress della parete con sofferenza ischemica del miocardio e la presenza di sintomi nel paziente, quali dispnea, sincope e dolore toracico, oltre che predisporre il paziente ad una possibile mortalità per *stroke*, oltre che da insufficienza cardiaca.³⁸ Ad esacerbare la dispnea presente in questi soggetti può aggiungersi una possibile insufficienza

mitralica che, nella maggior parte dei casi, è proprio secondaria all'ostruzione del tratto d'efflusso, ma può essere dovuta anche a concomitante presenza di anomalie primitive dei lembi mitralici, come ad esempio un'aumentata lunghezza dei lembi o anomalie nell'inserzione dei muscoli papillari.^{42, 67}

1.6. Diagnosi

La diagnosi di CMI è basata principalmente sul riscontro all'imaging di un aumento dello spessore parietale del ventricolo sinistro², tuttavia, nel sospetto di questa patologia, è importante inserire gli esami strumentali in un contesto adeguato, in modo da arrivare ad una diagnosi completa e ben sostenuta.

Il sospetto di cardiomiopatia ipertrofica spesso fa seguito al riscontro di un elettrocardiogramma anomalo ad una visita sportiva, oppure di un nuovo soffio cardiaco all'esame obiettivo o ancora per l'insorgenza di nuovi sintomi nel paziente o per il riscontro della malattia in un familiare. Riguardo quest'ultimo punto, infatti, data la natura ereditaria della malattia, è opportuno eseguire un'accurata anamnesi familiare, andando a ricostruire l'albero genealogico del paziente per almeno tre generazioni, in modo da indagare l'origine genetica della malattia.³⁸ Si indaga ovviamente se ci sono casi conosciuti di CMI in famiglia, ma, in generale, si indaga qualsiasi familiarità cardiaca, in particolare si dà molto peso alle morti improvvise, soprattutto se senza diagnosi definitiva, oppure anche ai casi di insufficienza cardiaca inspiegata. L'età, inoltre, è uno dei fattori più importanti da considerare per fare diagnosi differenziale con altre eziologie a fenotipo ipertrofico; ad esempio i disordini metabolici o le sindromi congenite sono più comuni nei neonati o negli infanti più che in bambini già cresciuti, oppure viceversa, nel caso di un'amiloidosi TTR, l'età del paziente sarà avanzata, tipicamente sopra i 65 anni.²

Il quadro clinico è estremamente variabile e dinamico nel tempo: alcuni pazienti sono asintomatici e il riscontro della malattia è accidentale; altri manifestano angina, dispnea, palpitazioni, sincopi, fino ad arrivare all'evento più temuto, ovvero la morte improvvisa.^{2, 38} Il dolore toracico è tipicamente dovuto ai fenomeni ischemici a carico del miocardio visti in precedenza; il cardiopalmo invece è legato alle aritmie ventricolari o sopraventricolari di facile riscontro nella CMI.⁶⁸ La dispnea da sforzo, invece, è il sintomo più frequente, effetto di elevate

pressioni di riempimento ventricolari.³⁸ Infine, il sintomo più impattante a livello della prognosi è la presenza di sincopi o lipotimie che possono avere sia origine meccanica (ostruzione del tratto d'efflusso con ipoperfusione) sia origine aritmica (tachiaritmie, disturbi di conduzione e blocchi).⁶⁹

Ci sono poi tutta una serie di sintomi non cardiaci che aiutano la diagnosi differenziale con altre patologie cardiache ipertrofiche (Figura 6).^{2, 38, 70}

L'esame può essere negativo, specialmente nelle forme non ostruttive di CMI, ma frequentemente all'auscultazione sono presenti toni aggiunti. Nelle forme ostruttive, inoltre, spesso si

riscontra la vera caratteristica auscultatoria della malattia: un soffio sistolico rude con andamento a diamante, dovuto alla turbolenza del passaggio del sangue al tratto d'efflusso del ventricolo sinistro. Si tratta di un soffio che viene accentuato dalla manovra di Valsalva, che quindi è utile far eseguire sempre al paziente.^{2, 38, 71}

L'elettrocardiogramma (ECG) a 12 derivazioni si dimostra utile nel sostegno della diagnosi di CMI perché nel 75-95% di casi risulta alterato (Figura 7):⁷² le anomalie sono tipicamente aspecifiche e comprendono alterazioni del tratto ST, inversione delle onde T e presenza di onde Q patologiche.^{71,73} Molto spesso si presentano anche i segni dell'ipertrofia ventricolare, perfino prima che siano evidenti all'ecografia cardiaca, come alti voltaggi, deviazione assiale sinistra ed ingrandimento atriale sinistro.⁷⁴ Molto utile è anche l'ECG dinamico secondo Holter nelle 24-ore che è in grado di individuare possibili aritmie presenti

Symptom/sign	Diagnosis
Learning difficulties, mental retardation	<ul style="list-style-type: none"> • Mitochondrial diseases • Noonan/LEOPARD/Costello syndrome • Danon disease
Sensorineural deafness	<ul style="list-style-type: none"> • Mitochondrial diseases (particularly with diabetes) • Anderson-Fabry disease • LEOPARD syndrome
Visual impairment	<ul style="list-style-type: none"> • Mitochondrial diseases (retinal disease, optic nerve atrophy) • TTR-related amyloidosis (cotton wool type vitreous opacities) • Danon disease (retinitis pigmentosa) • Anderson-Fabry disease (cataracts, corneal opacities)
Gait disturbance	<ul style="list-style-type: none"> • Friedreich's ataxia
Paraesthesia/sensory abnormalities/neuropathic pain	<ul style="list-style-type: none"> • Amyloidosis • Anderson-Fabry disease
Carpal tunnel syndrome	<ul style="list-style-type: none"> • TTR-related amyloidosis (especially when bilateral and in male patients)
Muscle weakness	<ul style="list-style-type: none"> • Mitochondrial diseases • Glycogen storage disorders • FHL1 mutations • Friedreich's ataxia
Palpebral ptosis	<ul style="list-style-type: none"> • Mitochondrial diseases • Noonan/LEOPARD syndrome • Myotonic dystrophy
Lentigines/café au lait spots	<ul style="list-style-type: none"> • LEOPARD/Noonan syndrome
Angiokeratomata, hypohidrosis	<ul style="list-style-type: none"> • Anderson-Fabry disease

FHL1 = four and a half LIM domains 1; LEOPARD = lentigines, ECG abnormalities, ocular hypertelorism, pulmonary stenosis, abnormal genitalia, retardation of growth and sensorineural deafness; TTR = transthyretin

Figura 6 - Segni e sintomi che indirizzano la diagnosi differenziale in caso di ipertrofia cardiaca²

nell'arco della giornata come battiti ectopici ventricolari (BEV), fibrillazione atriale (FA), flutter atriale o tachicardie ventricolari non sostenute (TVNS), quest'ultime nello specifico presenti nel 25% degli adulti con CMI.⁷⁵⁻⁷⁷

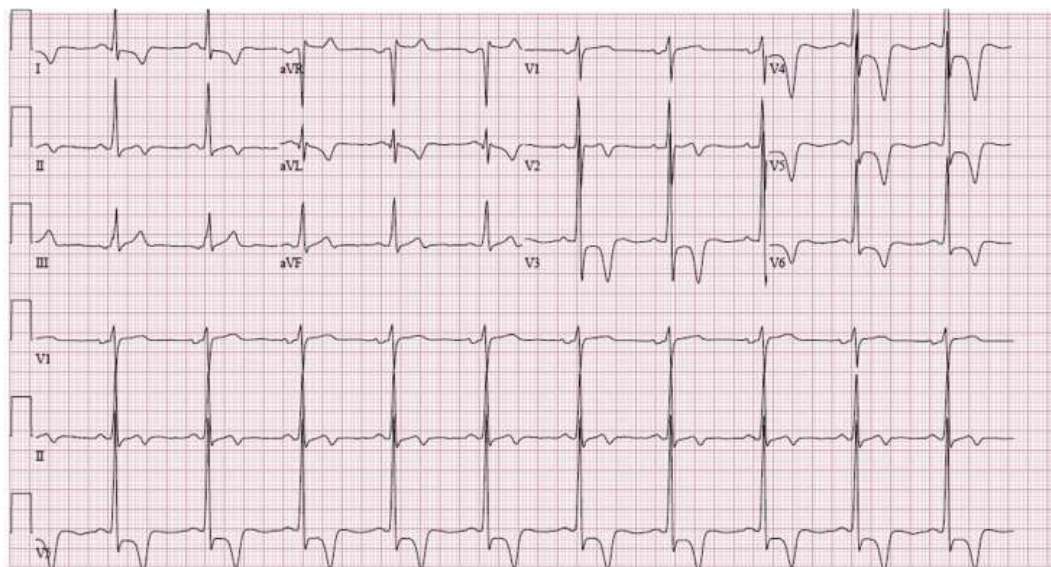


Figura 7 - Elettrocardiogramma di soggetto con CMI apicale. Si notano soprattutto le onde T invertite in DII e aVL, una onda T bifasica in V2 con depressione del tratto ST in V3-V6 e una depressione profonda e simmetrica dell'onda T anche in V3-V6.²⁰⁴

L'ecocardiografia mono e bidimensionale è l'attore principale nel processo diagnostico della cardiomiopatia ipertrofica, tant'è che è la tecnica attualmente più utilizzata per misurare lo spessore parietale del ventricolo sinistro, il quale valore, com'è stato analizzato precedentemente, è usato come soglia diagnostica: il riscontro di una misura pari o superiore a 15 mm in un adulto definisce la presenza di una CMI, naturalmente associata ad un ventricolo sinistro non dilatato.^{2, 22, 35, 78, 79} L'ecografia cardiaca non solo riveste un ruolo di centrale importanza nel processo diagnostico, ma è un esame molto utile anche per valutare la severità del fenotipo, la presenza di eventuali anomalie cardiache concomitanti, la caratterizzazione del gradiente dinamico del tratto d'efflusso, comprese le possibili alterazioni a carico dell'apparato valvolare mitralico, e infine la documentazione di tutti quei parametri utili per una corretta stratificazione del rischio.³ Ad ogni modo, il primo approccio all'ecografia transtoracica sarà quello di confermare o meno la presenza di ipertrofia al ventricolo sinistro: tipicamente, come già affermato, sarà un'ipertrofia settale asimmetrica, ma ogni segmento del miocardio può essere coinvolto, per questo i parametri variano leggermente in base alla localizzazione e al tipo di paziente in

considerazione; in particolare, nei soggetti con un'ipertrofia di tipo settale o della parete posteriore che presentano una normale pressione sanguigna, il cut-off di spessore può essere anche solo di 13 mm, mentre se il paziente è iperteso, nonostante la sede tipica, comunque il cut-off viene riportato a 15 mm, come nel caso in cui l'ipertrofia si trovasse in qualsiasi altro segmento miocardico.^{80, 81} La valutazione dello spessore massimo va effettuata in tele-diastole, preferibilmente in proiezione sternale asse corto, analizzando ogni livello del ventricolo sinistro e facendo attenzione ad eventuali confondenti, come la presenza di falsi tendini in VS o la banda moderatrice in VD che possono caricare le misurazioni.^{38, 80} Nel caso poi in cui l'ipertrofia sia localizzata in porzioni difficili da visualizzare è importante completare l'esame ecocardiografico con la proiezione sottocostale che risulta molto utile nella valutazione.⁸⁰

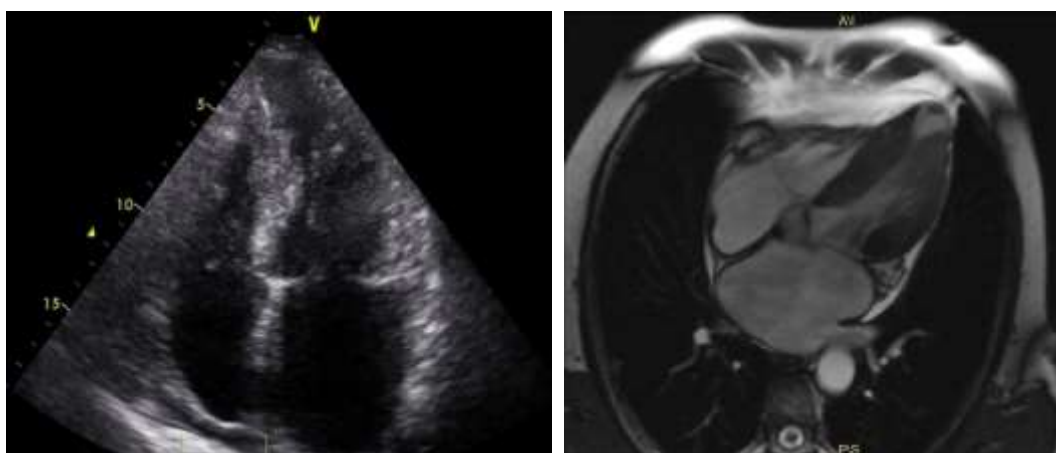


Figura 8 - Imaging di un paziente con CMI afferente all'ambulatorio specialistico di cardiomiopatie dell'Azienda Ospedaliera di Padova. A sinistra un'immagine ecocardiografica in cui si può notare l'ipertrofia mesoventricolare del ventricolo sinistro con la presenza associata di un aneurisma apicale. Si osserva inoltre la marcata dilatazione dell'atrio sinistro. A destra il cuore dello stesso paziente visto alla risonanza magnetica.

Insieme alle misure parietali, è fondamentale anche la stima delle dimensioni delle camere ventricolari con la misurazione dei volumi e della Frazione d'Eiezione Ventricolare (FEV). Nelle forme di CMI a funzione sistolica normale, le estensioni delle camere ventricolari sono normali o ridotte a causa dell'ipertrofia, mentre sono spesso dilatate e con una morfologia alterata nelle forme end-stage (FEV < 50%), quest'ultimo caso presente nel 2-5% dei pazienti.⁸² Questa trasformazione avviene come risultato del rimodellamento cardiaco con assottigliamento delle pareti, dilatazione delle cavità e fibrosi e si associa ad un aumento della mortalità (fino all'11% di rischio annuo).^{80, 83} La frazione

d'effluvio viene calcolata sulla base dei volumi ventricolari ricavati a loro volta grazie alla regola di Simpson dalla misurazione delle dimensioni dei ventricoli in diastole e sistole. L'atrio sinistro, inoltre, appare generalmente dilatato a causa delle elevate pressioni di riempimento ventricolare legate sia alla disfunzione diastolica che alla presenza di insufficienza mitralica (Figura 8).³⁸ Questo dato è un importante informatore prognostico, in particolare il diametro antero-posteriore dell'AS viene utilizzato come fattore nel calcolo di rischio di morte cardiaca improvvisa.⁸⁴

L'ecocardiografia cardiaca risulta poi un esame affidabile nella quantificazione del LVOTO, che, se presente, nel 30% dei casi porta anche ad un SAM della valvola mitrale. Per l'osservazione della valvola sono consigliate le finestre parasternale, sia in 2D che M-mode, e quattro camere apicale. Nello specifico, l'M-mode in parasternale permette di vedere chiaramente il SAM del LAM, causato dall'effetto Venturi, il quale contribuisce alla creazione del gradiente dinamico subaortico oltre che a creare una zona di cicatrice fibrotica nel punto in cui il lembo anteriore si scontra con il setto ipertrofico; la cicatrice si rende ben visibile all'imaging grazie alla sua spiccata iperecogenicità.^{80, 85} Questa tipica anteriorizzazione del lembo mitralico è stata descritta la prima volta negli anni '60 ed è stata inizialmente concepita come patognomonica della cardiomiopatia ipertrofica; in realtà è stato dimostrato che ci sono altre varie condizioni patologiche che possono portare alle stesse implicazioni valvolari, come nel caso di anziani ipertesi o di pazienti in stati iperdinamici, come nell'ipovolemia.^{86, 87} La valvola mitrale in conseguenza a tutto ciò va incontro facilmente ad uno stato di insufficienza, ben visibile al Color Doppler dove si nota un evidente aliasing in corrispondenza della zona d'efflusso con un jet tipicamente posteriore.² Per l'identificazione e la quantificazione, invece, del gradiente subaortico o mesoventricolare viene utilizzato il Doppler continuo (CW), il quale, come già esposto precedentemente, deve essere maggiore o uguale a 30 mmHg per definire la CMI ostruttiva.^{38, 65} Tuttavia il gradiente può non essere presente a riposo, ma essere provocabile dallo sforzo o da manovre come quella di Valsalva, richieste quindi durante l'esecuzione dell'esame ecocardiografico. Peculiarmente un gradiente diventa emodinamicamente importante quando supera i 50 mmHg.² Bisogna però fare attenzione a non confondere la misura dell'ostruzione del tratto

d'efflusso con il jet dell'insufficienza mitralica: quest'ultimo consistente in un gradiente più elevato ed un picco più precoce.^{80, 88}

Lo studio ecocardiografico con il Doppler consente per di più di indagare la funzione diastolica del ventricolo sinistro:

1. Il Doppler pulsato (PW) misura la velocità del flusso transmitralico durante le fasi di riempimento ventricolare, ovvero il riempimento rapido, rappresentato dall'onda E, e la contrazione atriale, descritta dall'onda A;
2. Il Doppler tissutale (TDI), invece, quantifica la velocità di movimento miocardico nella porzione laterale dell'anulus mitralico o del setto interventricolare, identificate con l'onda E' ed A'.⁸⁹⁻⁹¹

Tenendo presente questo, si può classificare la disfunzione diastolica in base ai parametri appena citati in:

- Stadio 1 di alterato rilasciamento: si ritrova una disfunzione lieve con un rapporto $E'/A' < 1$, ma il rapporto E/A ancora minore di 1 e un tempo di decelerazione (TD) superiore ai 200 millisecondi;
- Stadio 2 di tipo pseudo-normale con una disfunzione moderata: il rapporto E'/A' resta minore di 1, cresce però il rapporto E/A sopra 1 e decresce il tempo di decelerazione tra 150-200 millisecondi;
- Stadio 3 con vero e proprio pattern restrittivo caratterizzato da una disfunzione severa con $E/A > 2$, $E' < 8$ cm/s ed un TD inferiore ai 150 millisecondi.⁹¹⁻⁹³

Caratterizzare la disfunzione diastolica è un passaggio che assume ulteriore valore considerando la sua utilità nel dare diagnosi differenziale: nel caso di ipertrofie legate all'ipertensione arteriosa (tipicamente concentriche) o all'attività sportiva (tipicamente eccentriche), infatti, non vi è alterazione della diastole.⁹⁴

Recenti avanzamenti nel campo dell'ecografia cardiaca hanno permesso di far entrare anche la valutazione della deformazione cardiaca mediante *strain* nell'utilità diagnostica per la CMI. Nello specifico, si è dimostrato che si ha una riduzione dello *strain* nelle zone maggiormente ipertrofiche e, inoltre, questo correla con la presenza di fibrosi poi alla Risonanza Magnetica Cardiaca (RMC).^{38, 95}

La RMC, come vedremo successivamente in questa trattazione, è emersa come una tecnica in grado di completare il processo diagnostico della CMI grazie alla

sua alta risoluzione spaziale e all'eccellente valutazione della fibrosi miocardica dopo iniezione di mezzo di contrasto (Figura 8).⁸

1.7. Decorso, prognosi e terapia

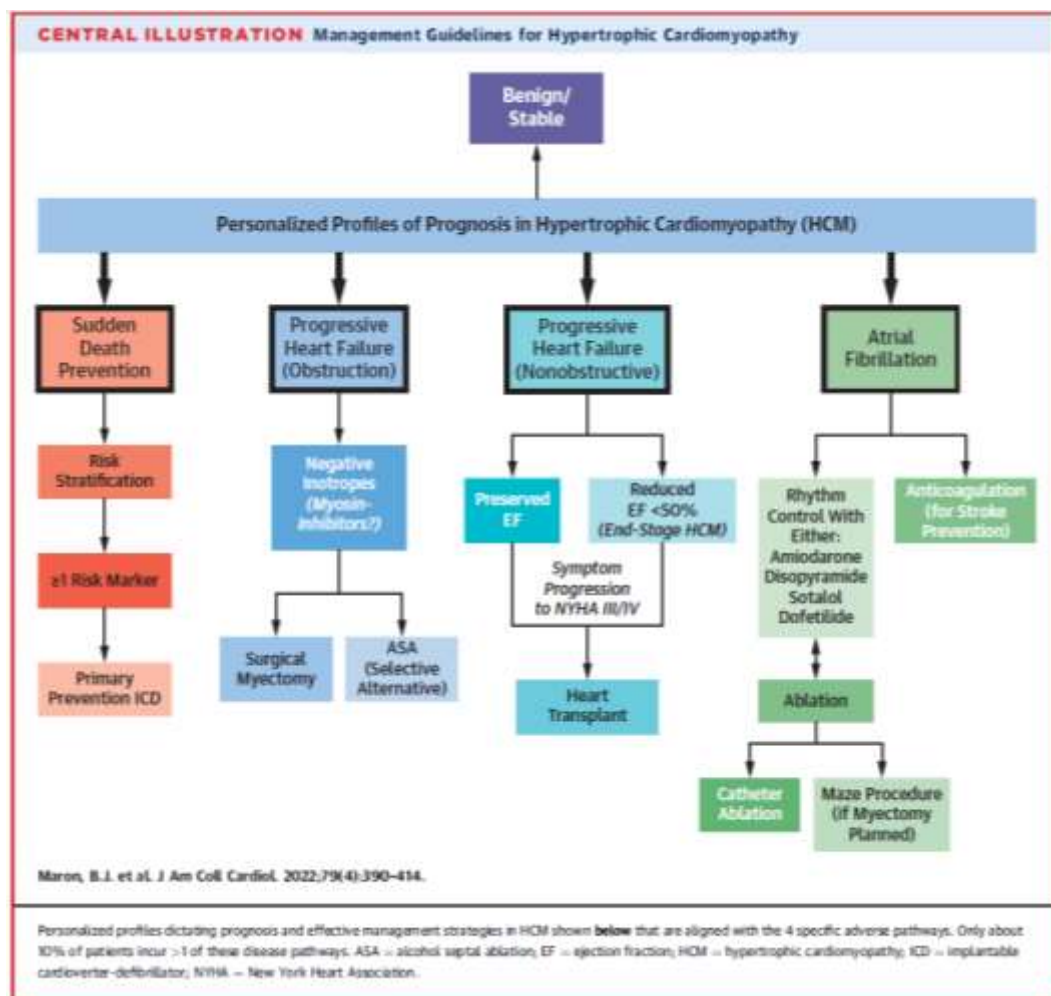


Figura 9 - Schema riassuntivo decorso, prognosi e terapia della CMI¹¹⁷

La cardiomiopatia ipertrofica è una malattia cardiovascolare davvero unica: per la sua varietà di presentazione clinica, per la sua difficile diagnosi differenziale e per la sua prevalenza lungo tutte le fasi della vita, dall'infanzia all'età avanzata.⁸ Gran parte dei dati osservazionali raccolti derivano da centri specializzati di terzo livello dove fanno riferimento popolazioni ampie di pazienti con CMI: questo permette la visione di andamenti clinici molto differenti.^{8, 30, 96} La gran parte dei soggetti resta libera da sintomi significativi e da eventi avversi e non richiedono trattamenti maggiori; inoltre raggiungono una normale aspettativa di vita. Sempre di più questi pazienti sono identificati accidentalmente e di solito con una lieve

espressione di malattia. Ci sono invece altri affetti da CMI che hanno un fenotipo patologico molto più aggressivo, caratterizzato da eventi clinici che diminuiscono la sopravvivenza e modificano la storia naturale della malattia e per cui sono necessari dei trattamenti specifici e strategie di prevenzione.^{2, 8, 30, 96}

A tal proposito, la popolazione affetta da CMI è utile venga concepita in tre differenti sottogruppi piuttosto che in un unico spettro di progressione (Figura 9):

1. Pazienti a rischio di morte improvvisa;
2. Pazienti che sviluppano fibrillazione atriale e possibili conseguenze associate come eventi tromboembolici;
3. Pazienti con progressione ad insufficienza cardiaca, caratterizzata da prorompente dispnea da sforzo e disabilità funzionale, associate spesso a dolore toracico e funzione sistolica preservata.⁷

La morte improvvisa è la più devastante e imprevedibile complicanza della CMI. Dagli studi più recenti sulla patologia in analisi, pare che il rischio di morte improvvisa si attesti sull'1% annuo, ma esistono sottogruppi di pazienti (circa il 10-20%⁹⁸) che arrivano ad un rischio più elevato, circa il 5% annuo: è naturale quindi notare l'importanza dell'individuazione delle categorie a rischio.^{7, 22, 72, 98} Nondimeno, infatti, la CMI risulta la più comune causa di morte improvvisa nei giovani, con particolare predilezione per i bambini e i giovani adulti (< 30 anni), ma senza differenze tra i sessi.²² La morte improvvisa è dovuta alle aritmie ventricolari (tachicardia e fibrillazione ventricolare) causate a loro volta dai tratti istopatologici presenti nella malattia come la disorganizzazione dei miocardiociti, il deposito di collagene interstiziale e la sostituzione fibrosa dopo la morte dei cardiomiociti dovuta al danno del microcircolo.^{8, 99-101} Tali aritmie ventricolari, grazie all'analisi dei tracciati registrati dai defibrillatori impiantati in pazienti con CMI, si è visto essere triggerate da: fibrillazione atriale parossistica, tachicardia sinusale con ischemia miocardica, pre-eccitazione ventricolare o tachicardie ventricolari sostenute.³⁸ Un aumento del rischio di morte improvvisa è stato associato ad ognuna delle seguenti condizioni:^{8, 34, 72, 77, 99, 102-106}

- Precedente episodio di arresto cardiaco o di tachicardia ventricolare sostenuta;
- Familiarità per morte cardiaca CMI-correlata, in particolare se improvvisa e se in parenti stretti;

- Storia di sincopi o lipotimie, soprattutto se ricorrenti o da sforzo, oppure in pazienti giovani o ancora se chiaramente non riferibili a meccanismi neuro-vegetativi;
- Multiple, ripetitive o prolungate tachicardie ventricolari non sostenute registrate all'ECG-Holter;
- Ipotensione arteriosa anomala in risposta all'esercizio fisico, specialmente in pazienti con meno di 50 anni;
- Spessori massivi di ipertrofia di parete cardiaca riscontrati all'imaging, in particolare se maggiori di 30 mm e in pazienti adolescenti o giovani adulti.

C'è anche da sottolineare però come a volte in alcuni pazienti la morte improvvisa cardiaca sia la prima manifestazione in assoluto di CMI, senza segni o sintomi anticipatori e spesso avviene anche senza sforzi intensi.^{3, 7, 107-109} Per questo motivo risulta sempre più importante la diagnosi tempestiva della patologia e l'applicazione di quelli che sono gli score predittivi del rischio di morte improvvisa, che, come verrà descritto nei paragrafi successivi, sono essenziali per una prognosi corretta e per l'utilizzo dei trattamenti più congeniali, quali ad esempio l'uso del defibrillatore. L'impianto del defibrillatore (*Implantable cardioverter-defibrillator*, ICD), infatti, è ad oggi la terapia di scelta per i pazienti ad alto rischio ed ha soppiantato, quando possibile, la terapia farmacologica antiaritmica: l'amiodarone è il farmaco antiaritmico che si è dimostrato più efficace nella profilassi della morte improvvisa, tuttavia, visti i numerosi effetti collaterali e la non completa copertura antiaritmica, si preferisce di gran lunga l'ICD.^{104, 110, 111}

Per quel che riguarda la fibrillazione atriale, si tratta della più comune aritmia presente nei soggetti affetti da CMI: che sia in forma parossistica o cronica, colpisce fino al 25% dei pazienti e la sua incidenza aumenta con l'aumento dell'età e della dilatazione atriale, ma non ha correlazione invece con il substrato genetico o con la presenza/assenza di LVOTO.¹¹²⁻¹¹⁵ Nonostante sia una complicanza che spesso porta il paziente ad una situazione di intolleranza clinica, richiedendo soluzioni come la cardioversione, la FA sembra non essere associata ad un aumento di rischio di morte improvvisa.¹¹⁵ In ogni caso resta la correlazione di tale aritmia con gli eventi cardioembolici con una prevalenza del 6% ed un'incidenza annua dell'1%: il verificarsi di questa complicazione può portare il paziente ad una disabilità permanente oppure, nel peggiore dei casi, anche alla

morte. Infine, se la FA insorge prima dei 50 anni ed è associata ad una forma ostruttiva di CMI, può aiutare la progressione della malattia in scompenso cardiaco.^{115, 116} Dal punto di vista terapeutico, l'amiodarone si è rivelato efficace nel diminuire la ricorrenza di fibrillazione atriale, mentre con una FA permanente, la strategia è di controllo della frequenza cardiaca con farmaci come i beta-bloccanti o il verapamil. In alcuni casi può rendersi necessaria anche l'ablazione del nodo atrio-ventricolare con l'introduzione del Pacemaker. Bisogna ricordare poi che una FA porta con sé un considerevole rischio cardioembolico per cui il paziente necessita di una terapia anticoagulante, naturalmente pesando eventuali rischi correlati ad una sua introduzione e valutando dunque caso per caso la tollerabilità da parte del soggetto: il CHADS-VASC non è approvato come score nei pazienti con CMI, per cui non c'è un'indicazione precisa sul numero di episodi di FA necessari per poter iniziare l'anticoagulazione. Viene comunque considerata anche dopo un solo episodio a causa del grande rischio di recidiva e di stroke in questa categoria di persone. L'anticoagulazione è raccomandata con il Warfarin, ma si può valutare anche l'utilizzo dei Nuovi Anticoagulanti Orali (NAO), anche se per quest'ultimi mancano studi condotti specificatamente sulla categoria CMI.^{2, 7, 115, 116}

L'ultimo grande sottogruppo per quel che riguarda la possibile prognosi della cardiomiopatia ipertrofica riguarda l'insufficienza cardiaca: sintomi come dispnea da sforzo, ortopnea, dispnea parossistica notturna e astenia generalizzata sono tipici di questa situazione e possono essere accompagnati da dolore toracico, indotto dalla possibile situazione d'ischemia del miocardio.^{7, 8} Tutti questi sintomi di scompenso cardiaco nella CMI sono tipicamente associati ad una frazione d'eiezione preservata e possono insorgere teoricamente ad ogni età, ma con una netta preferenza per gli adulti di mezz'età; pare, inoltre, che la presentazione nelle donne sia più tardiva ma più severa, anche se la categoria femminile non è molto rappresentata nelle coorti degli studi clinici di riferimento.^{15, 22} Un progressivo peggioramento sintomatologico con classi NYHA (*New York Heart Association*) III o IV si verifica in circa il 10-20% dei pazienti affetti da CMI, i quali possono approdare ad una fase severa di malattia a causa di un graduale aggravamento delle condizioni cliniche oppure per l'insorgenza di eventi precipitanti come una FA o un'endocardite batterica.²²

L'insufficienza cardiaca nella CMI può essere generata da diversi meccanismi fisiopatologici, qui riassunti in tre grandi categorie¹¹⁸:

1. La causa maggiore è rappresentata dall'ostruzione del tratto d'efflusso che porta alla creazione del gradiente dinamico, il quale a sua volta porta ad uno sfiancamento cardiaco per l'aumento delle pressioni di riempimento;
2. Nei pazienti con fenotipo non ostruttivo, invece, l'insufficienza è dovuta ad un progressivo deterioramento della funzione diastolica. In circa la metà di questi casi la situazione evolve ad un pattern di tipo restrittivo con una comparsa precoce dei sintomi e una progressione piuttosto rapida;
3. Infine può esserci una vera e propria compromissione della funzione sistolica con quadri di ipocinesia e dilatazione della camera ventricolare con conseguente assottigliamento di parete; questa evoluzione è rara, ma è nota come *end-stage*.

Come si vede anche dalla Figura 10A, il 90% dei pazienti con CMI che arrivano ad avere una disabilità cronica da scompenso cardiaco refrattario hanno come prima causa l'ostruzione del tratto d'efflusso che, come già analizzato, porta ad aumento delle pressioni ventricolari e un'insufficienza mitralica secondaria.^{2, 8, 30,}

65

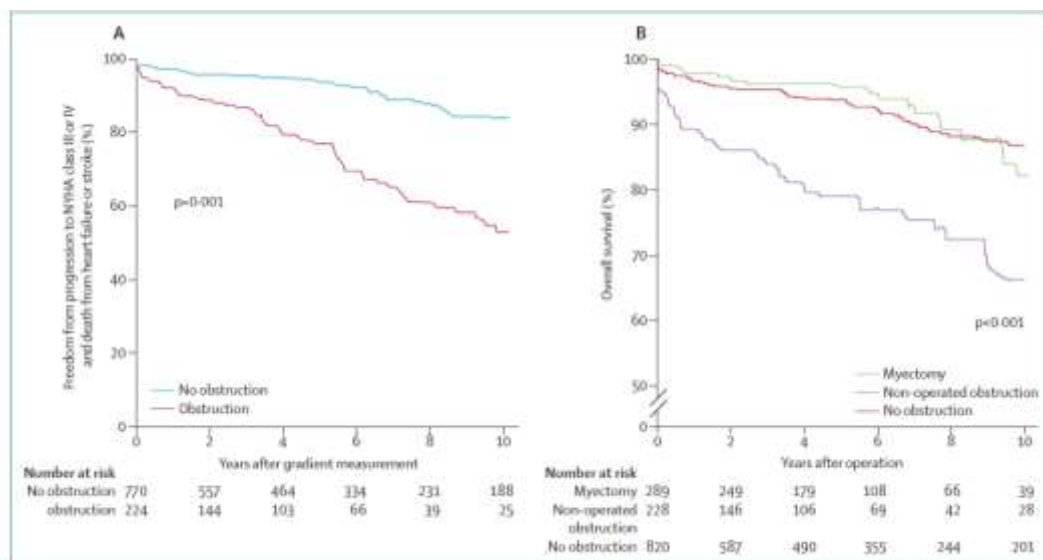


Figura 10 - L'importanza del LVTO nella CMI.²²

(A) Curva di Kaplan-Meier che mostra la più alta probabilità di un paziente con LVTO di progredire verso l'insufficienza cardiaca e di avere dunque una minor spettanza di vita.

(B) L'abolizione del gradiente grazie all'operazione cardiocirurgica di miomectomia porta ad avere una sopravvivenza simile ai pazienti con forme non ostruttive.

Il tasso di progressione a scompenso cardiaco per i pazienti con gradiente subaortico è di circa il 5% annuo, ma si tenga presente che ci sono anche soggetti che paradossalmente hanno alti gradienti ma hanno sintomi lievi o addirittura assenti per lunghi periodi di tempo, a volte anche fino ad un'età avanzata.^{3, 65, 119,}

¹²⁰ Inoltre, il peggioramento clinico del paziente può essere incentivato da altre comorbidità legate allo stile di vita, come per esempio l'obesità che va ad aggravare il gradiente e l'insufficienza cardiaca.¹²¹

Per quel che riguarda la terapia, nei pazienti con LVOTO la prima strategia è farmacologica: con sintomi precoci, legati a situazioni di sforzo, la scelta ricade su beta-bloccanti o Verapamil. Quest'ultimo farmaco però è sconsigliato se c'è persistenza dell'ostruzione, e quindi della sintomatologia, anche a riposo; l'unico principio che sembra ridurre i gradienti a riposo è la Disopiramide che quindi è la scelta migliore in fase avanzata, sempre in associazione con un beta-bloccante che va ad aiutare la sintomatologia sotto sforzo.^{3, 7, 122-124} Restando sempre nel trattamento delle forme ostruttive, se queste diventano resistenti alla terapia farmacologica con gradienti a riposo o provocati che superano i 50 mmHg e la sintomatologia si fa invalidante per il paziente, si può passare ad un trattamento di tipo chirurgico: la miomectomia (o miotomia) settale oppure l'alcolizzazione settale percutanea. Nel primo caso l'intervento consiste nell'asportazione di una piccola parte del setto prossimale, in modo che si risolva almeno in parte l'ostruzione, diminuiscano i gradienti e quindi anche la sintomatologia del paziente. Questo intervento cardiocirurgico può essere associato o meno alla sostituzione della valvola mitrale, in base al suo grado di coinvolgimento.¹²⁵⁻¹²⁷

Studi a lungo termine in oltre 40 anni hanno dimostrato che la miomectomia rende reversibili i sintomi d'insufficienza cardiaca perché abolisce permanentemente l'ostruzione all'efflusso, le pressioni ventricolari ritornano alla normalità e viene ridotto anche il rigurgito mitralico. Inoltre, la mortalità intraoperatoria si attesta a meno dell'1% nei centri specializzati e l'intervento permette ai pazienti di avere una buona qualità di vita, oltre che una sopravvivenza simile a quella della popolazione generale (Figura 10B).^{3, 22, 128, 129} L'alternativa è l'alcolizzazione percutanea che consiste nell'iniezione di alcol puro attraverso un ramo coronarico che va a creare un infarto localizzato nel setto basale: si diminuisce così lo spessore e la contrattilità di quella parte di miocardio, andando a liberare il tratto d'efflusso e riducendo il SAM del LAM. C'è ancora molta controversia

sull'efficacia sovrapponibile o meno dei due tipi d'intervento: per alcuni l'opzione chirurgica sembra superiore in efficacia a quella percutanea, per altri le due tecniche sono entrambe valide.¹³⁰⁻¹³³ Certamente però l'alcolizzazione crea un'area infartuale, spesso transmurale, e quindi un'area di cicatrice miocardica che può portare ad instabilità elettrica responsabile di tachicardie ventricolari da rientro;¹³⁵ inoltre può avere complicanze come l'insorgenza di blocchi atrio-ventricolari che costringono il paziente all'impianto del pace-maker, oppure dissezione coronarica o addirittura un infarto esteso anteriore.^{130, 131}

Per quel che riguarda, invece, le forme non ostruttive, la prima scelta resta il beta-bloccante o, in alternativa, il verapamil, eventualmente associati al diuretico se presente congestione severa.^{2, 3} Come visto in precedenza, il tipo di insufficienza cardiaca che insorge nella maggior parte dei casi nel fenotipo non ostruttivo è una disfunzione diastolica con FE preservata; esiste però una forma rara, ma molto grave di compromissione cardiaca avanzata nella CMI ed è la fase *end-stage*. Quest'ultima è legata ad una disfunzione di tipo sistolico, dove la FE scende sotto al 50% e si ha un rimodellamento cardiaco che porta al passaggio da un ventricolo ipertrofico ad un ventricolo dilatato per assottigliamento parietale: ciò avviene come risultato di un processo di sostituzione fibrosa irreversibile che coinvolge il miocardio a tutto spessore.¹¹⁸ Il decorso clinico è variabile e non prevedibile; l'unico fattore predittivo noto è una storia familiare positiva per *end-stage*.⁸³ In questo tipo di pazienti, quindi, in cui è associata la disfunzione sistolica, è utile anche l'utilizzo di diuretici e ACE-inibitori per smaltire la congestione, sempre in associazione ai beta-bloccanti che hanno ruolo protettivo anche verso il rimodellamento.^{22, 72, 122} Purtroppo questi soggetti sono destinati ad un progressivo peggioramento fino al decesso e l'unica soluzione terapeutica definitiva sembra essere il trapianto cardiaco, con una sopravvivenza post trapianto del 75% a 5 anni.^{135, 136}

2. LA STRATIFICAZIONE DEL RISCHIO NELLA CARDIOMIOPATIA IPERTROFICA

La stima del rischio di morte improvvisa nella cardiomiopatia ipertrofica è una parte integrale della gestione clinica del paziente.² Fin dalle prime descrizioni della malattia, la morte improvvisa cardiaca (in termini anglosassoni *Sudden Cardiac Death*, SCD) è stata riconosciuta come la conseguenza più devastante di questa malattia e allo stesso tempo imprevedibile, ragion per cui è cruciale informare il paziente di questa possibile prognosi.⁸ Come detto anche in precedenza, però, c'è una particolare sottopopolazione di persone affette da CMI che ha un rischio più elevato di andare incontro ad arresto cardiaco, per cui vari studi nel corso dei decenni hanno cercato di identificare i marcatori di rischio clinici che fossero in grado di stratificare i pazienti in varie fasce, in modo poi da individuare quelli ad alto rischio di morte improvvisa e indirizzarli all'impianto del defibrillatore.³ Purtroppo non ci sono *trials* randomizzati o modelli statistici prospettici validati che possono essere usati come guida per decidere quando impiantare l'ICD nel paziente con CMI: le raccomandazioni attuali sono basate su studi osservazionali o retrospettivi di coorte che hanno determinato delle relazioni tra caratteristiche cliniche dei pazienti e la loro prognosi.² Per questa ragione e per il fatto che la malattia in questione è estremamente eterogenea nell'espressione e nella presentazione, oltre che avere relativamente una bassa prevalenza nella pratica cardiologica routinaria, la questione della stratificazione del rischio non è ancora totalmente chiara e risolta.¹³⁷ Naturalmente il problema fa riferimento solo ad una predizione del rischio in funzione di una prevenzione primaria, poiché nella prevenzione secondaria non ci sono dubbi: l'uso dell'ICD è indicato in ogni paziente con CMI che abbia avuto un precedente arresto cardiaco o una tachicardia ventricolare sostenuta.^{3, 22, 107}

Come verrà analizzato nel dettaglio nei prossimi paragrafi, nella pratica clinica di selezione dei pazienti in cui impiantare il defibrillatore ci sono delle differenze tra la zona europea e la zona americana: nel primo caso le linee guida ESC (*European Society of Cardiology*) tendono ad essere più conservative e a richiedere la presenza nel paziente di più di un fattore di rischio per poter procedere con l'impianto, mentre per l'ACC/AHA (*American College of*

Cardiology and American Heart Association) basta anche un solo fattore di rischio severo per vagliare l'opzione ICD.^{107, 138-140}

2.1. ESC *guidelines*

Nelle versioni precedenti all'ultima edizione del 2014, venivano usati pochi parametri (TVNS, spessore VS ≥ 30 mm, storia familiare di SCD, sincope inspiegata, risposta pressoria anomala all'esercizio fisico) per stimare il rischio di SCD e guidare il clinico nella decisione di intraprendere o meno la terapia con ICD: questo approccio ha molti limiti, in particolare dà una stima relativa e non assoluta del rischio e, inoltre, non tiene conto del peso differente che hanno i vari fattori nell'influenzare la prognosi.¹⁴¹ Oltretutto, per parametri come lo spessore di parete del ventricolo sinistro, si ha un aumento del rischio all'aumentare della misura, cosa che non veniva rappresentata nei vecchi score.¹⁰³

Nell'ultima versione delle linee guida ESC, secondo un recente studio multicentrico, retrospettivo e longitudinale chiamato *HCM Risk-SCD*, è stato introdotto un nuovo modello di predizione del rischio di morte improvvisa: si tratta di un algoritmo che considera variabili che siano state associate ad un aumento del rischio di arresto cardiaco in almeno un'analisi multivariata pubblicata.¹⁴² Partendo da questi parametri il modello fornisce un rischio stimato a 5 anni di morte cardiaca che è individuale e personale per il paziente considerato perché le variabili valutate non sono solo dicotomiche (presenza/assenza), ma anche quantitative. Nello specifico, i parametri considerati nel *HCM Risk-SCD Calculator ESC²* sono (Figura 11):

1. L'età al momento della valutazione. Come accennato anche nei paragrafi precedenti, è stato riportato da diversi studi che l'incidenza di SCD è molto più elevata nei pazienti giovani rispetto a quelli di età avanzata. In particolare il rischio cumulativo a 5 anni di morte improvvisa arriva anche al 8-10% durante il periodo adolescenziale.^{143, 144} Al contrario, sesso o etnia sembrano essere ininfluenti.^{145, 146} Pare inoltre che alcuni fattori di rischio siano più impattanti nei soggetti giovani, come per esempio la presenza di sincopi inspiegate o di TVNS.^{75, 147}
2. La rilevazione di una tachicardia ventricolare non sostenuta, definita come almeno tre battiti ventricolari consecutivi con una frequenza uguale o

superiore a 120 battiti per minuto e di durata inferiore a 30 secondi. La TVNS è un predittore di rischio SCD indipendente e viene rilevata in circa il 20-30% dei pazienti con CMI sottoposti a monitoraggio con ECG-Holter.^{68, 75, 142, 148} Il parametro in questione viene valutato esclusivamente in termini di presenza/assenza, poiché non ci sono evidenze che la frequenza o la durata della tachicardia influenzino il rischio di SCD.^{75,149}

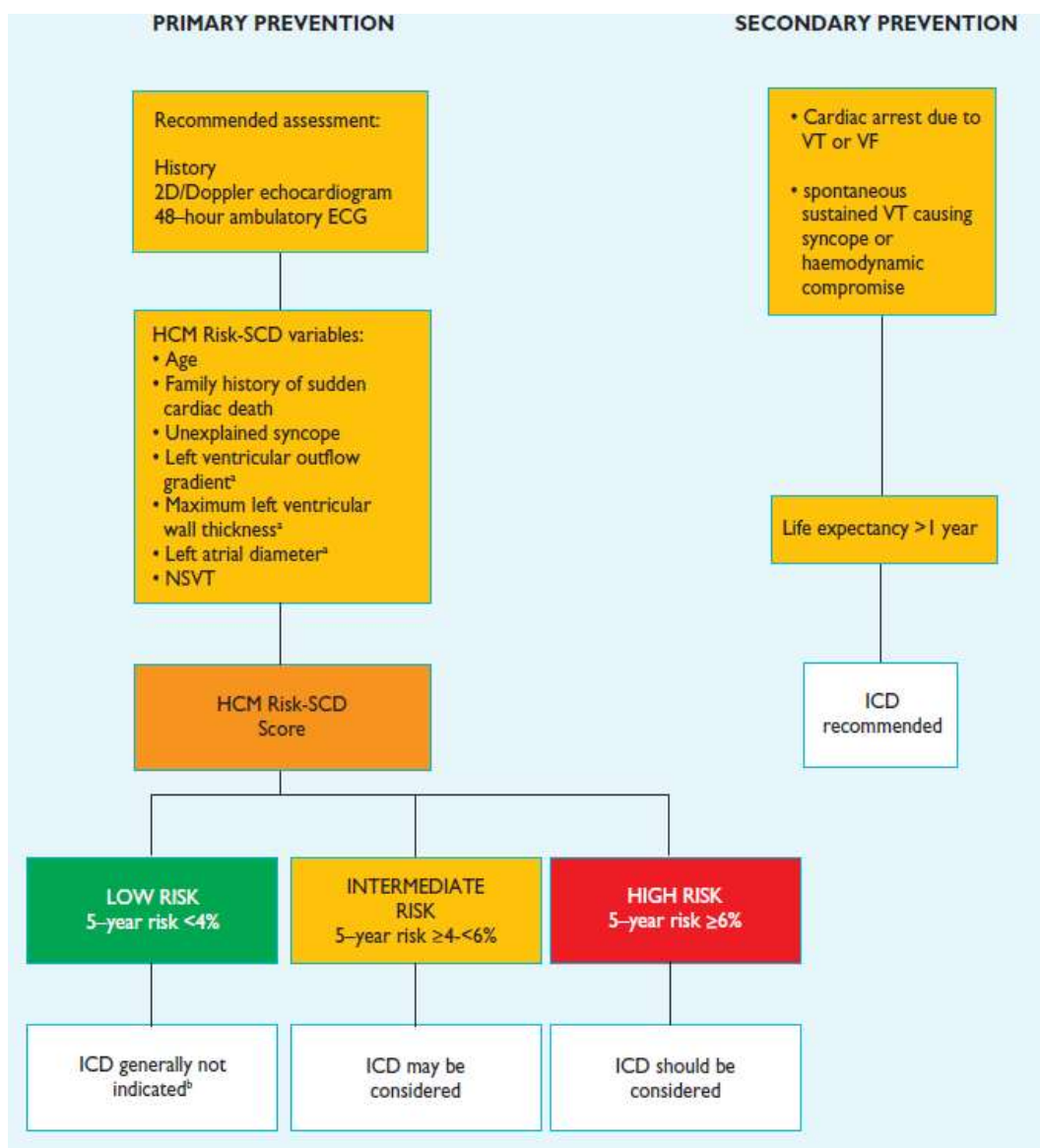


Figura 11 - Schema riassuntivo dell'*HCM Risk Score* secondo ESC.²

- Lo spessore massimo della parete del ventricolo sinistro da misurazione ecocardiografica transtoracica. La severità dell'estensione dell'ipertrofia correla con l'aumento del rischio di SCD; molti studi infatti mostrano che il rischio maggiore si ha in pazienti con uno spessore maggiore o uguale a

30 mm, anche se ci sono pochi dati riguardo a pazienti con ipertrofie massive (sopra i 35 mm).^{34, 75, 97, 103, 147, 150, 151}

4. La familiarità per morte improvvisa in giovane età, in particolare viene considerata significativa quando il paziente riferisce una o più morti improvvise cardiache in parenti di primo grado con età inferiore ai 40 anni, oppure una SCD in un parente di primo grado di qualsiasi età che avesse diagnosi confermata di CMI (ante o post-mortem).^{34, 97, 142}
5. La presenza di almeno una sincope inspiegata nell'anamnesi del paziente. Questo sintomo è molto comune negli affetti da CMI, ma è molto difficile riconoscere quando è causato dalla malattia cardiaca o da qualsiasi altra causa; la sincope che aumenta effettivamente il rischio di SCD è quella non neuro-vegetativa per cui non si è individuata nessun'altra spiegazione se non la CMI.^{689, 142, 147, 148} Naturalmente più l'episodio è recente, in particolare se risale ai 6 mesi precedenti, e più è predittivo.¹⁴⁹
6. Le dimensioni dell'atrio sinistro, nello specifico il diametro determinato in M-mode o in 2D all'ecografia in proiezione parasternale asse lungo. L'associazione tra l'aumento del diametro dell'AS e la SCD è stata comprovata da un paio di studi, mentre non ci sono dati che associno al rischio di morte improvvisa il volume o l'area atriale.^{142, 147} Si ricorda che la misurazione del diametro atriale è importante non solo per predire il rischio di morte, ma anche per l'impatto che ha nel generare un'eventuale fibrillazione atriale: più l'atrio è dilatato e più aumenta il rischio di innesco di aritmie.
7. Il massimo gradiente misurabile all'ostruzione del tratto d'efflusso del ventricolo sinistro, che può essere determinato sia a riposo o sotto provocazione (manovra di Valsalva). Viene misurato all'ecocardiografia usando il Doppler pulsato e continuo in proiezione apicale tre e cinque camere e viene determinato utilizzando l'equazione modificata di Bernoulli, dove il gradiente equivale a 4 volte la velocità di picco all'efflusso aortico al quadrato. Questo parametro è un esempio perfetto dell'importanza di considerare una variabile in modo quantitativo e non solo qualitativo: più il gradiente è elevato e più aumenta il rischio. La relazione tra gradiente e SCD è provata da vari studi, ma restano irrisolte alcune domande, come il peso prognostico di un gradiente provocabile

rispetto a quello a riposo e l'impatto che può avere il trattamento medico o chirurgico dell'ostruzione all'efflusso sul rischio di morte improvvisa cardiaca.^{65, 68, 106, 142, 146, 148}

Dalla considerazione di tutte queste variabili e dall'applicazione dell'algoritmo *HCM Risk-SCD*, si ottiene la percentuale di probabilità di morte improvvisa cardiaca a 5 anni. Questo valore è indicativo per indirizzare il clinico alla decisione migliore per il paziente in termini di prevenzione primaria: la scelta di impianto di ICD rimane una sfida perché solo un sottogruppo di pazienti con il defibrillatore riceve effettivamente una scarica appropriata salvavita e, allo stesso tempo, un numero considerevole di soggetti con ICD impiantato prova l'esperienza di uno shock inappropriato o di complicanze derivate dall'impianto del corpo estraneo.^{152, 153} Alle luce di questo, l'utilizzo nella pratica clinica del calcolatore risulta fondamentale per agevolare il clinico nella decisione; in particolare (Figura 11)²:

- Se il rischio di SCD a 5 anni risulta inferiore al 4%, il paziente si trova nella fascia a basso rischio e l'utilizzo del ICD non è generalmente indicato. Restano comunque valide le raccomandazioni per la prevenzione degli eventi aritmici, come evitare gli sforzi intensi: nonostante le aritmie ventricolari sostenute indotte dall'esercizio fisico siano rare, i pazienti con CMI sono invitati a non partecipare ad eventi sportivi agonistici e a non praticare attività fisica intensa, specialmente se hanno fattori di rischio importanti per SCD.¹⁵⁴
- Se risulta invece una percentuale compresa tra il 4-6%, il paziente si ritrova in quella che viene chiamata zona grigia in cui c'è un rischio intermedio di SCD e il defibrillatore può venire considerato, ma non è chiaramente indicato. In questo caso è fondamentale l'opinione del clinico che deve vagliare il caso considerando tutto il contorno: ci sono caratteristiche che possono essere più o meno dirimenti, come la presenza di aneurisma apicale o di gradiente subaortico a riposo, la concomitanza di aterosclerosi coronarica o un risultato positivo alla risonanza cardiaca per la fibrosi.^{61, 65, 148, 155} In particolare, in riferimento a quest'ultimo punto, la presenza di *Late Gadolinium Enhancement* (LGE) alla RM cardiaca con mezzo di contrasto è indicativa di substrato aritmico per tachiaritmie ventricolari e, più recentemente, è stato dimostrato che una

distribuzione estesa di LGE che supera il 20% del miocardio del ventricolo sinistro è identificativa di pazienti con un rischio di SCD aumentato, anche in assenza dei marker predittivi tradizionali, per cui l'ICD deve essere considerato.^{156, 157}

- Infine, se il rischio di morte improvvisa a 5 anni è maggiore o uguale al 6% il soggetto è in una zona ad alto rischio per cui l'impianto del defibrillatore deve essere considerato. In ogni caso, la decisione deve tener conto non solo il mero risultato dello score, ma anche lo stato generale del paziente, la sua aspettativa di vita, il suo stato socio-economico e psicologico. Le raccomandazioni sono create per essere flessibili agli scenari che si presentano al clinico e che non sono contemplate dal modello *HCM Risk-SCD*.²

L'efficacia nell'uso del ICD è comprovata largamente da vari studi, sia internazionali, sia provenienti da differenti regioni (Europa, Australia, USA). Nello specifico, in uno studio multicentrico composto da più di 550 pazienti, si è visto che il defibrillatore è intervenuto appropriatamente terminando una tachicardia o un fibrillazione ventricolare nel 4%/anno in prevenzione primaria (ovvero un 25% cumulativo a 5 anni), in gran parte in pazienti asintomatici, e nel 11%/anno in prevenzione secondaria.^{153, 158, 159} Un'eccezione all'efficacia dell'ICD sembra esserci nei pazienti con mutazioni LAMP2, che sono tipicamente refrattari allo shock.⁸

Sicuramente però non bisogna sottovalutare quelle che sono le complicazioni del defibrillatore (5%/anno), come shock inappropriati, difetti di conduzione e conseguenze psico-sociali, soprattutto nei pazienti CMI in cui l'impianto avviene in giovane età.^{138, 139, 158} Per questo è importante il bilancio tra rischi e benefici di questa terapia preventiva ed è fondamentale anche la scelta del tipo di *device* da utilizzare: ICD monocamerale sono più appropriati per i pazienti giovani ad alto rischio, mentre quelli bicamerale sono riservati maggiormente per chi ha una FA parossistica e/o l'ostruzione all'efflusso del ventricolo sinistro;¹⁶⁰ i defibrillatori sottocutanei invece non sono stati sufficientemente testati negli affetti da CMI, quindi ci vuole cautela nella loro prescrizione.¹⁶¹

2.2.ACC/AHA guidelines

A confronto con le linee guida europee viste in precedenza, il *risk score* adottato dall'ACC e l'AHA ha tre differenze principali:^{2,3}

- In primis le *guidelines* americane sono più attuali rispetto a quelle europee, sono state infatti rivisitate nel recente 2020;
- In secondo luogo considerano molte più variabili rispetto alla ESC, soprattutto i parametri di origine strumentale (ecocardiografia o RM cardiaca);
- Infine, l'approccio decisionale clinico per la prevenzione primaria non si basa sulla percentuale di rischio di SCD stimata a 5 anni, ma anche solo sulla presenza/assenza di uno dei fattori di rischio maggiori, che verranno analizzati in seguito (Figura 12). Il metodo americano quindi risulta più permissivo verso l'impianto del defibrillatore.

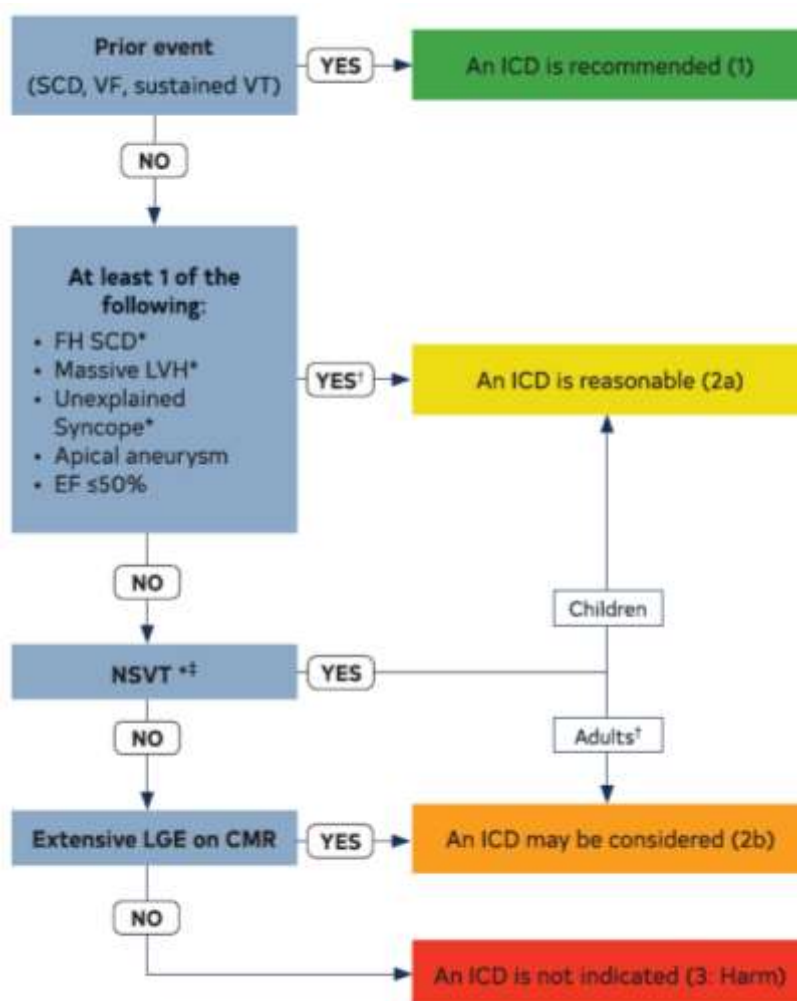


Figura 12 - Diagramma decisionale di impianto ICD in paziente con CMI secondo ACC/AHA³

Per quel che riguarda la prevenzione secondaria, le indicazioni all'ICD sono le stesse europee: la presenza di un pregresso evento quale arresto cardiaco o TV o FV impone subito l'impianto del defibrillatore. Per quel che concerne, invece, la prevenzione primaria, i correnti marcatori di rischio SCD utilizzati dalle *ACC/AHA guidelines* sono di carattere non invasivo e sono basati essenzialmente sulla storia personale e familiare del paziente e sugli esami strumentali quali ecocardiografia, elettrocardiogramma e RM. Questi fattori di rischio sono³:

1. Storia familiare positiva per SCD attribuibile alla CMI in uno o più parenti di primo grado o in parenti stretti con età inferiore o uguale a 50 anni. Con familiari stretti generalmente si intendono i parenti di secondo grado, ma se ci sono decessi multipli in parenti di terzo grado non vanno trascurati. Inoltre, va considerata anche la familiarità per altri eventi, quali arresti cardiaci o aritmie ventricolari sostenute.¹⁶²⁻¹⁶⁵
2. Spessore parietale massivo del ventricolo sinistro, ovvero ipertrofia di qualsiasi segmento di miocardio che sia pari o superiore ai 30 mm misurati in ecografia o RM. Questo marcatore si può considerare positivo anche con spessori di 28-29 mm se il clinico lo ritiene opportuno in quel determinato caso. È molto importante, inoltre, completare la valutazione dell'ipertrofia con la RM cardiaca e non fermarsi solo all'ecocardiografia che può sottostimare lo spessore e nascondere importanti informazioni che invece mostra la RM.¹⁶⁶⁻¹⁶⁸
3. Storia personale di sincope inspiegata: uno o più episodi di perdita acuta transiente di coscienza che non sia imputabile a causa neuro-vegetativa o all'LVOTO. L'episodio è ancora più significativo se è insorto nei precedenti 6 mesi alla valutazione, mentre sincopi precedenti ai 5 anni dalla visita sembrano non essere rilevanti.^{142, 147, 162, 163}
4. Disfunzione sistolica con FE minore del 50% all'eccocardiografia o alla RM. Come visto nei paragrafi precedenti, la disfunzione sistolica è un fattore prognostico molto negativo che apre la strada all'insufficienza cardiaca e a quello che viene definito *end-stage*.
5. Presenza di aneurisma apicale nel ventricolo sinistro, definito come un segmento nella parte distale del VS che è assottigliato e risulta discinetico o totalmente acinetico. Si tratta di un parametro indipendente dalle

dimensioni dell'aneurisma.⁶³ Oltre ad avere un rischio aumentato di eventi aritmici, la presenza di un apice dilatato e ipocinetico predispone alla formazioni di trombi e di possibili eventi cardioembolici, quindi a maggior ragione l'identificazione di questi pazienti è essenziale per un *management* ottimale.⁶³

6. Presenza di LGE esteso alla RM cardiaca: un enhancement diffuso nel miocardio rappresenta una fibrosi estesa che se supera il 15% della massa del ventricolo sinistro predispone il paziente ad un alto rischio di morte improvvisa, indipendentemente dalla sua localizzazione. In ogni caso ci sono diversi metodi per quantificare il LGE che quindi possono portare a risultati differenti, ma per il momento non è stato ancora definito il metodo ottimale. Certamente però è definita l'associazione tra LGE e TVNS, in quanto la fibrosi miocardica è il nido strutturale perfetto per l'innescò di aritmie ventricolari.^{99, 169, 170}
7. Tachicardia ventricolare non sostenuta al monitoraggio di 24 o 48 ore. Ha molto più peso questo fattore quando i runs sono frequenti (maggiori o uguali a 3), lunghi (più di 10 battiti) e veloci (sopra i 200 bpm). Questo reperto se isolato o particolarmente corto non ha un impatto certo sul rischio di SCD.¹⁷¹

Alla luce di ciò, si sviluppa la decisione clinica illustrata nella Figura 12: se il paziente presente anche solo un fattore di rischio tra quelli ivi elencati l'ICD deve venire considerato. Nello specifico se si tratta della presenza come unico fattore di rischio di precedenti TVNS oppure del LGE esteso alla RM, l'indicazione al defibrillatore è di classe 2b, quindi può essere considerato; mentre se si tratta di un qualsiasi altro dei fattori elencati l'indicazione è di classe 2a con l'ICD ragionevolmente opportuno.³

Accanto a questo schema decisionale, è possibile utilizzare uno score predittivo che stima il rischio di SCD a 5 anni e che può aiutare il clinico della decisione terapeutica. Per ottenere questo valore però sono necessarie altre informazioni, come visto anche nelle linee guida europee, ovvero: l'età al momento della valutazione, la misura del diametro dell'atrio sinistro all'ecocardiografia e il valore del massimo gradiente subaortico ottenuto dalla rilevazione con il Doppler continuo.^{142, 163}

Questo tipo di strategia di stratificazione del rischio è ad alta sensibilità nell'individuare i pazienti ad alto rischio che possono avere beneficio nell'impianto dell'ICD;^{162, 172, 173} nello specifico, vista la bassa incidenza di morti improvvise nei pazienti CMI con età avanzata (> 60 anni), questa stratificazione è maggiormente applicabile ai giovani adulti e ai soggetti di mezz'età.^{119, 139, 158, 162, 173} Inoltre, l'attuazione di questo tipo di prevenzione e l'aumento degli impianti di ICD nella pratica clinica ha portato ad una netta riduzione del tasso di mortalità nella CMI (Figura 13).^{119, 173}

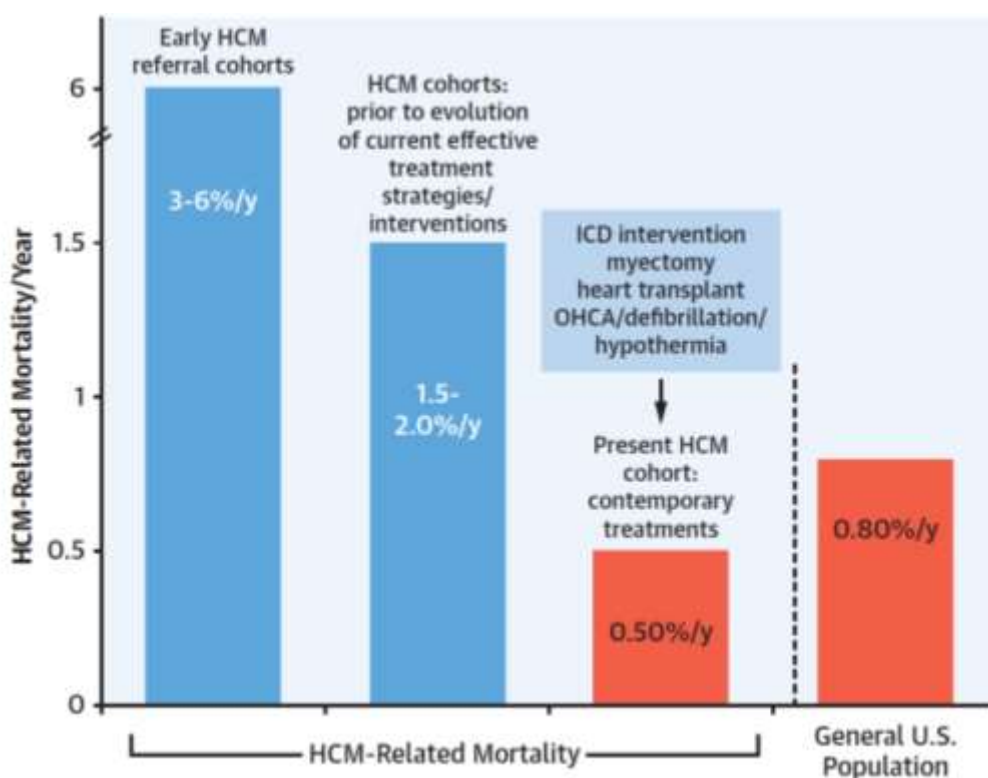


Figura 13 - Il decremento della mortalità per CMI in 60 anni: dai primi studi del 1960/70, a quelli prima dell'introduzione dell'ICD (2000), al presente (2022).¹⁶²

In particolare, si riporta uno studio particolarmente ampio (una coorte più di 2000 pazienti) in cui sono stati utilizzati i marcatori di rischio forniti dalle linee guida AHA/ACC del 2020 per determinare i pazienti a cui proporre l'impianto dell'ICD:¹⁶² con una sensibilità del 95% questa strategia ha individuato i pazienti ad alto rischio che conseguentemente hanno beneficiato della terapia profilattica con il *device*. Le aritmie maligne letali si sono verificate nel gruppo selezionato con un tasso 50 volte superiore rispetto al gruppo di pazienti senza ICD; all'interno di questo secondo insieme di pazienti comunque, quindi, c'è stato un

sottogruppo di morti vista la mancanza del *device*, ma c'è da sottolineare che al 40% di questi però era stato consigliato l'impianto, rifiutato poi dagli stessi.

La decisione su quale tipo di ICD impiantare è molto importante, ma al contempo non molto chiara; sicuramente ci sono tutta una serie di rischi e benefici da considerare per ogni tipo di *device*, che sia sottocutaneo, monocamerale o bicamerale.¹⁷⁴ Inoltre, i pazienti con CMI che ricevono un ICD sono generalmente più giovani rispetto ai soggetti con cardiopatia ischemica o con altri tipi di cardiomiopatie che impiantano il defibrillatore, perciò le complicanze a lungo termine in seguito a questa strategia preventiva sono purtroppo più alte nei pazienti con cardiomiopatia ipertrofica.^{152, 175} Gli ICD monocamerale sembrano avere meno complicazioni sia nel breve che nel lungo termine rispetto ai bicamerale transvenosi; alla luce di ciò in generale si preferiscono i sistemi monocamerale.¹⁷⁶ Tuttavia ci sono delle categorie di pazienti con CMI che sembrano giovare maggiormente del defibrillatore bicamerale, come: chi ha un cuore che necessita anche di *pacings* atriale; oppure nei pazienti con gradienti subaortici che superano i 30 mmHg, nei quali un *pacings* apicale del ventricolo destro sembra ridurre il gradiente; oppure ci sono evidenze di maggiori benefici dell'ICD bicamerale nei pazienti sopra i 65 anni. Naturalmente questi vantaggi vanno soppesati con i rischi maggiori di complicanze tipici di questo tipo di *device*.^{177, 178}

Per concludere la trattazione, si propone un breve confronto tra quelle che sono le linee guida europee e quelle americane¹¹⁷:

- In termini di sensibilità, il metodo predittivo ESC raggiunge solo il 33% a confronto invece con il 95% della strategia ACC/AHA e questo significa, nel primo caso, lasciare scoperti molti pazienti senza ICD.^{162, 179, 180}
- Il *risk score* ESC, inoltre, non è stato testato in una popolazione CMI indipendente ed esterna in termini di esito della terapia preventiva nel singolo paziente e di efficacia dell'ICD.^{180, 181}
- Infine, la specificità del metodo ESC è più elevata e pare andare a ridurre il numero di impianti in pazienti a basso rischio e quindi a mitigare l'uso inappropriato del defibrillatore.^{2, 163}

Le limitazioni del *risk score* europeo sono date dalla difficoltà di applicare un metodo matematico rigido per individuare i pazienti ad alto rischio all'interno di uno spettro di malattia estremamente eterogeneo: si ha inevitabilmente così un

giudizio rigido e inflessibile alle nuove informazioni emergenti in campo clinico.¹⁸⁰ Inoltre, un ruolo importante è giocato dall'assenza nello score ESC di dati di pertinenza della RM cardiaca, responsabile quindi della bassa sensibilità nella predizione del rischio: il marker basato sulla RM sembra infatti essere responsabile di circa il 20% delle terapie con ICD considerate appropriate dalle guide ACC/AHA.¹⁸²

3. RISONANZA MAGNETICA CARDIACA

La risonanza magnetica cardiovascolare è una metodica di imaging avanzato che va a procurare informazioni accurate di tipo morfologico, funzionale e anche di caratterizzazione tissutale in vivo. La tecnica è in grado di fornire la maggior risoluzione temporale possibile e, insieme all'elevata risoluzione spaziale, alla non invasività e all'assenza di radiazione, ha una diffusione sempre maggiore in tutto lo spettro patologico cardiaco, con scopi sia diagnostici che prognostici.^{38, 183,}

¹⁸⁴ Tuttavia, la risonanza magnetica ha trovato un'applicazione tardiva nell'ambito cardiaco, soprattutto a causa della presenza di artefatti legati al movimento costante del cuore e delle strutture circostanti, tant'è che è diventata uno strumento valido solo all'inizio degli anni '90, quando si sono sviluppati sistemi in grado di processare l'immagine con sequenze sincronizzate su battito e frequenza respiratoria.¹⁸⁵ Una volta risolto questo problema, nel giro di 10 anni la CMRI (*Cardiac Magnetic Resonance Imaging*) è diventata il *gold standard* per la quantificazione dello spessore miocardico, della massa ventricolare e della sua frazione d'eiezione, oltre che della funzione e della cinetica globale e regionale.¹⁸⁵

Il principio su cui si basa tale tecnica è fondato sul diverso comportamento atomico che hanno i nuclei degli atomi d'idrogeno quando sono immersi in un campo magnetico: la risposta sarà differente in base al tessuto in cui si trovano, che sia grasso o acqua o altro.³⁸

La CRMI viene utilizzata per studiare soprattutto tutte quelle che sono le disfunzioni del miocardio, a partire dalla cardiopatia ischemica, dalle miocarditi o dalle cardiopatie congenite, fino ad arrivare ai tumori cardiaci, le cardiopatie d'accumulo o le cardiomiopatie primitive, come nel caso della CMI.¹⁸³ Questa larga diffusione è da considerarsi originata dai multipli vantaggi della tecnica anche per il paziente stesso, quali l'assenza di radiazioni ionizzanti, l'utilizzo di mezzi di contrasto non nefrotossici e la non invasività della metodica. Certo però bisogna riportare anche i suoi svantaggi: i lunghi tempi di acquisizione delle immagini, l'impossibilità di praticare l'esame in presenza di determinate parti metalliche nel paziente e l'ambiente poco confortevole in caso di soggetto claustrofobico.

Infine, questo esame strumentale viene definito, in termini anglosassoni, “*one-stop-shop*”, poiché si tratta di una tecnica “tutto in uno” in cui si può avere un ricavo di informazioni notevole: dalla parte morfologica, a quella funzionale, valutando anche la perfusione miocardica e la caratterizzazione del tessuto cardiaco.¹⁸⁵ La maggior parte della diagnostica è realizzata attraverso due sequenze di base: le *Spin Echo*, definite anche “*black blood*”, usate soprattutto per la valutazione anatomica *multislice* e le *Gradient Echo*, dette “*white blood*”, per la diagnostica funzionale mediante cine-acquisizioni.

3.1. La risonanza magnetica cardiaca nella CMI

Le caratteristiche della CRMI si adattano perfettamente a descrivere i diversi fenotipi di CMI, potendo fornire una diagnosi accurata, una predizione del rischio ed eventualmente anche una corretta programmazione per l'intervento chirurgico di miomectomia settale.^{78, 186}

Innanzitutto, consente uno studio morfologico profondo della patologia, tanto da risultare anche superiore all'ecografia in termini di accuratezza e riproducibilità: grazie all'alto potere di risoluzione spaziale che permette sia di ottenere immagini seriate in ogni anfratto e ad ogni livello del ventricolo sinistro, sia di delineare con precisione il contorno endocardico, e grazie all'elevato contrasto naturale tra il muscolo e il sangue, la CRMI fornisce una misura definita della massa miocardica, dei volumi ventricolari e quindi della frazione d'eiezione con l'utilizzo della regola di Simpson.¹⁸⁷⁻¹⁸⁹ In particolare, ci sono due aspetti fondamentali che rendono questa tecnica superiore:

- La sua ottima performance anche nei pazienti in cui le immagini in ecocardiografia bidimensionale sono poco risolutive, come nelle forme localizzate all'apice o nella parete antero-laterale, che si è visto spesso essere sottostimate o addirittura sfuggire alla diagnosi.^{33, 36, 155, 190} La cavità del ventricolo sinistro, infatti, ha la forma di una semiluna nei fenotipi ostruttivi subaortici, oppure a seme di asso di picche in quelli meso-ventricolari o apicali, dunque non si riesce ad applicare il metodo di misurazione ecocardiografica che presuppone il ventricolo sinistro abbia la forma di un elissoide di rotazione.¹⁹¹ La CRMI supera questo limite

perché permette l'acquisizione di immagini in qualsiasi piano dello spazio.

- In aggiunta, è considerata il *gold standard* per l'identificazione e la quantificazione dell'ipertrofia vista la sua precisione nella valutazione degli spessori, specialmente in quei soggetti con valori borderline (12 – 15 mm). Viene quindi indicata nei casi di genotipo positivo alla CMI, ma fenotipo non ancora identificato.^{2, 32, 78}

Dal punto di vista di uno studio di tipo funzionale, invece, nella CMI è utile l'osservazione della disfunzione diastolica e sistolica con una valutazione della cinetica e della dinamica di flusso e, quindi, della possibile presenza di ostruzione o insufficienza. La CRMI, infatti, analizza con precisione anche l'apparato valvolare, nello specifico caso della CMI si fa riferimento alla valvola mitrale che viene indagata per la possibile insufficienza: con sequenze cinetiche orientate secondo il piano del tratto d'efflusso permette l'osservazione del tipico SAM del LAM e permette di valutare il grado d'ostruzione e di determinare la presenza di eventuali gradienti.¹⁹² Inoltre, mostra i fenotipi tipici della CMI a carico dell'apparato valvolare mitralico, quali anomalie dei muscoli papillari e corde tendinee allungate, ma anche a carico dello stesso miocardio che può presentare un aumento di trabecolatura e la presenza di cripte.¹⁸⁴

Infine, grazie alle sequenze *Gradient Echo* acquisibili nei vari momenti di ciclo cardiaco, le quali vengono poi rappresentate rapidamente in modo ciclico, si può valutare lo spessore e la contrattilità di ogni segmento ventricolare sia qualitativamente che quantitativamente. Quest'ultimo aspetto viene reso possibile dal *tagging*, ovvero la sovrapposizione di una griglia alle immagini di RM acquisite che permette di identificare ciascuna porzione del miocardio e di andare a vedere selettivamente la sua cinetica visto che si può ricavare lo *strain* di ogni segmento.¹⁹³

La risonanza magnetica cardiaca poi consente anche lo studio di perfusione del miocardio, che risulta molto importante proprio nelle zone ipertrofiche soggette a danno ischemico. Per tale scopo si utilizza l'iniezione di mezzo di contrasto (mdc) e l'analisi del cosiddetto *first pass*, ovvero dell'effetto del primo passaggio del contrasto attraverso il sangue nel miocardio: con l'acquisizione di immagini sincronizzate con l'ECG è possibile valutare la perfusione del muscolo ed individuare le eventuali zone con ritardata o non esistente diffusione di mdc (più

scure rispetto ai segmenti adiacenti), le quali sembrano correlare con il grado dell'ipertrofia.^{194, 195}

Infine, si approfondisce l'ultima grande proprietà della CRMI: la caratterizzazione tissutale, con o senza mezzo di contrasto. L'indagine senza mezzo di contrasto con sequenze T2-pesate permette di evidenziare la presenza di acqua nel tessuto miocardico che equivale quindi alla rilevazione di uno stato di edema tissutale. Questa informazione fornita dalla risonanza è stata ampiamente dimostrata ed utilizzata per lo studio della cardiopatia ischemica, ma trova invece meno riscontro per la CMI.^{196, 197} Al contrario, l'uso del mezzo di contrasto in CRMI trova largo impiego nella caratterizzazione della CMI, poiché fornisce, come visto prima, una valutazione della perfusione, ma soprattutto anche una definizione delle zone di miocardio non più vitali (studio di vitalità)¹⁹⁸. Il mdc utilizzato in risonanza è il gadolinio-DTPA: si tratta di una sostanza inerte e paramagnetica che va a distribuirsi nell'interstizio perché non può oltrepassare il sarcolemma; in condizioni patologiche però riesce ad oltrepassare la membrana cellulare, penetra all'interno del plasma e si deposita. L'accumulo di gadolinio dunque si ha in zone di miocardio non vitale, come nel caso di necrosi cellulare acuta o in presenza di zone fibrotiche, che siano di tipo interstiziali o sostitutive.¹⁹⁹ L'accumulo di mdc si va a valutare con determinate sequenze a 10-15 minuti dopo l'iniezione ed è proprio per questo che viene definito *Late Gadolinium Enhancement* (LGE); tale reperto si stima essere presente in circa il 65% dei pazienti con CMI, in particolare con un aspetto tipicamente focale e non transmurale e distribuito sia nelle aree di ipertrofia, ma anche nella giunzione tra il setto interventricolare e le pareti libere del ventricolo destro.²⁰⁰ A volte può presentarsi con pattern diffuso e con interessamento a tutto spessore del muscolo, in questo caso con un valore prognostico molto negativo, come si è visto nel paragrafo precedente dedicato alla stratificazione del rischio di morte improvvisa.²⁰¹ L'LGE infatti si ritrova raramente nei segmenti non ipertrofici, tranne nei casi di malattia in stadio avanzato.²⁰⁰ La presenza di questo reperto alla risonanza è associato a rigidità del miocardio, rimodellamento del ventricolo sinistro e aumento d'incidenza di anormalità nella cinetica regionale.²

La CRMI, infine, ha un ruolo fondamentale anche nel processo di diagnosi differenziale tra la cardiomiopatia ipertrofica da altre malattie fenotipicamente simili: la tecnica di imaging aiuta nella distinzione non tanto per le sole proprietà

magnetiche, ma soprattutto perché le varie patologie presentano *patterns* di distribuzione e severità molto differenti che, in determinati contesti, possono suggerire una diagnosi specifica.² Per esempio, la malattia di Anderson-Fabry è caratterizzata da una riduzione del segnale nella sequenza T1 senza mdc e la presenza di LGE nella parete postero-laterale.²⁰² O ancora, nell'amiloidosi cardiaca spesso si ritrova un LGE globale, subendocardico e circonferenziale tipo "zebra" con impossibilità di reperire il corretto tempo di inversione e accompagnato da uno specifico *pattern* cinetico del gadolinio (*pool* ematico).^{38, 203} In conclusione, dopo un'osservazione accurata delle capacità della risonanza magnetica cardiaca come strumento diagnostico e prognostico, risulta chiaro quanto sia utile inserirla nella pratica clinica per quel che riguarda la gestione della CMI: rilevare alterazioni quali edema e fibrosi che costituiscono substrato anatomico per l'instaurarsi di aritmie maligne, oltre che partecipare alla disfunzione diastolica e sistolica e quindi alla progressione alla fase di *end-stage*, risulta essenziale per una buona stratificazione del rischio nel paziente con cardiomiopatia ipertrofica.

CAPITOLO II – STUDIO CLINICO

1. OBIETTIVI DELLO STUDIO

Scopo di questo studio è descrivere di una numerosa popolazione di pazienti consecutivi affetti da cardiomiopatia ipertrofica afferenti dal 2018 all'ambulatorio specialistico per le cardiomiopatie dell'UOC di Cardiologia dell'Azienda Ospedaliera-Università di Padova, valutarne l'evoluzione clinica, raccogliendo ed analizzando gli eventi aritmici durante un follow-up clinico-strumentale medio di 7 anni e 8 mesi.

Ulteriore obiettivo è l'analisi della stratificazione del rischio di morte improvvisa in tali soggetti, tramite confronto tra il rischio predetto dall'attuale *HCM Risk-SCD score* ESC ed il reale quadro clinico dei pazienti con cardiomiopatia ipertrofica afferenti all'ambulatorio specialistico. Infine, tenendo in considerazione la predizione del rischio proposta dalle linee guida ACC/AHA, valutare il contributo offerto dalla risonanza magnetica cardiaca con gadolinio nella stratificazione del rischio attraverso la capacità della tecnica di rilevare la presenza di cicatrice miocardica (LGE, *late gadolinium enhancement*).

2. MATERIALI E METODI

2.1. Popolazione

La popolazione oggetto di questo studio è composta da 256 pazienti consecutivi affetti da CMI valutati presso l'ambulatorio specialistico per le cardiomiopatie dell'UOC di Cardiologia dell'Azienda Ospedaliera-Università di Padova. La diagnosi di cardiomiopatia ipertrofica è stata posta seguendo i criteri proposti dalle linee guida ESC 2014:² ipertrofia tipicamente asimmetrica a carico del ventricolo sinistro non spiegata da altre condizioni di sovraccarico emodinamico, che in un adulto raggiunga almeno i 15 mm di spessore e nei bambini sia maggiore di due deviazioni standard dalla media. Spessori inferiori in alcuni casi sono stati considerati comunque diagnostici valutando il quadro clinico nel suo complesso: in particolare se era presente familiarità per la patologia, segni e sintomi del paziente, alterazioni elettrocardiografiche o strutturali suggestive per CMI.

Tutti i soggetti coinvolti nello studio sono stati sottoposti ad almeno una visita cardiologica, un elettrocardiogramma a 12 derivazioni, un ECG dinamico secondo Holter delle 24 ore (oppure al controllo telemetrico dell'eventuale PM-ICD) ed un ecocardiogrammacolorDoppler tra il 1 gennaio 2018 ed il 1 giugno 2022. Alcuni erano pazienti già seguiti in precedenza dall'ambulatorio, mentre per altri si trattava della prima visita nella nostra struttura.

Inoltre, tra questi, 168 pazienti sono stati sottoposti anche a risonanza magnetica cardiaca con e senza iniezione di mezzo di contrasto durante il loro periodo di follow-up. Controindicazioni all'esecuzione della RMN cardiaca sono state: la claustrofobia, la presenza di *device* come il pacemaker o il defibrillatore, protesi valvolari meccaniche ed infine la presenza di aritmie atriali o ventricolari ripetitive al momento dell'esame, per l'impossibilità che danno di sincronizzare l'acquisizione delle immagini con il ciclo cardiaco.

2.2. Valutazione clinica: visita cardiologica, ECG ed ecocardiogramma

Per ogni paziente sono stati raccolti:

- a. Dati anagrafici quali data di nascita, sesso ed età al momento dell'ultimo controllo;
- b. Presenza di storia familiare positiva per CMI o per morte improvvisa, secondo i criteri di inclusione degli score di stratificazione ESC² e ACC/AHA³;
- c. Dati anamnestici quali: episodi di sincope inspiegata di origine non vasovagale, presenza di altre cardiopatie associate oltre alla CMI (cardiopia ischemica, cardiopatie congenite, evoluzione dilatativa), presenza di comorbidità nel quadro clinico, se il paziente è portatore di *device* quali pacemaker o ICD e, infine, se nel paziente è stata individuata una mutazione genetica correlata al fenotipo ipertrofico;
- d. Caratteristiche riguardanti la cardiomiopatia stessa ricavate con tecniche di imaging, ovvero se si tratta di una forma di tipo ostruttivo e nelle forme con ostruzione severa l'eventuale indicazione all'intervento di miomectomia, il pattern prevalente di distribuzione dell'ipertrofia (mesoventricolare, mesoapicale, apicale);
- e. Alterazioni aritmiche rilevate all'elettrocardiogramma di base a 12 derivazioni, all'ECG-Holter delle 24 ore o alla registrazione telemetrica del PM o dell'ICD. Sono state raccolte aritmie di tipo atriale quali fibrillazione atriale (FA) o flutter atriale e tachicardia parossistica sopraventricolare (TPSV) e aritmie di tipo ventricolare ovvero tachicardia ventricolare non sostenuta (TVNS) e tachicardia ventricolare (TV) o fibrillazione ventricolare (FV);
- f. Dati ecocardiografici mono e bidimensionali ottenuti mediante ecocardiografo GE Healthcare Vivid T8 con paziente in decubito laterale sinistro e supino utilizzando le proiezioni parasternale, quattro camere e sottocostale: spessore massimo della parete del ventricolo sinistro, diametro antero-posteriore dell'atrio sinistro misurato in proiezione parasternale, il diametro telediastolico e telesistolico che grazie alla formula di Simpson sono stati utilizzati per calcolare la frazione d'eiezione ventricolare (FEV) e, infine, la presenza di un eventuale aneurisma

apicale. Inoltre è stata valutata la presenza di un pattern restrittivo tramite il Doppler pulsato che ha misurato le onde A ed E di riempimento diastolico del ventricolo sinistro e il tempo di decelerazione dell'onda E. Una stima delle pressioni di riempimento ventricolare sinistro è stata possibile tramite il rapporto E/E' al TDI. Tramite il Doppler continuo è stata valutata e quantificata la presenza dell'eventuale gradiente dinamico al tratto d'efflusso, valore riportato al picco massimo.

- g. La presenza di *late enhancement* di gadolinio alla risonanza magnetica cardiaca.
- h. Eventi aritmici che il paziente ha avuto durante il follow-up. Sono stati considerati eventi aritmici: l'insorgenza di tachicardia ventricolare (TV) sostenuta poi risoltasi spontaneamente, la necessità d'intervento del defibrillatore con shock appropriato, la presenza di un arresto cardio-circolatorio (ACC), rianimato o meno, e quella che viene definita morte cardiaca improvvisa (SCD). Di ogni evento aritmico è stato indicato il momento in cui è accaduto.
- i. Eventi di tipo *heart failure*: peggioramento dei segni e sintomi con necessità di modificare la terapia, necessità di ospedalizzazione per scompenso cardiaco, il decesso per insufficienza cardiaca ed infine l'inserimento in check-list per un trapianto cardiaco o il trapianto stesso.
- j. Decessi, considerando le morti aritmiche (SCD, shock da parte dell'ICD e ACC), le morti per scompenso cardiaco e le morti non cardiache.

La raccolta di alcuni di tali dati è stata finalizzata al calcolo degli score predittivi di rischio di morte improvvisa. In particolare, per quel che riguarda lo score elaborato dalla Società Europea di Cardiologia (ESC), è stato utilizzato l'*HCM Risk-SCD Calculator*: inserendo l'età, lo spessore massimo del ventricolo sinistro, il diametro antero-posteriore dell'atrio sinistro, il gradiente LVOT massimo e la presenza/assenza di storia familiare di SCD, sincopi pregresse inspiegate non vaso-vagali e TVNS, un complesso algoritmo restituisce un rischio di morte in percentuale a 5 anni. Questo valore numerico è stato poi diviso, sempre seguendo le linee guida ESC, in tre fasce di rischio che definiscono anche la forza dell'indicazione all'impianto del defibrillatore: con un valore inferiore al 4% il paziente è da considerare a basso rischio ("*ICD generally not indicated*"), con valori tra il 4 ed il 6% il paziente ha un rischio intermedio ("*ICD may be*

considered") mentre con valori superiori o uguali al 6% il paziente è da considerarsi ad alto rischio di SCD, con indicazione all'impianto di ICD in prevenzione primaria (*"ICD should be considered"*).

In maniera analoga, i dati sono stati utilizzati anche per rispondere allo score americano: in questo caso le linee guida non suggeriscono l'utilizzo di un calcolatore e non suddividono i pazienti in classi di rischio, ma semplicemente la presenza/assenza di alcuni fattori depone o meno a favore dell'impianto dell'ICD in maniera più o meno consistente. Per le finalità di questo studio quindi i pazienti sono stati categorizzati in tre fasce (analogamente a quello che avviene per le linee guida europee):

- I pazienti ad alto rischio sono rappresentati da quelli che lo score ACC/AHA individua come pazienti a cui il defibrillatore va ragionevolmente impiantato, ovvero quelli che hanno anche solo uno tra i seguenti fattori di rischio "maggiori": storia familiare positiva per SCD, storia di sincope inspiegata non vaso-vagale, ipertrofia massiva del ventricolo sinistro (spessore maggiore o uguale a 30 mm), presenza di aneurisma apicale, frazione d'eiezione ridotta sotto al 50%.
- I pazienti a rischio intermedio sono rappresentati da un'indicazione all'impianto dell'ICD vagliabile, ovvero non hanno neanche uno dei fattori di rischio maggiori visti sopra, ma hanno avuto TVNS nella storia clinica oppure hanno la presenza di LGE consistente alla RMN cardiaca.
- I pazienti a basso rischio sono coloro che non hanno nessuno di questi fattori di rischio per cui il defibrillatore non è consigliato.

2.3. La risonanza magnetica cardiaca

La strumentazione RMN che è stata utilizzata è da 1,5 Tesla (Magnetom Avanto), provvista di sequenze di impiego cardiologico di post-processing (Siemens Healthcare, Germania). Tutte le immagini sono state acquisite a paziente supino ed in apnea espiratoria con durata variabile (12-15 secondi) in base alla frequenza cardiaca e alla compliance del paziente. Il software post processing in dotazione è CMR42, Circle International (Calgary, Alberta, Canada).

Dopo aver ottenuto uno studio dinamico e uno studio tissutale senza mezzo di contrasto, a tutti i pazienti è stato somministrato per via endovenosa un mezzo di contrasto paramagnetico, il gadolinio, in particolare Gadobenate Dimeglutine (Multihance, Bracco Italia) nella dose di 0,2 mmol/kg di peso corporeo. Con quest'ultimo è stato eseguito sia uno studio di perfusione al primo passaggio (*first-pass*), ma soprattutto uno studio tissutale con le immagini "tardive", acquisite dopo 10 minuti dalla somministrazione del mdc. Queste immagini sono state ottenute con sequenze *Gradient Echo Turbo Flash* segmentate, adattate alla frequenza cardiaca ed alla capacità di mantenere l'apnea espiratoria del paziente (TR 1 o 2 R-R, K *space*/TR 17-21 linee, TE 6 msec, *flip angle* 30°, BW 150 Hz/pixel, risoluzione 134 x 256, dimensione approssimativa di un *voxel* 1,8 x 1,3 x 8 mm, TI ottimizzato per singolo paziente variabile da 190 a 220 msec). I piani utilizzati sono stati gli stessi utilizzati per lo studio dinamico precedente, ovvero:

- Asse corto (*short-axis*) di sezioni contigue dello spessore di 8 mm, estese al piano valvolare mitralico fino all'apice ventricolare sinistro;
- Asse lungo (*long-axis*) con proiezioni in due, tre e quattro camere.

Le zone con intensità maggiore al 400% rispetto al miocardio normale sono state considerate positive al *late-enhancement*, in accordo con i dati presenti in letteratura. Per la valutazione della presenza e dell'estensione del LGE sono state analizzate sia le proiezioni in asse corto che quelle in asse lungo utilizzando un modello ventricolare sinistro a 17 segmenti.

Tutte le immagini di risonanza magnetica cardiaca sono state interpretate in maniera indipendente da due osservatori esperti, uno specialista Cardiologo e uno Radiologo, ignorando l'identità del paziente e i suoi dati clinici ed ecocardiografici.

2.4. Follow-up

I pazienti presenti nella popolazione in studio hanno un follow-up di durata variabile: la prima visita del soggetto è compresa tra il 2010 ed il 2022, per cui il periodo di osservazione è compreso in un range tra i 6 mesi ed i 12 anni, con una media 7 anni ed 8 mesi. I pazienti in questo periodo hanno eseguito almeno una visita di controllo comprensiva di visita cardiologica, ecocardiogramma ed

ecocardiografia transtoracica, inoltre hanno eseguito un ECG-Holter delle 24 ore oppure un'interrogazione del PM-ICD.

Per la parte dello studio in cui si è andati a confrontare la qualità della predizione dell'*HCM Risk-SCD score ESC* con gli eventi aritmici reali, si è considerata solo una fetta della popolazione, ovvero coloro che avevano un follow-up maggiore di 5 anni insieme a quelli che avevano già avuto un evento aritmico durante il periodo considerato.

2.5. Analisi statistica

La statistica descrittiva è stata presentata come percentuali (numeri assoluti) per le variabili categoriche e media (deviazione standard) per le variabili continue.

Per valutare l'associazione delle variabili di interesse (Indicatori + LGE) con la comparsa di nuovi eventi è stato utilizzato un modello di Cox. I risultati dei modelli di Cox sono stati riportati come HaZard Ratio (HR), intervallo di confidenza al 95%, p-value.

La capacità predittiva dei parametri in studio è stata valutata calcolando il C Index di Harrell (o indice di concordanza).

Per l'analisi di sopravvivenza si è ricorso allo stimatore di Kaplan-Meier (MK).

Le analisi sono state effettuate con il software R.

3. RISULTATI

3.1. Caratteristiche cliniche della popolazione

Le caratteristiche cliniche dei pazienti sono riassunte nella Tabella I.

La popolazione che è stata considerata per questo studio è composta da 256 soggetti, di cui 177 pazienti maschi (69%) e 79 femmine (31%). I pazienti hanno un'età compresa tra 16 e 89 anni con una media di 57 ± 16 anni: 18 (7%) hanno meno di 30 anni, 61 (24%) ha un'età compresa tra 30 e 50 anni, 115 (45%) tra 50 e 70 anni e 62 (24%) ha più di 70 anni.

Per quel che riguarda le caratteristiche cliniche dei soggetti, è stata analizzata la presenza di comorbidità: 182 pazienti (71%) presentano patologie associate, ma solo 18 (7%) hanno diagnosi di malattia cardiaca associata alla CMI; in particolare 15 soggetti (6%) presentano una cardiopatia ischemica, 2 (1%) hanno un'evoluzione di tipo dilatativo e una persona (0,4%) presenta anche una cardiopatia congenita.

Dalla raccolta anamnestica è risultato che 16 pazienti (6%) hanno una storia familiare positiva per morte improvvisa secondo i criteri dei *risk score* ESC e ACC/AHA, ovvero una o più morti improvvise cardiache in parenti di primo grado con età inferiore ai 40 anni, oppure una SCD in un parente di primo grado di qualsiasi età che avesse diagnosi confermata di CMI (ante o post-mortem).^{2, 3} Inoltre, sono emersi 35 soggetti (14%) con storia di sincope inspiegata non riferibile a causa vaso-vagale.

Tabella I - Caratteristiche cliniche dei pazienti

Variabili	Valori
Sesso, maschi:femmine, n(%)	177 (69%) : 79 (31%)
Età media (anni) \pm SD	57 \pm 16
Patologie associate, n(%)	182 (71%)
Cardiopatia ischemica. n(%)	15 (6%)
Cardiopatia congenita, n(%)	1 (0,4%)

Familiarità per morte improvvisa, n(%)	16 (6%)
Sincope inspiegata, n(%)	35 (14%)
Analisi genetica positiva, n(%)	45 (18%)
Portatori PM, n(%)	28 (11%)
Portatori ICD, n(%)	62 (24%)

Oltre a ciò, sono stati raccolti dati relativi all'analisi genetica: 45 soggetti (18%) risultano portatori di una mutazione sarcomerica associata alla cardiomiopatia ipertrofica; nello specifico la mutazione riscontrata più frequentemente in questa popolazione è quella a carico del gene MYBPC, codificante per la proteina C legante la miosina, di cui sono affetti 34 pazienti (76% dei positivi all'analisi genetica). Al secondo posto per frequenza c'è la mutazione del gene MYH7, codificante per la catena pesante della miosina con 4 probandi positivi (9%).

Infine, sempre per quel che riguarda la caratterizzazione della popolazione da un punto di vista anamnestico, sono stati raccolti i dati riguardanti l'impianto di *device* nei pazienti: 28 (11%) sono portatori di pace-maker, 62 (24%) di defibrillatore. Di questi ultimi, 54 (87%) sono portatori in prevenzione primaria e 8 (13%) in prevenzione secondaria.

3.2. Caratteristiche elettrocardiografiche della popolazione

Le caratteristiche elettrocardiografiche dei pazienti sono riassunte nella Tabella II. Sono stati raccolti gli eventi aritmici dei pazienti durante il loro follow-up che siano stati documentati con un ECG di base a 12 derivazioni, con un ECG secondo Holter delle 24 ore o all'interrogazione del PM-ICD.

Per quel che riguarda le aritmie di tipo atriale, 60 soggetti (23%) hanno presentato episodi di fibrillazione atriale o flutter atriale, sia eventi di tipo parossistico che persistente/permanente, mentre sono 31 (12%) quelli con episodio documentato di tachicardia parossistica sopraventricolare. I pazienti con FA hanno un'età media di 66 ± 11 anni, quelli con TPSV di 63 ± 13 anni.

Per quanto riguarda le aritmie ventricolari, 71 soggetti (28%) hanno almeno un episodio documentato di tachicardia ventricolare non sostenuta e 18 (7%) un episodio di tachicardia ventricolare sostenuta oppure fibrillazione ventricolare.

L'età media dei pazienti con TVNS è di 60 ± 15 anni e quella dei soggetti con TV o FV è di 52 ± 15 anni.

Tabella II - Caratteristiche elettrocardiografiche dei pazienti

Variabile	Valori
Fibrillazione atriale, n(%)	60 (23%)
Età media (anni) \pm DS	66 ± 11
TPSV, n(%)	31 (12%)
Età media (anni) \pm DS	63 ± 13
TVNS, n(%)	71 (28%)
Età media (anni) \pm DS	60 ± 15
TV/FV, n(%)	18 (7%)
Età media (anni) \pm DS	52 ± 15

3.3. Caratteristiche ecocardiografiche e di risonanza magnetica della popolazione

Le caratteristiche ecocardiografiche dei pazienti sono descritte nella Tabella III.

L'ecocardiografia è stata la tecnica di per fare diagnosi, caratterizzare il fenotipo della malattia e per misurare i parametri fondamentali da utilizzare nei vari score di rischio di morte improvvisa.

Dall'analisi è risultato che i pazienti hanno uno spessore massimo parietale del ventricolo sinistro in media di 19 ± 4 mm con valori compresi tra un minimo di 10 mm ad un massimo di 32 mm. Per quel che riguarda l'atrio sinistro, invece, è stato preso come riferimento per le dimensioni il diametro antero-posteriore misurato in proiezione parasternale asse lungo che è risultato essere 47 ± 9 mm. Il gradiente massimo nel tratto d'efflusso, misurato tramite Doppler continuo, sia a riposo che sotto provocazione (manovra di Valsalva), è in media di 19 ± 25 mmHg, con un range che varia da 3 a 136 mmHg. In 68 pazienti (27%), il gradiente supera i 30 mmHg, configurando quindi una forma ostruttiva di CMI; di questi 17 (25%) sono andati incontro ad intervento cardiocirurgico di miomectomia per risolvere l'ostruzione al tratto d'efflusso. Al contrario sono 188 (73%) quelli con forma non ostruttiva. Per quanto riguarda la localizzazione dell'ipertrofia, 21 pazienti (8%)

mostrano una forma mesoventricolare e 44 (17%) hanno fenotipo mesoapicale o apicale.

Vi era infine presenza di un aneurisma apicale, fenotipo considerato a rischio nello score americano, in 4 pazienti (2%).

Tabella III - Caratteristiche ecocardiografiche dei pazienti

Variabili	Valori
Spessore parietale massimo VS, media (mm) \pm DS	19 \pm 4
Diametro atrio sinistro, media (mm) \pm DS	47 \pm 9
Gradiente LVOT massimo, media (mmHg) \pm DS	19 \pm 25
Forma ostruttiva: non ostruttiva, n(%)	68 (27%) : 188 (73%)
Fenotipo mesoventricolare, n(%)	21 (8%)
Fenotipo mesoapicale/apicale, n(%)	44 (17%)
Depressione FE (<50%), n(%)	19 (8%)
Pattern restrittivo, n(%)	14 (5%)
Aneurisma apicale, n(%)	4 (2%)

Tramite l'ecocardiografia è stata valutata la frazione d'eiezione, indice di funzione sistolica ventricolare sinistra, e la funzione diastolica, considerando in particolare la presenza/assenza di un pattern di tipo restrittivo. Una riduzione della funzione di pompa (FE < 50%) è stata riscontrata in 19 pazienti (8%): 12 (5%) in forma lieve (FE tra il 40 ed il 50%), 5 (2%) moderata (tra il 30 ed il 40%), 2 (1%) severa (<30%). Con il Doppler pulsato sono state misurate le onde A ed E di riempimento diastolico del ventricolo sinistro e il tempo di decelerazione dell'onda E: 14 pazienti (5%) presentano un pattern caratterizzato da E/A > 2 con DT < 150 ms, tipico delle forme restrittive.

In merito ai valori di risonanza magnetica cardiaca, ai fini di questo studio è stato considerato come unico dato utile la presenza/assenza di *late enhancement* di gadolinio: su una popolazione di 168 pazienti che sono stati sottoposti alla RMI, 131 (78%) è risultato positivo all'impregnazione tardiva del mezzo di contrasto.

3.4. Caratteristiche prognostiche della popolazione

L'obiettivo principale dello studio è rappresentato dalla stratificazione del rischio di morte improvvisa nella cardiomiopatia ipertrofica confrontando i dati di *real-life* al rischio teorico calcolato con gli score prognostici ESC e ACC/AHA. A tal fine sono stati raccolti durante un follow up variabile da 6 mesi a 12 anni, con una media di 7 anni e 8 mesi (tenendo presente che una parte dei pazienti era già in follow-up al momento dell'arruolamento, quindi che una parte dei dati risultano retrospettivi), gli eventi aritmici maggiori, gli end-point di progressione dei sintomi legati allo scompenso cardiaco (heart-failure), oltre ai decessi per cause cardiache e non cardiache, riassunti nella Tabella IV.

I pazienti che hanno avuto eventi aritmici maggiori, ovvero TV/FV oppure un arresto cardiocircolatorio, oppure uno shock appropriato da parte del defibrillatore, oppure una SCD, sono 23 (9%). Questi soggetti hanno un'età media di 52 ± 16 anni. Delle persone che hanno avuto un evento aritmico, 16 (70%) aveva già un ICD impiantato e, in media, in questi pazienti, l'evento si è verificato 6 ± 5 anni dopo l'impianto del *device*, con un range che va da 1 mese a 15 anni.

Sono stati poi considerati gli eventi legati alla progressione dei sintomi di scompenso cardiaco: i pazienti andati incontro nel follow-up ad un peggioramento della capacità funzionale (classe NHYA III o IV) o ad ospedalizzazione o morte per scompenso sono 28 (11%). Questi soggetti hanno un'età media di 66 ± 13 anni.

Tabella IV - Caratteristiche prognostiche dei pazienti

Variabili	Valori	
Eventi aritmici, n(%)	23 (9%)	
Età media (anni) \pm DS	52 ± 16	
Eventi scompenso, n(%)	28 (11%)	
Età media (anni) \pm DS	66 ± 13	
Rischio ESC	Basso, n(%)	182 (71%)
	Intermedio, n(%)	40 (16%)
	Alto, n(%)	24 (11%)
Rischio ACC/AHA	Basso, n(%)	24 (11%)

Intermedio, n(%)	129 (59%)
Alto, n(%)	66 (30%)

Una volta ottenuti tutti i dati, per ogni paziente è stata applicata la stratificazione del rischio proposta dalla ESC utilizzando l'*HCM risk-SCD score Calculator* ottenendo un valore che riflette il rischio di morte improvvisa a 5 anni per i pazienti con CMI. Da questo valore continuo sono state ricavate tre fasce di rischio, sempre secondo le linee guida considerate: nella fascia a basso rischio sono rientrati 182 pazienti (71%), in quella a rischio intermedio 40 (16%) e in quella ad alto rischio 24 (11%).

Per il *risk score ACC/AHA* le fasce di rischio sono determinate dalla presenza di uno o più fattori di rischio già descritti in precedenza: nella fascia a basso rischio si trovano 24 pazienti (11%), in quella a rischio intermedio 129 (59%) e 66 (30%) nella fascia ad alto rischio. Si sottolinea però che i pazienti che non erano stati sottoposti a MRI e privi di fattori di rischio considerati “maggiori” dallo score, non hanno potuto rientrare nella classificazione americana, in quanto lo score risultava non applicabile.

Tabella V - Decessi nella popolazione

Variabili	Valori
Decessi totali, n(%)	26 (10%)
Morti aritmiche, n(%)	17 (7%)
Età media (anni) ± DS	49 ± 17
Morti da scompenso, n(%)	4 (2%)
Età media (anni) ± DS	74 ± 2
Morti non cardiache, n(%)	5 (2%)
Età media (anni) ± DS	73 ± 27

Durante il follow-up si sono verificati in totale 26 decessi (10%): questi sono stati divisi in morti aritmiche (ACC, shock appropriato dell'ICD e SCD), morti per scompenso cardiaco e morti non cardiache (Tabella V). Per eventi aritmici ci sono stati 17 decessi (7%) con un'età media di 49 ± 17 anni, le morti da scompenso

sono state 4 (2%) con età media 74 ± 2 anni ed infine le morti non cardiache sono 5 (2%) con età media 73 ± 27 anni.

Inoltre, una paziente con una CMI ostruttiva, con pattern restrittivo e lieve depressione della FE è stata sottoposta a trapianto cardiaco con successo.

3.5. Stratificazione del rischio di morte improvvisa secondo score ESC

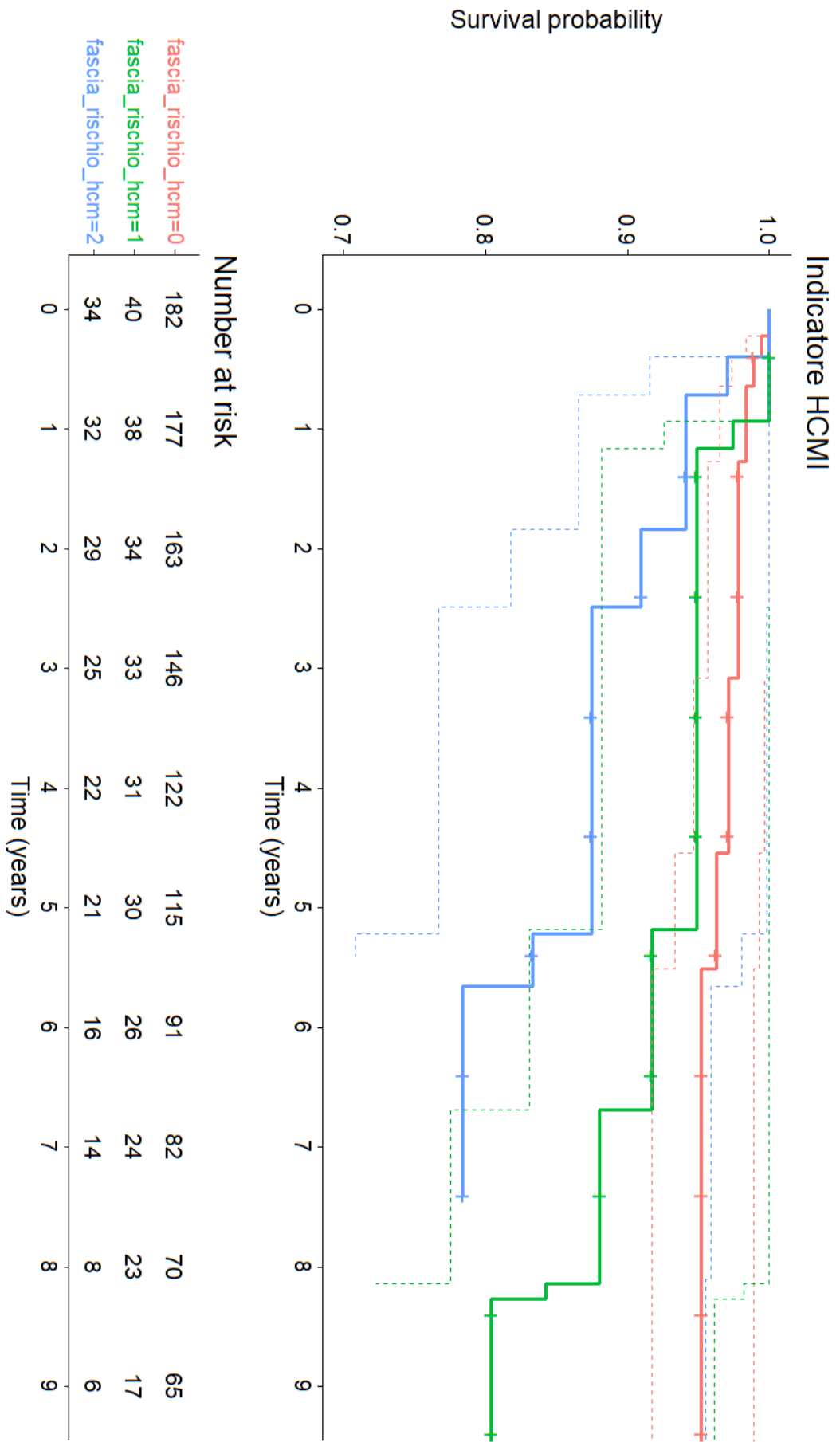
Dall'analisi statistica è emersa una relazione significativa tra la percentuale di rischio offerta dal *HCM risk-SCD score Calculator* e l'aumento del rischio reale di morte aritmica in particolare per ogni aumento di un punto percentuale di rischio teorico, la percentuale di sviluppare un evento aumenta del 38% (p-value < 0,001; HR 1,38; CI.95 [1,23;1,55]).

Allo stesso modo si è osservata una relazione statisticamente significativa anche con la categorizzazione dei pazienti in tre fasce di rischio (sempre suggerite dalle linee guida ESC²) e il rischio reale di morte aritmica:

- Rispetto alla fascia a basso rischio, la fascia di rischio intermedio ha una probabilità superiore di 3,5 volte di manifestare eventi aritmici (HR 3,53, CI.95 [1,28;9,74], p-value 0,0151);
- Sempre rispetto alla fascia a basso rischio, invece, la fascia di pazienti ad alto rischio ha una probabilità ben 6 volte maggiore di andare incontro ad aritmie (HR 6,27, CI.95 [2,34;16,78], p-value < 0,001).

Con questi dati è stata costruita una curva di Kaplan-Meier (Figura 14) mettendo in relazione la sopravvivenza dei pazienti della nostra popolazione divisi in fasce di categoria con il tempo di follow-up: la curva rossa mostra i pazienti a basso rischio ("fascia_rischio_hcm=0"), la curva verde corrisponde ai pazienti a rischio intermedio ("fascia_rischio_hcm=1") e la curva blu infine rappresenta i pazienti ad alto rischio ("fascia_rischio_hcm=2"). Le tre curve divergono in maniera significativa.

Figura 14 - KM per score ESC categoriale



3.6. Stratificazione del rischio di morte improvvisa secondo score ACC/AHA

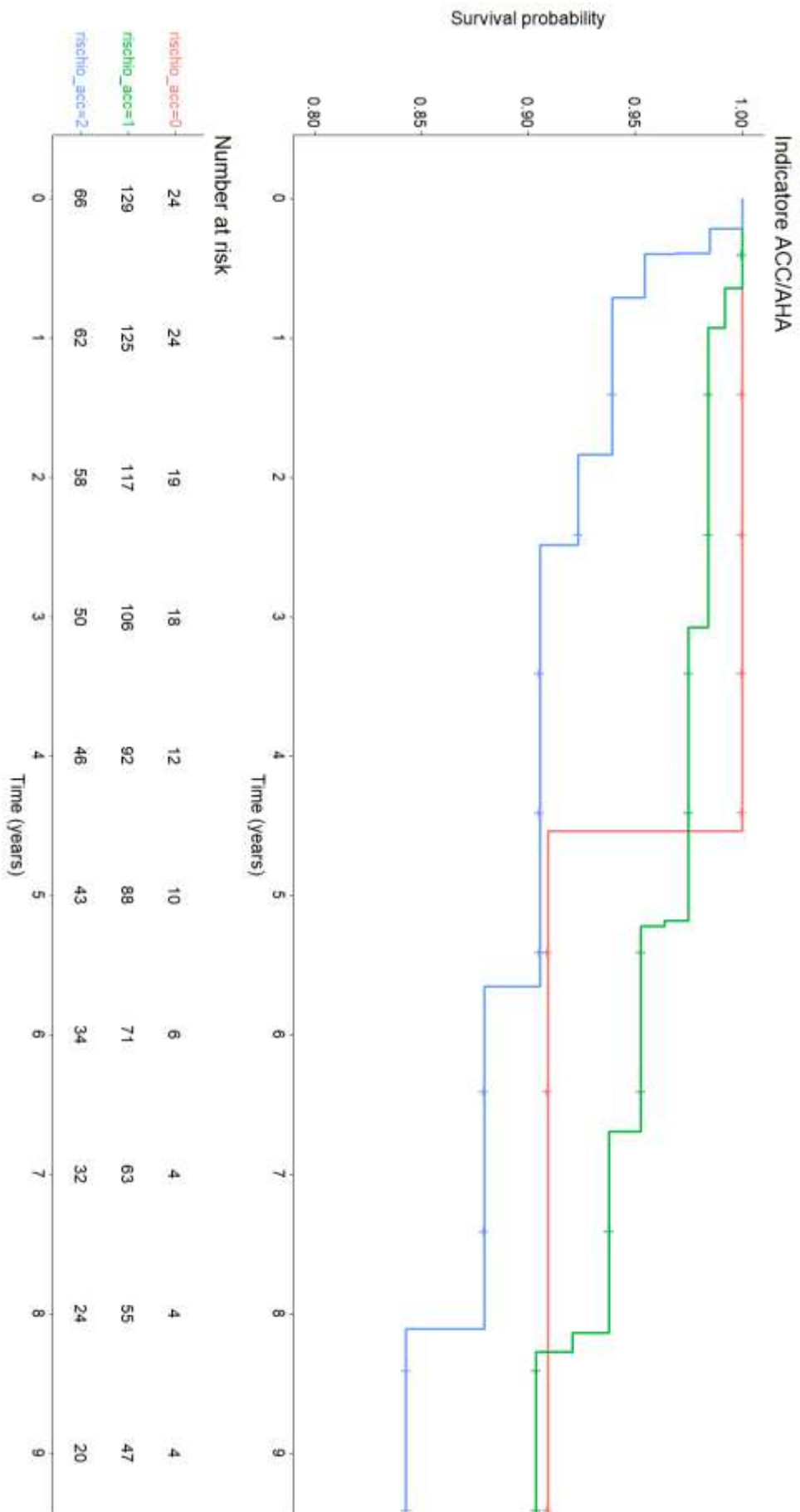
Per quanto riguarda l'analisi per lo score di rischio americano, che è stato valutato sempre sotto forma categoriale con fasce di rischio organizzate secondo le linee guida e create per poter essere assimilate al massimo alle fasce offerte dallo score ESC, la popolazione considerata è numericamente inferiore perché 37 pazienti che non avevano fattori di rischio "maggiori" e non erano stati sottoposti a RMI (parametro da considerare secondo lo score ACC/AHA) non potevano essere valutati con questo indicatore.

Rispetto alla fascia di rischio basso:

- La fascia di rischio intermedio è risultata avere un HR pari a 1,04 con CI.95 [0,13;8,33], ma un p-value di 0,970;
- La fascia di rischio alto mostra un HR di 2,57 con CI.95 [0,33;20,21] e un p-value pari a 0,371.

Quindi in entrambi i casi non è stato rilevato un aumento di rischio statisticamente significativo rispetto alla fascia a basso rischio. Allo stesso modo, è stata costruita una curva Kaplan-Meier (Figura 15) che mette in relazione la sopravvivenza dei pazienti divisi in fasce di categoria secondo lo score americano con il tempo di follow-up: la curva rossa mostra i pazienti a basso rischio ("rischio_acc=0"), la curva verde corrisponde ai pazienti a rischio intermedio ("rischio_acc=1") e la curva blu infine rappresenta i pazienti ad alto rischio ("rischio_acc=2").

Figura 15 - KM per score ACC/AHA categoriale

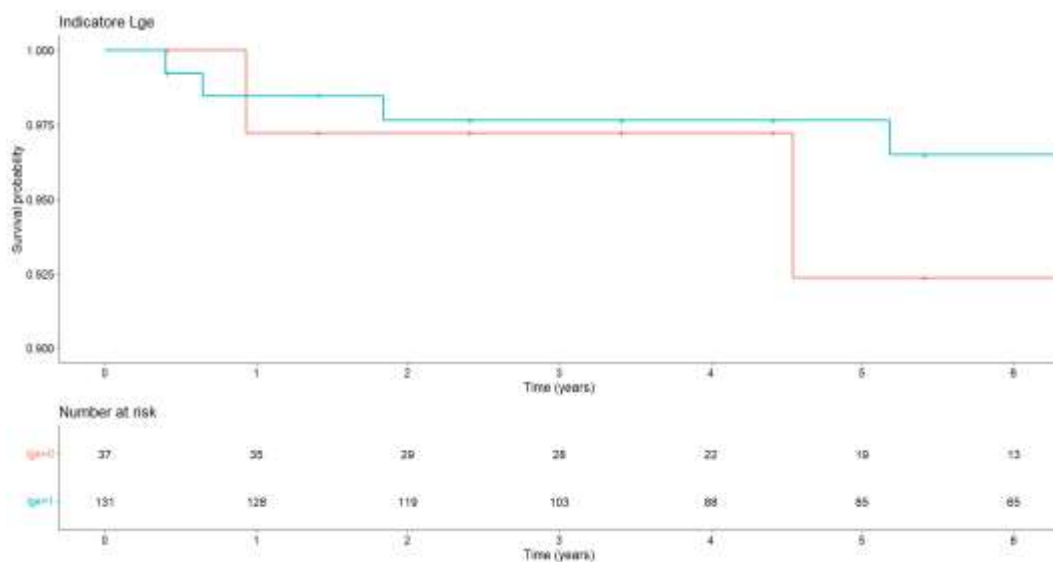


3.7. Relazione tra dati di risonanza magnetica cardiaca e prognosi

Si è andati a valutare il potere predittivo della risonanza magnetica cardiaca sulla sopravvivenza dei pazienti con CMI tramite la valutazione della presenza o assenza di *late-enhancement* di gadolinio, ma senza stratificare i pazienti con una valutazione quantitativa di impregnazione tardiva. La popolazione considerata è di 168 pazienti, ovvero coloro che erano stati sottoposti a RMI e i risultati non sono stati statisticamente significativi: l'analisi ha mostrato che la presenza di LGE rispetto all'assenza ha HR di 0,66 con CI.95[0,13;3,30] ma con un p-value pari a 0,61.

Anche in questo caso è stata costruita una Kaplan-Meier (Figura 16) mettendo in relazione la sopravvivenza dei pazienti nel tempo con la presenza/assenza di LGE.: la curva rossa mostra i soggetti senza impregnazione alla RMI (“lge=0”), mentre la curva blu rappresenta quelli positivi all’*enhancement* (“lge=1”)

Figura 16 - KM per indice LGE



4. DISCUSSIONE

Il decorso della cardiomiopatia ipertrofica è estremamente variabile, risultato di un'interazione molto complessa tra vari meccanismi fisiopatologici; per questo, l'identificazione di fattori prognostici e, più precisamente, la loro combinazione in score predittivi affidabili che siano in grado di indirizzare il clinico verso la più efficace strategia terapeutica risulta essere uno dei primari obiettivi in coloro che studiano questa patologia.

4.1. Le caratteristiche della popolazione

In ogni paziente ciascun fattore ha un peso diverso nell'influenzare l'evoluzione della malattia: ci sono casi dominati dall'ipertrofia o dalla restrittività con conseguente disfunzione di tipo diastolico, ad altri si somma anche un deficit sistolico con forme ad evoluzione ipocinetica e dilatativa, mentre un'altra fetta di pazienti va incontro ad eventi aritmici maggiori, specialmente in giovane età, che possono causare anche una morte improvvisa.

A tal proposito, l'analisi della popolazione oggetto del nostro studio è concorde con i dati riscontrati in letteratura riguardanti l'*outcome* dei pazienti con CMI:

- La gran parte dei soggetti resta libera da sintomi significativi e da eventi avversi e non richiede trattamenti maggiori, raggiungendo una normale aspettativa di vita.
- Una discreta parte di pazienti va incontro all'insorgenza di episodi parossistici o persistenti/permanenti di fibrillazione atriale, con conseguente elevato rischio tromboembolico e necessità di instaurare una terapia anticoagulante. Dai dati riscontrati in numerosi studi¹¹²⁻¹¹⁶, sembra colpire fino al 25% dei pazienti con CMI, la sua incidenza aumenta con l'aumento dell'età e della dilatazione atriale ed è nota la correlazione di tale aritmia con gli eventi cardioembolici con una prevalenza del 6% ed un'incidenza annua dell'1%. Nella nostra popolazione, si sono verificati 60 casi di FA, ovvero il 23%, con un'età media di 66 ± 11 anni, in linea dunque con i dati sopra riportati.

- Secondo vari studi^{7, 118, 122, 205}, un progressivo peggioramento sintomatologico con classi NYHA (*New York Heart Association*) III o IV si verifica in circa il 10-20% dei pazienti affetti da CMI e tipicamente i primi sintomi insorgono nella fascia adulta di mezza età. Nella nostra popolazione analizzata emerge analogamente che 28 pazienti sono andati incontro ad un evento di ospedalizzazione per scompenso o di peggioramento significativo dei sintomi, pari quindi all'11%. Questi soggetti inoltre hanno un'età media di 66 ± 13 anni, in linea con quanto sopra riportato.
- Una piccola, ma considerevole porzione degli affetti da CMI va incontro ad eventi aritmici maggiori che possono esitare poi in *Sudden Cardiac Death* (SCD). Dagli studi più recenti sulla patologia in analisi,^{7, 22, 72, 98} pare che il rischio di morte improvvisa si attesti sull'1% annuo, ma esistono sottogruppi di pazienti (circa il 10-20%) che arrivano ad un rischio più elevato, circa il 5% annuo.

La TVNS è un predittore di rischio SCD indipendente e viene rilevata in circa il 20-30% dei pazienti con CMI sottoposti a monitoraggio con ECG-Holter.^{68, 75, 142, 148} Nella nostra popolazione in analisi sono stati rilevati 71 casi, quindi il 28% dei pazienti, che hanno avuto un almeno un episodio di TVNS, i quali hanno un'età media di 60 ± 15 anni.

Inoltre, nel nostro studio, sono emersi 23 pazienti (9%) che hanno avuto un evento aritmico maggiore, definito come TV/FV oppure un arresto cardiocircolatorio, oppure uno shock appropriato da parte del defibrillatore, oppure una SCD, in linea con quanto offerto dalla letteratura. Questi soggetti hanno un'età media di 52 ± 16 anni.

Infine, anche i decessi si sono dimostrati in linea con gli altri studi presenti in letteratura^{97, 107, 109, 138, 139, 206, 207}, mostrando durante il follow-up un totale di 26 decessi (10%): nello specifico, le morti per eventi aritmici (ACC, shock appropriato dell'ICD e SCD) sono state 17 (7%) con un'età media di 49 ± 17 anni, le morti da scompenso sono state 4 (2%) con età media 74 ± 2 anni ed infine le morti non cardiache sono 5 (2%) con età media 73 ± 27 anni.

Si pone l'accento anche su quelle che sono le età medie dei diversi eventi: come era atteso, gli eventi aritmici maggiori sono molto più frequenti in giovane età, rispetto invece a quelli che sono gli eventi di *heart failure* e di fibrillazione atriale

che invece colpiscono una parte di popolazione più anziana. Allo stesso modo, questo si ripercuote anche su quelli che sono i decessi, dove si nota un'età media molto più bassa per i decessi aritmici rispetto agli altri tipi di morte, sia da scompenso che non cardiaca. Non di meno, infatti, la SCD è la causa più comune di morte nei giovani con CMI sotto i 30 anni, mentre è molto meno comune nei pazienti sopra i 60 anni e questo suggerisce che l'età vada a mitigare il potenziale aritmico della malattia. Al contrario, nei pazienti più anziani, la morbilità e la mortalità sono più frequentemente correlate a evoluzioni cardiache di altro tipo, sia legate alla CMI come una disfunzione diastolica e/o sistolica, sia legate ad altre comorbidità come la cardiopatia ischemica.

4.2. La stratificazione del rischio aritmico

Fin dalle prime descrizioni della cardiomiopatia ipertrofica, la morte improvvisa cardiaca è stata riconosciuta come la conseguenza più devastante di questa malattia e allo stesso tempo imprevedibile, da qui il motivo per cui è diventato cruciale cercare di individuare quella particolare sottopopolazione di persone affette da CMI che ha un rischio più elevato di andare incontro a questo tipo di prognosi. Vari studi nel corso dei decenni hanno cercato di identificare i marcatori di rischio clinici che fossero in grado di stratificare i pazienti in varie fasce, in modo poi da individuare quelli ad alto rischio di morte improvvisa e indirizzarli all'impianto del defibrillatore. Da questa necessità nascono le due grandi tipologie di stratificazione del rischio di morte improvvisa nella CMI: le linee guida europee offerte dalla ESC (*European Society of Cardiology*) che tendono ad essere più conservative e a richiedere la presenza nel paziente di più di un fattore di rischio per poter procedere con l'impianto e le linee guida americane dell'ACC/AHA (*American College of Cardiology and American Heart Association*) che sono più permissive e per cui basta anche un solo fattore di rischio "maggiore" per vagliare l'opzione ICD.^{107, 138-140}

Nel nostro studio si è cercato di capire se la stratificazione del rischio aritmico proposta sia dalle linee guida europee che da quelle americane andasse effettivamente a rispecchiare il rischio reale di eventi aritmici maggiori nei pazienti con CMI.

- Per quel che riguarda *l'HCM Risk-SCD score* offerto dall'ESC pare predire in maniera accurata il rischio aritmico nei pazienti della popolazione in analisi. Nello specifico, questa stratificazione ha visto la maggior parte della nostra popolazione, ovvero il 71% dei pazienti, inserita nella fascia a basso rischio, l'11% in quella ad alto rischio e solo il 16% nella fascia intermedia. Il fatto che pochi soggetti siano stati lasciati dallo score nella "zona grigia" del rischio intermedio, ovvero quella in cui la decisione terapeutica viene affidata alla scelta singola del clinico, è un risultato positivo e significa che l'algoritmo predittivo discrimina abbastanza precisamente i soggetti ad alto rischio di SCD da quelli a basso rischio. Analogamente, osservando le curve di sopravvivenza nella Figura 14, si nota come le curve divergano ampiamente, con una differenza che è risultata infatti statisticamente significativa: rispetto alla fascia a basso rischio, la fascia di rischio intermedio ha una probabilità superiore di 3,5 volte di manifestare eventi aritmici (HR 3,53, CI.95 [1,28;9,74], p-value 0,0151) e la fascia di pazienti ad alto rischio ha una probabilità ben 6 volte maggiore di andare incontro ad aritmie (HR 6,27, CI.95 [2,34;16,78], p-value < 0,001).
- Al contrario, lo score proposto dalle Società americane ACC/AHA non sembra predire in maniera altrettanto accurata *l'outcome* dei pazienti della popolazione oggetto del nostro studio. Va sottolineato però che non tutti 256 i pazienti sono potuti rientrare nella valutazione americana: 37 soggetti non erano stati sottoposti a RMC ed erano privi di altri fattori di rischio, per cui per loro lo score è risultato inapplicabile.

L'algoritmo decisionale americano ha stratificato la popolazione del nostro studio individuando molti meno soggetti a basso rischio (solo 24, ovvero l'11%) e molti di più sia nella fascia intermedia dove sono stati inseriti il 59% dei pazienti, sia nella fascia ad alto rischio dove rientra il 30%. Questo significa che la più grande fetta di popolazione viene lasciata in una fascia intermedia dove l'indicazione terapeutica dell'impianto del defibrillatore non è così forte e la decisione è lasciata alla valutazione clinica. Inoltre, osservando il grafico nella Figura 15 con le curve di Kaplan-Meier per la sopravvivenza, si nota come ci sia una sovrapposizione tra le fasce a basso e medio rischio, marcando come la stratificazione non sia efficace: nello specifico rispetto alla fascia a basso rischio, quella a rischio intermedio è

risultata avere un HR pari a 1,04 con CI.95 [0,13;8,33], ma un p-value di 0,970. Ma nemmeno la fascia ad alto rischio mostra una differenza statisticamente significativa, con un un HR di 2,57 con CI.95 [0,33;20,21] e un p-value pari a 0,371.

La spiegazione a questa notevole differenza tra la stratificazione europea ed americana può essere ricercata in vari aspetti:

- Sicuramente lo score ACC/AHA punta ad una maggiore sensibilità nell'individuazione dei pazienti a: dagli studi presenti in letteratura si stima che il metodo predittivo ESC raggiunga solo il 33% a confronto invece con il 95% della strategia ACC/AHA.^{162, 179, 180} Questo naturalmente giustifica soprattutto la diversa consistenza nella fascia di rischio alta, rappresentata nello score ESC da un 11%, mentre nello score ACC/AHA da un importante 30%. Si ricorda infatti che in questi pazienti considerati ad alto rischio l'indicazione, in entrambe le linee guida, è quella dell'impianto dell'ICD in prevenzione primaria; individuare correttamente questa sottopopolazione, dunque, permette una scelta terapeutica ottimale nella prevenzione della morte improvvisa. Per raggiungere questa sensibilità però, la stratificazione americana tralascia la specificità, valore che invece è più elevato nella predizione ESC e pare andare a ridurre il numero di impianti in pazienti a basso rischio e quindi a mitigare l'uso inappropriato del defibrillatore.^{2, 163} Infatti, l'impianto del *device* porta con sé tutta una serie di possibili complicanze per il paziente che sicuramente si preferisce evitare nei soggetti in cui non è strettamente necessario. Ecco dunque la necessità di una predizione del rischio precisa e puntuale, che possa evitare sia le morti improvvise, sia dei possibili impianti inappropriati di ICD.
- L'accuratezza nella valutazione della sopravvivenza della fascia a basso rischio ACC/AHA è venuta meno probabilmente a causa dell'esigua numerosità in quella determinata fascia: si è partiti dal tempo zero con 24 pazienti, per arrivare a 4 anni con solo 12 soggetti considerabili. È bastato così un solo evento aritmico tra quei pazienti per avere un crollo repentino della sopravvivenza di un punto percentuale e superare così la mortalità dei pazienti considerati a rischio intermedio.

- L'ampia eterogeneità e numerosità dei pazienti della nostra popolazione inseriti nella fascia intermedia secondo la stratificazione americana può provare ad essere giustificata dal ruolo della RMC nella prognosi della CMI. A differenza dello score ESC infatti, in quello americano viene considerato come fattore di rischio la presenza di LGE esteso alla RM cardiaca: un *enhancement* diffuso nel miocardio rappresenta una fibrosi estesa che se supera il 15% della massa del ventricolo sinistro predispone il paziente ad un alto rischio di morte improvvisa, indipendentemente dalla sua localizzazione. In ogni caso ci sono diversi metodi per quantificare il LGE che quindi possono portare a risultati differenti, ma per il momento non è stato ancora definito il metodo ottimale. Certamente però è definita l'associazione tra LGE e TVNS, in quanto la fibrosi miocardica è il nido strutturale perfetto per l'innescare di aritmie ventricolari.^{99, 169, 170}

Nel nostro studio, abbiamo naturalmente considerato la presenza dell'LGE per la stratificazione del rischio secondo ACC/AHA, ma è stata fatta una differenza solo dal punto di vista qualitativo (presenza/assenza) e non quantitativo. Questo ha contribuito a creare quell'ampia fascia di pazienti considerati a rischio intermedio, visto che nella nostra popolazione di 168 soggetti che sono stati sottoposti a RMC, ben 131, ovvero il 78%, sono risultati positivi all'impregnazione tardiva con Gadolinio, dato comunque in linea con i dati di letteratura.²⁰⁰

Infine, nonostante dal nostro studio sia emersa una miglior accuratezza prognostica fornita dalle linee guida europee rispetto a quelle americane, c'è da sottolineare il fatto che nello score ESC mancano dei parametri di valutazione fondamentali come si sono rivelati essere quelli inseriti nello score americano: la depressione della funzionalità sistolica, la presenza dell'aneurisma apicale e la valutazione del *late-enhancement* alla RMI. È soprattutto l'assenza di quest'ultimo punto che è ritenuta responsabile della bassa sensibilità nella predizione del rischio ESC: il marker basato sulla RM sembra, infatti, essere responsabile di circa il 20% delle terapie con ICD considerate appropriate dalle guide ACC/AHA.¹⁸²

4.3. Il ruolo della risonanza magnetica cardiaca

Attualmente la RMN cardiaca è considerata il *gold standard* per il calcolo della massa, dei volumi ventricolari della frazione d'eiezione e sempre maggiore interesse stanno suscitando le applicazioni mirate allo studio della caratterizzazione tissutale nelle diverse cardiopatie, compresa la cardiomiopatia ipertrofica. In particolare, l'uso del mezzo di contrasto quale il Gadolinio si sta configurando un ottima metodica per lo studio dei pazienti con CMI per la sua sicurezza, risoluzione spaziale, assenza di invasività e buona riproducibilità.

L'accumulo di mdc si va a valutare con determinate sequenze a 10-15 minuti dopo l'iniezione ed è proprio per questo che viene definito *Late Gadolinium Enhancement* (LGE); tale reperto si stima essere presente in circa il 65% dei pazienti con CMI, in particolare con un aspetto tipicamente focale e non transmurale e distribuito sia nelle aree di ipertrofia, ma anche nella giunzione tra il setto interventricolare e le pareti libere del ventricolo destro.²⁰⁰ A volte può presentarsi con pattern diffuso e con interessamento a tutto spessore del muscolo, in questo caso con un valore prognostico molto negativo per il rischio di morte improvvisa.²⁰¹ L'LGE infatti si ritrova raramente nei segmenti non ipertrofici, tranne nei casi di malattia in stadio avanzato.²⁰⁰ La presenza di questo reperto alla risonanza è associato a rigidità del miocardio, rimodellamento del ventricolo sinistro e aumento d'incidenza di anomalie nella cinetica regionale.²

Nello studio in discussione, come anticipato nel paragrafo precedente, nei 168 pazienti che hanno eseguito la risonanza, è stata valutata solo la presenza/assenza di LGE e non è stata fatta invece un'analisi di tipo quantitativo: è emerso che una valutazione di questo tipo è troppo grossolana per i fini di una stima prognostica ed è risultato infatti che la differenza tra la presenza e assenza di LGE alla RMC nei pazienti con CMI non è statisticamente significativa (HR 0,66, CI.95[0,13;3,30], p-value pari a 0,61, Figura 16).

Il motivo per cui si è ottenuta una tale conclusione è da ricercare nel fatto che la presenza di fibrosi nel miocardio è una caratteristica tipica del tessuto ipertrofico, tant'è che il 78% dei nostri pazienti che si sono sottoposti alla RMI ha la positività all'*enhancement* tardivo, per cui la valutazione qualitativa dell'LGE è più un fattore di tipo diagnostico che prognostico in questa patologia.

Diversa è la situazione nel caso in cui venisse quantificato il *late-enhancement*, il quale potrebbe così diventare a tutti gli effetti un fattore prognostico in grado di discriminare con una certa precisione, data dall'accuratezza fornita dalla tecnica di RMI, la quantità di fibrosi tale da determinare un rischio considerevole nel paziente di eventi aritmici maggiori.



Figura 17 - Immagini di RMC di alcuni dei pazienti della nostra popolazione in cui viene mostrato i diversi aspetti con cui si può presentare l'LGE nella cardiomiopia ipertrofica
 A- Paziente con diffuso e grossolano LGE intramurale, ad estensione circonferenziale
 B- Paziente in cui si apprezzano segni di LGE tipo stria intramurale sfumata alla parete inferiore ed anteriore
 C- Estesa area focale di LGE marcatamente iperintensa in sede epicardica-transmurale a livello dell'apice.

Questo concetto è facilmente comprensibile guardando alla Figura 17: è chiaro che nelle quattro immagini le aree di LGE sono ben diverse e che quindi sarà ben diverso anche il peso che questo dato può avere sulla prognosi del paziente. Nel paziente della Figura 17A sicuramente, vista l'area diffusa ed estesa, la fibrosi sarà molto maggiore e creerà con più probabilità fenomeni aritmici di quanto non

possa succedere nel paziente della Figura 17B in cui c'è solo una stria di LGE all'interno del miocardio. E ancora diversa sarà la prognosi del paziente della Figura 17C, con un'area di LGE ben localizzata ed iperintensa.

Tornando quindi alle linee guida ACC/AHA, considerare la RMC una parte fondamentale per la stratificazione del rischio è un fattore assolutamente importante, ma dal nostro studio emerge che è poco utile considerare solo la presenza o assenza di LGE e che, invece, molto probabilmente avrebbe un impatto maggiore a livello prognostico considerarlo in senso quantitativo,²⁰⁸⁻²¹⁰ se non a livello numerico vista la difficoltà nel trovare una standardizzazione tra i vari metodi e tecniche, almeno in termini di localizzazione e transmuralità.

In conclusione, si ponga l'attenzione comunque sulla difficoltà nella predizione del rischio nella cardiomiopatia ipertrofica, nonostante la validità degli score di predizione proposti dalle Società Americane ed Europea: c'è stato un paziente nella nostra casistica che non è rientrato nelle fasce ad alto rischio in nessuno dei due metodi di stratificazione, ma ciononostante è andato incontro a morte improvvisa. Il soggetto in questione era un maschio di 17 anni con una forma di CMI non ostruttiva ed un'ipertrofia lieve (spessore parietale massimo 16 mm), privo di fattori di rischio quali precedenti TVNS o qualsiasi altro tipo di aritmia documentata o segni di LGE alla risonanza magnetica cardiaca. Infatti, era rientrato in entrambi gli score nella categoria a basso rischio, escludendo così l'impianto del defibrillatore in prevenzione primaria. Purtroppo però, dopo 4 anni dall'inizio del follow-up presso l'ambulatorio specialistico di cardiomiopatie dell'Azienda-Università degli Studi di Padova, durante una partita di calcio amatoriale, il paziente è andato incontro ad SCD. Al riscontro autoptico però, è stata confermata la diagnosi di CMI ed è stata riscontrata anche una zona di cicatrice fibrotica all'interno del miocardio ipertrofico, fibrosi che era evidentemente sfuggita alla RMC a cui si era sottoposto due anni prima.

La cardiomiopatia ipertrofica resta quindi una patologia imprevedibile, per cui si cerca di attuare la miglior strategia terapeutica e di prevenzione del rischio aritmico possibile, tenendo conto comunque dei limiti che gli score prognostici presentano.

CONCLUSIONI

La cardiomiopatia ipertrofica è una patologia che necessita di un'attenta stratificazione del rischio aritmico per la sua possibile evoluzione verso la morte improvvisa cardiaca.

Dal confronto nel nostro studio tra il rischio di eventi aritmici maggiori reale e il rischio predetto dal sistema decisionale ESC e dallo score offerto dall'ACC/AHA, è emerso che la stratificazione del rischio europea ha categorizzato con accuratezza i pazienti della nostra popolazione, rispecchiando l'andamento reale degli eventi aritmici, mentre la predizione proposta dalle linee guida americane non è risultata altrettanto aderente al reale decorso clinico.

Dall'analisi del contributo che può offrire la tecnica di risonanza magnetica cardiaca, si è notato come come la sola valutazione qualitativa della presenza/assenza di LGE non sia sufficiente a fine prognostico, maggiori informazioni potranno derivare da una valutazione di tipo quantitativo che tenga conto dell'estensione della fibrosi.

BIBLIOGRAFIA

1. Sabater-Molina M, Pérez-Sánchez I, Hernández Del Rincón JP, Gimeno JR. Genetics of hypertrophic cardiomyopathy: A review of current state. *Clin Genet*. 2018 Jan; 93(1):3-14
2. Authors/Task Force members, Elliott PM, Anastakis A, et al. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy: the Task Force for the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2014;35(39):2733-2779.
3. Writing Committee Members, Ommen SR, Mital S, Burke MA, Day SM, Deswal A, Elliott P, Evanovich LL, Hung J, Joglar JA, Kantor P, Kimmelstiel C, Kittleson M, Link MS, Maron MS, Martinez MW, Miyake CY, Schaff HV, Semsarian C, Sorajja P; ACC/AHA Joint Committee Members, O'Gara PT, Beckman JA, Levine GN, Al-Khatib SM, Armbruster A, Birtcher KK, Cigarroa J, Dixon DL, de Las Fuentes L, Deswal A, Fleisher LA, Gentile F, Goldberger ZD, Gorenek B, Haynes N, Hernandez AF, Hlatky MA, Joglar JA, Jones WS, Marine JE, Mark D, Palaniappan L, Piano MR, Tamis-Holland J, Wijeyesundera DN, Woo YJ. 2020 AHA/ACC guideline for the diagnosis and treatment of patients with hypertrophic cardiomyopathy: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2021 Jul;162(1):e23-e106
4. Maron BJ, Maron MS, Wigle ED, Braunwald E. The 50-year history, controversy, and clinical implications of left ventricular outflow tract obstruction in hypertrophic cardiomyopathy from idiopathic hypertrophic subaortic stenosis to hypertrophic cardiomyopathy: from idiopathic hypertrophic subaortic stenosis to hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2009 Jul 14;54(3):191-200
5. Teare D. Asymmetrical hypertrophy of the heart in young adults. *Br Heart J*. 1958;20:1-18
6. Braunwald E, Lambrew CT, Rockoff SD, Ross J Jr, Morrow AG. Idiopathic hypertrophic subaortic stenosis. I. A description of the disease based on an analysis of 64 patients. *Circulation* 1964; 30: Suppl 4:3-119.
7. Maron BJ. Hypertrophic cardiomyopathy: a systematic review. *JAMA* 2002; 287:1308-20
8. Maron BJ, Ommen SR, Semsarian C, Spirito P, Olivotto I, Maron MS. Hypertrophic cardiomyopathy: present and future, with translation into contemporary cardiovascular medicine. *J Am Coll Cardiol*. 2014 Jul 8;64(1):83-99

9. Ommen SR, Semsarian C. Hypertrophic cardiomyopathy: a practical approach to guideline directed management. *Lancet*. 2021 Dec 4;398(10316):2102-2108
10. Semsarian C, Ingles J, Maron MS, Maron BJ. New perspectives on the prevalence of hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2015; 65: 1249–54.
11. Maron MS, Hellawell JL, Lucove JC, Farzaneh-Far R, Olivotto I. Occurrence of clinically diagnosed hypertrophic cardiomyopathy in the United States. *Am J Cardiol* 2016; 117: 1651–54.
12. Maron BJ, Peterson EE, Maron MS, Peterson JE. Prevalence of hypertrophic cardiomyopathy in an outpatient population referred for echocardiographic study. *Am J Cardiol*. 1994 Mar 15;73(8):577-80
13. Maron BJ. Clinical Course and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2018 Aug 16;379(7):655-668
14. Maron BJ, Rowin EJ, Maron MS. Global burden of hypertrophic cardiomyopathy. *JACC Heart Fail* 2018; 6: 376-8.
15. Olivotto I, Maron MS, Adabag AS, et al. Gender-related differences in the clinical presentation and outcome of hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 480–87.
16. Maron BJ, Carney KP, Lever HM, et al. Relationship of race to sudden cardiac death in competitive athletes with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 974–80.
17. Cirino AL, Harris S, Lakdawala NK, et al. Role of genetic testing in inherited cardiovascular disease: a review. *JAMA Cardiol* 2017; 2: 1153-60.
18. Maron BJ, Maron MS, Semsarian C. Genetics of hypertrophic cardiomyopathy after 20 years: clinical perspectives. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:705–15.
19. Seidman CE, Seidman JG. Identifying sarcomere gene mutations in hypertrophic cardiomyopathy: a personal history. *Circ Res* 2011;108:743–50.
20. Ingles J, Sarina T, Yeates L, et al. Clinical predictors of genetic testing outcomes in hypertrophic cardiomyopathy. *Genet Med* 2013; 15: 972–77.
21. Ho CY, Day SM, Ashley EA, et al. Genotype and lifetime burden of disease in hypertrophic cardiomyopathy: insights from the Sarcomeric Human Cardiomyopathy Registry (SHaRE). *Circulation* 2018; 138: 1387–98.
22. Maron BJ, Maron MS. Hypertrophic cardiomyopathy. *Lancet*. 2013 Jan 19;381(9862):242-55
23. Maron BJ, Moller JH, Seidman CE, Vincent GM, Dietz HC, Moss AJ, Sondheimer HM, Pyeritz RE, McGee G, Epstein AE. Impact of laboratory

- molecular diagnosis on contemporary diagnostic criteria for genetically transmitted cardiovascular diseases:hypertrophic cardiomyopathy, long-QT syndrome, and Marfan syndrome. A statement for healthcare professionals from the Councils on Clinical Cardiology, Cardiovascular Disease in the Young, and Basic Science, American Heart Association. *Circulation*. 1998 Oct 6;98(14):1460-71
24. Marian AJ, Roberts R. Recent advances in the molecular genetics of hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*. 1995 Sep 1;92(5):1336-47.
 25. Schwartz K, Carrier L, Guicheney P, Komajda M. Molecular basis of familial cardiomyopathies. *Circulation*. 1995 Jan 15;91(2):532-40
 26. Marian AJ. Pathogenesis of diverse clinical and pathological phenotypes in hypertrophic cardiomyopathy. *Lancet*. 2000 Jan 1;355(9197):58-60
 27. Lopes LR, Zekavati A, Syrris P, Hubank M, Giambartolomei C, Dalageorgou C, Jenkins S, McKenna W, Plagnol V, Elliott PM. Genetic complexity in hypertrophic cardiomyopathy revealed by high-throughput sequencing. *J Med Genet* 2013;50:228–239
 28. Olivetto I, Girolami F, Ackerman MJ, Nistri S, Bos JM, Zachara E, Ommen SR, Theis JL, Vaubel RA, Re F, Armentano C, Poggesi C, Torricelli F, Cecchi F. Myofilament protein gene mutation screening and outcome of patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Mayo Clin Proc* 2008;83:630–638
 29. Olivetto I, Girolami F, Sciagra R, Ackerman MJ, Sotgia B, Bos JM, Nistri S, Sgalambro A, Grifoni C, Torricelli F, Camici PG, Cecchi F. Microvascular function is selectively impaired in patients with hypertrophic cardiomyopathy and sarcomere myofilament gene mutations. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:839–848.
 30. Maron BJ, Rowin EJ, Casey SA, Maron MS. How hypertrophic cardiomyopathy became a contemporary treatable genetic disease with low mortality: shaped by 50 years of clinical research and practice. *JAMA Cardiol* 2016; 1: 98-105.
 31. Arad M, Seidman JG, Seidman CE. Phenotypic diversity in hypertrophic cardiomyopathy. *Hum Mol Genet*. 2002 Oct 1;11(20):2499-506
 32. Maron BJ, Maron MS. The remarkable 50 years of imaging in HCM and how it has changed diagnosis and management: from M-mode echocardiography to CMR. *JACC Cardiovasc Imaging* 2016; 9: 858-72.
 33. Yamaguchi H, Ishimura T, Nishiyama S, Nagasaki F, Nakanishi S, Takatsu F, Nishijo T, Umeda T, Machii K. Hypertrophic nonobstructive cardiomyopathy with giant negative T waves (apical hypertrophy): ventriculographic and echocardiographic features in 30 patients. *Am J Cardiol*. 1979 Sep;44(3):401-12

34. Spirito P, Bellone P, Harris KM, Bernabò P, Bruzzi P, Maron BJ. Magnitude of left ventricular hypertrophy and risk of sudden death in hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2000; 342: 1778-85
35. Klues HG, Schiffers A, Maron BJ. Phenotypic spectrum and patterns of left ventricular hypertrophy in hypertrophic cardiomyopathy: morphologic observations and significance as assessed by two-dimensional echocardiography in 600 patients. *J Am Coll Cardiol*. 1995 Dec;26(7):1699-708
36. Reant P, Donal E, Schnell F, Reynaud A, Daudin M, Pillois X, Dijos M, Landelle M, Peyrou J, Cornolle C, Laurent F, Montaudon M, Roudaut R, Lafitte S. Clinical and imaging description of the Maron subtypes of hypertrophic cardiomyopathy. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2015 Jan;31(1):47-55
37. Maron MS, Olivetto I, Zenovich AG, et al. Hypertrophic cardiomyopathy is predominantly a disease of left ventricular outflow tract obstruction. *Circulation* 2006; 114: 2232-9.
38. Iliceto S, Razzolini R. *Manuale di Cardiologia* (I edizione), Piccin
39. Sherrid MV, Gunsburg DZ, Moldenhauer S, Pearle G. Systolic anterior motion begins at low left ventricular outflow tract velocity in obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 1344–54.
40. Kim D-H, Handschumacher MD, Levine RA, et al. In vivo measurement of mitral leaflet surface area and subvalvular geometry in patients with asymmetrical septal hypertrophy: insights into the mechanism of outflow tract obstruction. *Circulation* 2010; 122: 1298–307.
41. Maron MS, Maron BJ. Clinical impact of contemporary cardiovascular magnetic resonance imaging in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2015; 132: 292-8.
42. Sherrid MV, Balaram S, Kim B, Axel L, Swistel DG. The mitral valve in obstructive hypertrophic cardiomyopathy: a test in context. *J Am Coll Cardiol* 2016; 67: 1846-58.
43. Ferrans VJ, Morrow AG, Roberts WC. Myocardial ultrastructure in idiopathic hypertrophic subaortic stenosis. A study of operatively excised left ventricular outflow tract muscle in 14 patients. *Circulation*. 1972 Apr;45(4):769-92
44. Maron BJ, Roberts WC. Quantitative analysis of cardiac muscle cell disorganization in the ventricular septum of patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*. 1979 Apr;59(4):689-706
45. St John Sutton MG, Lie JT, Anderson KR, O'Brien PC, Frye RL. Histopathological specificity of hypertrophic obstructive cardiomyopathy.

- Myocardial fibre disarray and myocardial fibrosis. *Br Heart J.* 1980 Oct;44(4):433-43
46. Arnava AM, Elliott PM, Mahon N, Davies MJ, McKenna WJ. Relation between myocyte disarray and outcome in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 2001 Aug 1;88(3):275-9
 47. Maron BJ, Anan TJ, Roberts WC. Quantitative analysis of the distribution of cardiac muscle cell disorganization in the left ventricular wall of patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation.* 1981 Apr;63(4):882-94
 48. Olivetto I, d'Amati G, Basso C, et al. Defining phenotypes and disease progression in sarcomeric cardiomyopathies: contemporary role of clinical investigations. *Cardiovasc Res.* 2015;105(4):409-423.
 49. Cannon RO 3rd, Rosing DR, Maron BJ, Leon MB, Bonow RO, Watson RM, Epstein SE. Myocardial ischemia in patients with hypertrophic cardiomyopathy: contribution of inadequate vasodilator reserve and elevated left ventricular filling pressures. *Circulation.* 1985 Feb;71(2):234-4
 50. Krams R, Kofflard MJ, Duncker DJ, Von Birgelen C, Carlier S, Kliffen M, ten Cate FJ, Serruys PW. Decreased coronary flow reserve in hypertrophic cardiomyopathy is related to remodeling of the coronary microcirculation. *Circulation.* 1998 Jan 27;97(3):230-3
 51. Soullier C, Obert P, Doucende G, et al. Exercise response in hypertrophic cardiomyopathy: blunted left ventricular deformational and twisting reserve with altered systolic-diastolic coupling. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2012;5:324-32.
 52. Villemain O, Correia M, Mousseaux E, et al. Myocardial stiffness evaluation using noninvasive shear wave imaging in healthy and hypertrophic cardiomyopathic adults. *J Am Coll Cardiol Img.* 2019;12:1135-45.
 53. Rakowski H, Carasso S. Quantifying diastolic function in hypertrophic cardiomyopathy: the ongoing search for the holy grail. *Circulation.* 2007 Dec 4;116(23):2662-5
 54. Ohsato K, Shimizu M, Sugihara N, Konishi K, Takeda R. Histopathological factors related to diastolic function in myocardial hypertrophy. *Jpn Circ J.* 1992 Apr;56(4):325-33
 55. Chang SA, Lee SC, Choe YH, Hahn HJ, Jang SY, Park SJ, Choi JO, Park SW, Oh JK. Effects of hypertrophy and fibrosis on regional and global functional heterogeneity in hypertrophic cardiomyopathy. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2012 Dec;28 Suppl 2:133-40
 56. Dass S, Cochlin LE, Suttie JJ, et al. Exacerbation of cardiac energetic impairment during exercise in hypertrophic cardiomyopathy: a potential mechanism for diastolic dysfunction. *Eur Heart J.* 2015;36:1547-54.

57. Desai MY, Bhonsale A, Patel P, et al. Exercise echocardiography in asymptomatic HCM: exercise capacity, and not LV outflow tract gradient predicts long-term outcomes. *J Am Coll Cardiol Img.* 2014;7:26–36.
58. Maron BJ, Wolfson JK, Epstein SE, et al. Intramural (“small vessel”) coronary artery disease in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 1986;8:545–57.
59. Karamitsos TD, Dass S, Suttie J, et al. Blunted myocardial oxygenation response during vasodilator stress in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2013;61:1169–76.
60. Raphael CE, Cooper R, Parker KH, et al. Mechanisms of myocardial ischemia in hypertrophic cardiomyopathy: insights from wave intensity analysis and magnetic resonance. *J Am Coll Cardiol.* 2016;68:1651–60.
61. Sorajja P, Ommen SR, Nishimura RA, et al. Adverse prognosis of patients with hypertrophic cardiomyopathy who have epicardial coronary artery disease. *Circulation.* 2003;108:2342–8.
62. Basso C, Thiene G, Corrado D, Buja G, Melacini P, Nava A. Hypertrophic cardiomyopathy and sudden death in the young: pathologic evidence of myocardial ischemia. *Hum Pathol.* 2000 Aug;31(8):988-98
63. Rowin EJ, Maron BJ, Haas TS, et al. Hypertrophic cardiomyopathy with left ventricular apical aneurysm: implications for risk stratification and management. *J Am Coll Cardiol.* 2017;69:761–73.
64. Binder J, Attenhofer Jost CH, Klarich KW, et al. Apical hypertrophic cardiomyopathy: prevalence and correlates of apical outpouching. *J Am Soc Echocardiogr.* 2011;24:775–81.
65. Maron MS, Olivotto I, Betocchi S, et al. Effect of left ventricular outflow tract obstruction on clinical outcome in hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med.* 2003;348:295–303.
66. Sorajja P, Nishimura RA, Gersh BJ, et al. Outcome of mildly symptomatic or asymptomatic obstructive hypertrophic cardiomyopathy: a long-term follow-up study. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54:234–41.
67. Maron MS, Olivotto I, Harrigan C, et al. Mitral valve abnormalities identified by cardiovascular magnetic resonance represent a primary phenotypic expression of hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation.* 2011;124:40–7
68. Gimeno JR, Tome-Esteban M, Lofiego C, Hurtado J, Pantazis A, Mist B, Lambiase P, McKenna WJ, Elliott PM. Exercise-induced ventricular arrhythmias and risk of sudden cardiac death in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2009;30:2599–2605.

69. Shah JS, Esteban MT, Thaman R, Sharma R, Mist B, Pantazis A, Ward D, Kohli SK, Page SP, Demetrescu C, Sevdalis E, Keren A, Pellerin D, McKenna WJ, Elliott PM. Prevalence of exercise-induced left ventricular outflow tract obstruction in symptomatic patients with non-obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Heart* 2008; 94:1288–1294
70. Rapezzi C, Arbustini E, Caforio AL, Charron P, Gimeno-Blanes J, Helio T, Linhart A, Mogensen J, Pinto Y, Ristic A, Seggewiss H, Sinagra G, Tavazzi L, Elliott PM. Diagnostic work-up in cardiomyopathies: bridging the gap between clinical phenotypes and final diagnosis. A position statement from the ESC Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J* 2013;34:1448–1458
71. Maron BJ, Mathenge R, Casey SA, Poliac LC, Longe TF. Clinical profile of hypertrophic cardiomyopathy identified de novo in rural communities. *J Am Coll Cardiol*. 1999 May;33(6):1590-5
72. Spirito P, Autore C. Management of hypertrophic cardiomyopathy. *BMJ*. 2006 May 27;332(7552):1251-5
73. Maron BJ. The electrocardiogram as a diagnostic tool for hypertrophic cardiomyopathy: revisited. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2001 Oct;6(4):277-9
74. McLeod CJ, Ackerman MJ, Nishimura RA, Tajik AJ, Gersh BJ, Ommen SR. Outcome of patients with hypertrophic cardiomyopathy and a normal electrocardiogram. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:229–233.
75. Monserrat L, Elliott PM, Gimeno JR, Sharma S, Penas-Lado M, McKenna WJ. Nonsustained ventricular tachycardia in hypertrophic cardiomyopathy: an independent marker of sudden death risk in young patients. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:873–879
76. Adabag AS, Casey SA, Kuskowski MA, Zenovich AG, Maron BJ. Spectrum and prognostic significance of arrhythmias on ambulatory Holter electrocardiogram in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:697–704.
77. Maron BJ, Savage DD, Wolfson JK, Epstein SE. Prognostic significance of 24 hour ambulatory electrocardiographic monitoring in patients with hypertrophic cardiomyopathy: a prospective study. *Am J Cardiol*. 1981 Aug;48(2):252-7
78. Maron MS, Maron BJ, Harrigan C, et al. Hypertrophic cardiomyopathy phenotype revisited after 50 years with cardiovascular magnetic resonance. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:220–8.
79. Maron BJ, Ackerman MJ, Nishimura RA, et al. Task force 4: hypertrophic cardiomyopathy and other cardiomyopathies, mitral valve prolapse, myocarditis and Marfan syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:1340–5.

80. Williams LK, Frenneaux MP, Steeds RP. Echocardiography in hypertrophic cardiomyopathy diagnosis, prognosis, and role in management. *Eur J Echocardiogr.* 2009 Dec;10(8):iii9-14
81. Doi YL, Deanfield JE, McKenna WJ, Dargie HJ, Oakley CM, Goodwin JF. Echocardiographic differentiation of hypertensive heart disease and hypertrophic cardiomyopathy. *Br Heart J* 1980;44:395–400.
82. Thaman R, Gimeno JR, Murphy RT, Kubo T, Sachdev B, Mogensen J, Elliott PM, McKenna WJ. Prevalence and clinical significance of systolic impairment in hypertrophic cardiomyopathy. *Heart.* 2005 Jul;91(7):920-5
83. Harris KM, Spirito P, Maron MS, Zenovich AG, Formisano F, Lesser JR et al. Prevalence, clinical profile, and significance of left ventricular remodeling in the end-stage phase of hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2006;114:216–25.
84. Nistri S, Olivotto I, Betocchi S, Losi MA, Valsecchi G, Pinamonti B, Conte MR, Casazza F, Galderisi M, Maron BJ, Cecchi F. Prognostic significance of left atrial size in patients with hypertrophic cardiomyopathy (from the Italian Registry for Hypertrophic Cardiomyopathy). *Am J Cardiol* 2006;98:960–965.
85. Maron BJ, Epstein SE. Hypertrophic cardiomyopathy. Recent observations regarding the specificity of three hallmarks of the disease: asymmetric septal hypertrophy, septal disorganization and systolic anterior motion of the anterior mitral leaflet *Am J Cardiol* 1980;45:141–54
86. Pearson AC, Pasierski TJ, Orsinelli DA, Gray P, Huschart K. Systolic anterior motion of the mitral chordae tendineae: prevalence and clinical and Doppler-echocardiographic features. *Am Heart J* 1996;13:748–53.
87. Maslow AD, Regan MM, Haering JM, Johnson RG, Levine RA. Echocardiographic predictors of left ventricular outflow tract obstruction and systolic anterior motion of the mitral valve after mitral valve reconstruction for myxomatous valve disease. *J Am Coll Cardiol.* 1999 Dec;34(7):2096-104
88. Losi MA, Nistri S, Galderisi M, Betocchi S, Cecchi F, Olivotto I, Agricola E, Ballo P, Buralli S, D'Andrea A, D'Errico A, Mele D, Sciomer S, Mondillo S; Working Group of Echocardiography of the Italian Society of Cardiology. Echocardiography in patients with hypertrophic cardiomyopathy: usefulness of old and new techniques in the diagnosis and pathophysiological assessment. *Cardiovasc Ultrasound.* 2010 Mar 17;8:7
89. Ho CY, Sweitzer NK, McDonough B, Maron BJ, Casey SA, Seidman JG, Seidman CE, Solomon SD. Assessment of diastolic function with Doppler tissue imaging to predict genotype in preclinical hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation.* 2002 Jun 25;105(25):2992-7

90. Feigenbaum H, Armstrong W.F, Ryan T, Feigenbaum's Echocardiography, Lippincott Williams & Williams, 2005, 6th edition
91. Nishimura RA, Appleton CP, Redfield MM, Ilstrup DM, Holmes DR Jr, Tajik AJ. Noninvasive Doppler echocardiographic evaluation of left ventricular filling pressures in patients with cardiomyopathies: a simultaneous Doppler echocardiographic and cardiac catheterization study. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:1226–33.
92. Ho CY, Solomon SD. A clinician's guide to tissue Doppler imaging. *Circulation*. 2006 Mar 14;113(10):e396-8
93. Nagueh SF, Lakkis NM, Middleton KJ, Spencer WH 3rd, Zoghbi WA, Quiñones MA. Doppler estimation of left ventricular filling pressures in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*. 1999 Jan 19;99(2):254-61
94. D'Andrea A, D'Andrea L, Caso P, Scherillo M, Zeppilli P, Calabrò R. The usefulness of Doppler myocardial imaging in the study of the athlete's heart and in the differential diagnosis between physiological and pathological ventricular hypertrophy. *Echocardiography*. 2006 Feb;23(2):149-57.
95. Inciardi RM, Galderisi M, Nistri S, Santoro C, Cicoira M, Rossi A. Echocardiographic advances in hypertrophic cardiomyopathy: Three-dimensional and strain imaging echocardiography. *Echocardiography*. 2018 May;35(5):716-726
96. Rowin EJ, Maron MS, Chan RH, et al. Interaction of adverse disease-related pathways in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2017; 120: 2256-64.
97. Elliott PM, Poloniecki J, Dickie S, Sharma S, Monserrat L, Varnava A, Mahon NG, McKenna WJ. Sudden death in hypertrophic cardiomyopathy: identification of high risk patients. *J Am Coll Cardiol*. 2000 Dec;36(7):2212-8
98. Maron BJ, Bonow RO, Cannon RO 3rd, Leon MB, Epstein SE. Hypertrophic cardiomyopathy. Interrelations of clinical manifestations, pathophysiology, and therapy (1). *N Engl J Med*. 1987 Mar 26;316(13):780-9
99. Weng Z, Yao J, Chan RH, He J, Yang X, Zhou Y, He Y. Prognostic Value of LGE-CMR in HCM: A Meta-Analysis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2016 Dec;9(12):1392-1402
100. Galati G, Leone O, Pasquale F, et al. Histological and histometric characterization of myocardial fibrosis in end-stage hypertrophic cardiomyopathy: a clinicalpathological study of 30 explanted hearts. *Circ Heart Fail* 2016; 9(9): e003090.
101. Ho CY, López B, Coelho-Filho OR, et al. Myocardial fibrosis as an early manifestation of hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2010; 363: 552-63.

102. Maron BJ, Gross BW, Stark SI. Images in cardiovascular medicine. Extreme left ventricular hypertrophy. *Circulation*. 1995 Nov 1;92(9):2748
103. Elliott PM, Gimeno Blanes JR, Mahon NG, Poloniecki JD, McKenna WJ. Relation between severity of left-ventricular hypertrophy and prognosis in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Lancet*. 2001 Feb 10;357(9254):420-4
104. Maron BJ, Shen WK, Link MS, Epstein AE, Almquist AK, Daubert JP, Bardy GH, Favale S, Rea RF, Boriani G, Estes NA 3rd, Spirito P. Efficacy of implantable cardioverter-defibrillators for the prevention of sudden death in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2000 Feb 10;342(6):365-73.
105. Nattel P, Polikar R, Peterson KL. Hypertrophic cardiomyopathy and sudden death. *N Engl J Med*. 1988 May 12;318(19):1255-7
106. Maki S, Ikeda H, Muro A, Yoshida N, Shibata A, Koga Y, Imaizumi T. Predictors of sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 1998 Sep 15;82(6):774-8
107. Maron BJ. Contemporary insights and strategies for risk stratification and prevention of sudden death in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2010; 121: 445–56
108. Maron BJ, Maron MS, Lesser JR, Hauser RG, Haas TS, Harrigan CJ, Appelbaum E, Main ML, Roberts WC. Sudden cardiac arrest in hypertrophic cardiomyopathy in the absence of conventional criteria for high risk status. *Am J Cardiol*. 2008 Feb 15;101(4):544-7
109. Maron BJ, Doerer JJ, Haas TS, Tierney DM, Mueller FO. Sudden deaths in young competitive athletes: analysis of 1866 deaths in the United States, 1980–2006. *Circulation* 2009; 119: 1085–92.
110. Elliott PM, Sharma S, Varnava A, Poloniecki J, Rowland E, McKenna WJ. Survival after cardiac arrest or sustained ventricular tachycardia in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 1999 May;33(6):1596-601
111. Melacini P, Maron BJ, Bobbo F, Basso C, Tokajuk B, Zucchetto M, Thiene G, Iliceto S. Evidence that pharmacological strategies lack efficacy for the prevention of sudden death in hypertrophic cardiomyopathy. *Heart*. 2007 Jun;93(6):708-10
112. Maron BJ, Casey SA, Poliac LC, Gohman TE, Almquist AK, Aeppli DM. Clinical course of hypertrophic cardiomyopathy in a regional United States cohort. *JAMA*. 1999 Feb 17;281(7):650-5

113. Cecchi F, Olivotto I, Monterecci A, Santoro G, Dolara A, Maron BJ. Hypertrophic cardiomyopathy in Tuscany: clinical course and outcome in an unselected regional population. *J Am Coll Cardiol.* 1995 Nov 15;26(6):1529-36
114. Robinson K, Frenneaux MP, Stockins B, Karatasakis G, Poloniecki JD, McKenna WJ. Atrial fibrillation in hypertrophic cardiomyopathy: a longitudinal study. *J Am Coll Cardiol.* 1990 May;15(6):1279-85
115. Olivotto I, Cecchi F, Casey SA, Dolara A, Traverse JH, Maron BJ. Impact of atrial fibrillation on the clinical course of hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation.* 2001 Nov 20;104(21):2517-24
116. Maron BJ, Olivotto I, Bellone P, Conte MR, Cecchi F, Flygenring BP, Casey SA, Gohman TE, Bongioanni S, Spirito P. Clinical profile of stroke in 900 patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2002 Jan 16;39(2):301-7
117. Maron BJ, Desai MY, Nishimura RA, Spirito P, Rakowski H, Towbin JA, Dearani JA, Rowin EJ, Maron MS, Sherrid MV. Management of Hypertrophic Cardiomyopathy: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol.* 2022 Feb 1;79(4):390-414
118. Melacini P, Basso C, Angelini A, Calore C, Bobbo F, Tokajuk B, Bellini N, Smaniotto G, Zucchetto M, Iliceto S, Thiene G, Maron BJ. Clinicopathological profiles of progressive heart failure in hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J.* 2010 Sep;31(17):2111-23
119. Maron BJ, Rowin EJ, Casey SA, et al. Risk stratification and outcome of patients with hypertrophic cardiomyopathy ≥ 60 years of age. *Circulation* 2013; 127: 585-93.
120. Maron BJ, Rowin EJ, Udelson JE, Maron MS. Clinical spectrum and management of heart failure in hypertrophic cardiomyopathy. *JACC Heart Fail* 2018; 6: 353-63.
121. Fumagalli C, Maurizi N, Day SM, et al. Association of obesity with adverse long-term outcomes in hypertrophic cardiomyopathy. *JAMA Cardiol.* 2020;5:65–72.
122. Wigle ED, Rakowski H, Kimball BP, Williams WG. Hypertrophic cardiomyopathy. Clinical spectrum and treatment. *Circulation.* 1995 Oct 1;92(7):1680-92
123. Sherrid MV, Barac I, McKenna WJ, Elliott PM, Dickie S, Chojnowska L, Casey S, Maron BJ. Multicenter study of the efficacy and safety of disopyramide in obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2005 Apr 19;45(8):1251-8

124. Nistri S, Olivotto I, Maron MS, Ferrantini C, Coppini R, Grifoni C, Baldini K, Sgalambro A, Cecchi F, Maron BJ. β Blockers for prevention of exercise-induced left ventricular outflow tract obstruction in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 2012 Sep 1;110(5):715-9
125. Krajcer Z, Leachman RD, Cooley DA, Coronado R. Septal myotomy-myomectomy versus mitral valve replacement in hypertrophic cardiomyopathy. Ten-year follow-up in 185 patients. *Circulation*. 1989 Sep;80(3 Pt 1):I57-64
126. McIntosh CL, Maron BJ. Current operative treatment of obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*. 1988 Sep;78(3):487-95
127. Maron BJ, Yacoub M, Dearani JA. Controversies in cardiovascular medicine. Benefits of surgery in obstructive hypertrophic cardiomyopathy: bring septal myectomy back for European patients. *Eur Heart J*. 2011 May;32(9):1055-8
128. Maron BJ. Controversies in cardiovascular medicine. Surgical myectomy remains the primary treatment option for severely symptomatic patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2007;116:196–206.
129. Ommen SR, Maron BJ, Olivotto I, et al. Longterm effects of surgical septal myectomy on survival in patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2005;46: 470–6
130. Lakkis NM, Nagueh SF, Kleiman NS, Killip D, He ZX, Verani MS, Roberts R, Spencer WH 3rd. Echocardiography-guided ethanol septal reduction for hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Circulation*. 1998 Oct 27;98(17):1750-5
131. Nagueh SF, Ommen SR, Lakkis NM, Killip D, Zoghbi WA, Schaff HV, Danielson GK, Quiñones MA, Tajik AJ, Spencer WH. Comparison of ethanol septal reduction therapy with surgical myectomy for the treatment of hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2001 Nov 15;38(6):1701-6
132. Wagle ED, Schwartz L, Woo A, Rakowski H. To ablate or operate? that is the question! *J Am Coll Cardiol*. 2001 Nov 15;38(6):1707-10
133. Qin JX, Shiota T, Lever HM, Kapadia SR, Sitges M, Rubin DN, Bauer F, Greenberg NL, Agler DA, Drinko JK, Martin M, Tuzcu EM, Smedira NG, Lytle B, Thomas JD. Outcome of patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy after percutaneous transluminal septal myocardial ablation and septal myectomy surgery. *J Am Coll Cardiol*. 2001 Dec;38(7):1994-2000
134. Maron BJ. Role of alcohol septal ablation in treatment of obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Lancet*. 2000 Feb 5;355(9202):425-6

135. Shirani J, Maron BJ, Cannon RO 3rd, Shahin S, Roberts WC. Clinicopathologic features of hypertrophic cardiomyopathy managed by cardiac transplantation. *Am J Cardiol.* 1993 Aug 15;72(5):434-40
136. Maron MS, Kalsmith BM, Udelson JE, Li W, DeNofrio D. Survival after cardiac transplantation in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circ Heart Fail.* 2010 Sep;3(5):574-9
137. Maron BJ, McKenna WJ, Danielson GK, Kappenberger LJ, Kuhn HJ, Seidman CE, Shah PM, Spencer WH 3rd, Spirito P, Ten Cate FJ, Wigle ED; Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. American College of Cardiology; Committee for Practice Guidelines. European Society of Cardiology. American College of Cardiology/European Society of Cardiology clinical expert consensus document on hypertrophic cardiomyopathy. A report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2003 Nov 5;42(9):1687-713
138. Maron BJ, Shen W-K, Link MS, et al. Efficacy of implantable cardioverter-defibrillators for the prevention of sudden death in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2000; 342: 365–73.
139. Maron BJ, Spirito P, Shen W-K, et al. Implantable cardioverter-defibrillators and prevention of sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy. *JAMA* 2007; 298: 405–12.
140. Maron BJ, Spirito P. Implantable defibrillators and prevention of sudden death in hypertrophic cardiomyopathy. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2008; 19: 1118–26.
141. O'Mahony C, Tome-Esteban M, Lambiase PD, Pantazis A, Dickie S, McKenna WJ, Elliott PM. A validation study of the 2003 American College of Cardiology/European Society of Cardiology and 2011 American College of Cardiology Foundation/ American Heart Association risk stratification and treatment algorithms for sudden cardiac death in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Heart* 2013; 99:534–541
142. O'Mahony C, Jichi F, Pavlou M, Monserrat L, Anastasakis A, Rapezzi C, Biagini E, Gimeno JR, Limongelli G, McKenna WJ, Omar RZ, Elliott PM. A novel clinical risk prediction model for sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy (HCM Risk-SCD). *Eur Heart J* 2014;35:2010–2020
143. Miron A, Lafreniere-Roula M, Fan CS, et al. A validated model for sudden cardiac death risk prediction in pediatric hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation.* 2020;142:217–29
144. Norrish G, Ding T, Field E, et al. Development of a novel risk prediction model for sudden cardiac death in childhood hypertrophic cardiomyopathy (HCM Risk-Kids). *JAMA Cardiol.* 2019;4:918–27.

145. Wells S, Rowin EJ, Bhatt V, et al. Association between race and clinical profile of patients referred for hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*. 2018;137:1973–5.
146. Olivotto I, Maron MS, Adabag AS, et al. Gender-related differences in the clinical presentation and outcome of hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46:480–7.
147. Spirito P, Autore C, Rapezzi C, Bernabo P, Badagliacca R, Maron MS, Bongioanni S, Coccolo F, Estes NA, Barilla CS, Biagini E, Quarta G, Conte MR, Bruzzi P, Maron BJ. Syncope and risk of sudden death in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2009;119:1703–1710
148. Elliott P, Gimeno J, Tome M, McKenna W. Left ventricular outflow tract obstruction and sudden death risk in hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2006;27:3073–3074
149. Cecchi F, Olivotto I, Monterege A, Squillatini G, Dolara A, Maron BJ. Prognostic value of non-sustained ventricular tachycardia and the potential role of amiodarone treatment in hypertrophic cardiomyopathy: assessment in an unselected non-referral based patient population. *Heart* 1998;79:331–336
150. Burton H., Alberg C., Stewart A. Heart to Heart: Inherited Cardiovascular Conditions Services – A Needs Assessment and Service Review. PHG Foundation, UK, 2009.
151. Autore C, Bernabo P, Barilla CS, Bruzzi P, Spirito P. The prognostic importance of left ventricular outflow obstruction in hypertrophic cardiomyopathy varies in relation to the severity of symptoms. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:1076–1080.
152. O'Mahony C, Lambiase PD, Quarta G, Cardona M, Calcagnino M, Tsovolas K, Al Shaikh S, Rahman SM, Arnous S, Jones S, McKenna W, Elliott P. The long-term survival and the risks and benefits of implantable cardioverter defibrillators in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Heart* 2012;98:116–125
153. Schinkel AF, Vriesendorp PA, Sijbrands EJ, Jordaens LJ, Ten Cate FJ, Michels M. Outcome and complications after implantable cardioverter defibrillator therapy in hypertrophic cardiomyopathy: systematic review and meta-analysis. *Circ Heart Fail* 2012;5:552–559.
154. Topilsky Y, Pereira NL, Shah DK, Boilson B, Schirger JA, Kushwaha SS, Joyce LD, Park SJ. Left ventricular assist device therapy in patients with restrictive and hypertrophic cardiomyopathy. *Circ Heart Fail* 2011;4:266–275
155. Maron MS, Finley JJ, Bos JM, et al. Prevalence, clinical significance, and natural history of left ventricular apical aneurysms in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2008; 118: 1541–49

156. Adabag AS, Maron BJ, Appelbaum E, et al. Occurrence and frequency of arrhythmias in hypertrophic cardiomyopathy in relation to delayed enhancement on cardiovascular magnetic resonance. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 1369–74.
157. Chan R, Maron BJ, Olivotto I, Assienza G, Hong S, Lesser J. Prognostic utility of contrast-enhanced cardiovascular magnetic resonance in hypertrophic cardiomyopathy: an international multicenter study. *J Am Coll Cardiol* 2012; 59: E1570
158. Vriesendorp PA, Schinkel AF, Van Cleemput J, et al. Implantable cardioverter-defibrillators in hypertrophic cardiomyopathy: patient outcomes, rate of appropriate and inappropriate interventions, and complications. *Am Heart J* 2013; 166:496–502.
159. Christiaans I, van Engelen K, van Langen IM, et al. Risk stratification for sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy: systematic review of clinical risk markers. *Europace* 2010;12: 313–21.
160. Boriani G, Maron BJ, Shen W-K, et al. Prevention of sudden death in hypertrophic cardiomyopathy: but which defibrillator for which patient? *Circulation* 2004;110:e438–42.
161. Hauser RG. The subcutaneous implantable cardioverter-defibrillator: should patients want one? *J Am Coll Cardiol* 2013;61:20–2.
162. Maron MS, Rowin EJ, Wessler BS, et al. Enhanced American College of Cardiology/American Heart Association strategy for prevention of sudden cardiac death in high-risk patients with hypertrophic cardiomyopathy. *JAMA Cardiol.* 2019;4:644–57.
163. O'Mahony C, Jichi F, Ommen SR, et al. International external validation study of the 2014 European Society of Cardiology guidelines on sudden cardiac death prevention in hypertrophic cardiomyopathy (EVIDENCE-HCM) *Circulation.* 2018;137:1015–23
164. Bos JM, Maron BJ, Ackerman MJ, et al. Role of family history of sudden death in risk stratification and prevention of sudden death with implantable defibrillators in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 2010;106:1481–6.
165. Dimitrow PP, Chojnowska L, Rudzinski T, et al. Sudden death in hypertrophic cardiomyopathy: old risk factors re-assessed in a new model of maximalized follow-up. *Eur Heart J.* 2010;31:3084–93
166. Corona-Villalobos CP, Sorensen LL, Pozios I, et al. Left ventricular wall thickness in patients with hypertrophic cardiomyopathy: a comparison between cardiac magnetic resonance imaging and echocardiography. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2016;32:945–5

167. Bois JP, Geske JB, Foley TA, et al. Comparison of maximal wall thickness in hypertrophic cardiomyopathy differs between magnetic resonance imaging and transthoracic echocardiography. *Am J Cardiol.* 2017;119:643–50
168. Maron MS, Lesser JR, Maron BJ. Management implications of massive left ventricular hypertrophy in hypertrophic cardiomyopathy significantly underestimated by echocardiography but identified by cardiovascular magnetic resonance. *Am J Cardiol.* 2010;105:1842–3
169. Chan RH, Maron BJ, Olivetto I, et al. Prognostic value of quantitative contrast-enhanced cardiovascular magnetic resonance for the evaluation of sudden death risk in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation.* 2014;130:484–95
170. Mentias A, Raesi-Giglou P, Smedira NG, et al. Late gadolinium enhancement in patients with hypertrophic cardiomyopathy and preserved systolic function. *J Am Coll Cardiol.* 2018;72:857–70
171. Wang W, Lian Z, Rowin EJ, et al. Prognostic implications of nonsustained ventricular tachycardia in high-risk patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2017;10:e004604
172. Maron BJ, Nishimura RA, Maron MS. Shared decision-making in HCM. *Nat Rev Cardiol.* 2017;14:125–6
173. Maron BJ, Rowin EJ, Casey SA, et al. Hypertrophic cardiomyopathy in adulthood associated with low cardiovascular mortality with contemporary management strategies. *J Am Coll Cardiol.* 2015;65:1915–28.
174. Providência R, Kramer DB, Pimenta D, et al. Transvenous implantable cardioverter-defibrillator (ICD) lead performance: a meta-analysis of observational studies. *J Am Heart Assoc.* 2015;4:e002418
175. Hauser RG, Maisel WH, Friedman PA, et al. Longevity of Sprint Fidelis implantable cardioverter-defibrillator leads and risk factors for failure: implications for patient management. *Circulation.* 2011;123:358–63
176. Quin EM, Cuoco FA, Forcina MS, et al. Defibrillation thresholds in hypertrophic cardiomyopathy. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2011;22:569–72.
177. Friedman PA, McClelland RL, Bamlet WR, et al. Dual-chamber versus single-chamber detection enhancements for implantable defibrillator rhythm diagnosis: the Detect Supraventricular Tachycardia Study. *Circulation.* 2006;113:2871–9.
178. Defaye P, Boveda S, Klug D, et al. Dual- vs. single-chamber defibrillators for primary prevention of sudden cardiac death: long-term follow-up of the

- défibrillateur automatique implantable-prévention prévention registry. *Eur J Echocardiogr.* 2017;19:1478–84
179. Maron BJ, Rowin EJ, Maron MS. Paradigm of sudden death prevention in hypertrophic cardiomyopathy. *Circ Res.* 2019;125:370–378.
180. Maron BJ, Rowin EJ, Maron MS. Evolution of risk stratification and sudden death prevention in hypertrophic cardiomyopathy: 20 years with the implantable cardioverter-defibrillator. *Heart Rhythm.* 2021;18:1012–1023.
181. Norrish G, Ding T, Field E, et al. A validation study of the European Society of Cardiology guidelines for risk stratification of sudden cardiac death in childhood hypertrophic cardiomyopathy. *Europace.* 2019;21:1559–1565.
182. Maron MS, Brush J, Rowin EJ, Maron BJ. Back to the future: predicting sudden death in hypertrophic cardiomyopathy relying on individual risk markers and physician judgment without mathematical scoring. *Heart Rhythm.* 2021;18:148–150
183. Aquaro GD, Di Bella G, Castelletti S, Maestrini V, Festa P, Ait-Ali L, Masci PG, Monti L, di Giovine G, De Lazzari M, Cipriani A, Guaricci AI, Dellegrottaglie S, Pepe A, Marra MP, Pontone G. Clinical recommendations of cardiac magnetic resonance, Part I: ischemic and valvular heart disease: a position paper of the working group 'Applicazioni della Risonanza Magnetica' of the Italian Society of Cardiology. *J Cardiovasc Med (Hagerstown).* 2017 Apr;18(4):197-208
184. Pontone G, Di Bella G, Castelletti S, Maestrini V, Festa P, Ait-Ali L, Masci PG, Monti L, di Giovine G, De Lazzari M, Cipriani A, Guaricci AI, Dellegrottaglie S, Pepe A, Marra MP, Aquaro GD. Clinical recommendations of cardiac magnetic resonance, Part II: inflammatory and congenital heart disease, cardiomyopathies and cardiac tumors: a position paper of the working group 'Applicazioni della Risonanza Magnetica' of the Italian Society of Cardiology. *J Cardiovasc Med (Hagerstown).* 2018 Apr;19(4):195
185. Poon M, Fuster V, Fayad Z. Cardiac magnetic resonance imaging: a "one-stop-shop" evaluation of myocardial dysfunction. *Curr Opin Cardiol.* 2002 Nov;17(6):663-70
186. Maron MS, Rowin EJ, Maron BJ. How to image hypertrophic cardiomyopathy. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2017;10:e0053272
187. Grothues F, Smith GC, Moon JC, Bellenger NG, Collins P, Klein HU, Pennell DJ. Comparison of interstudy reproducibility of cardiovascular magnetic resonance with two-dimensional echocardiography in normal subjects and in patients with heart failure or left ventricular hypertrophy. *Am J Cardiol.* 2002 Jul 1;90(1):29-34
188. Pons-Lladó G, Carreras F, Borrás X, Palmer J, Llauger J, Bayés de Luna A. Comparison of morphologic assessment of hypertrophic cardiomyopathy

- by magnetic resonance versus echocardiographic imaging. *Am J Cardiol.* 1997 Jun 15;79(12):1651-6
189. Pasma JL, Blanksma PK, van der Wall EE, Hamer HP, Mooyaart EL, Lie KI. Assessment of quantitative hypertrophy scores in hypertrophic cardiomyopathy: magnetic resonance imaging versus echocardiography. *Am Heart J.* 1996 Nov;132(5):1020-7
190. Moon JC, Fisher NG, McKenna WJ, Pennell DJ. Detection of apical hypertrophic cardiomyopathy by cardiovascular magnetic resonance in patients with non-diagnostic echocardiography. *Heart.* 2004 Jun;90(6):645-9.
191. Schiller NB, Shah PM, Crawford M, DeMaria A, Devereux R, Feigenbaum H, Gutgesell H, Reichek N, Sahn D, Schnittger I, et al. Recommendations for quantitation of the left ventricle by two-dimensional echocardiography. American Society of Echocardiography Committee on Standards, Subcommittee on Quantitation of Two-Dimensional Echocardiograms. *J Am Soc Echocardiogr.* 1989 Sep-Oct;2(5):358-67
192. Pennell DJ, Sechtem UP, Higgins CB, Manning WJ, Pohost GM, Rademakers FE, van Rossum AC, Shaw LJ, Yucel EK; Society for Cardiovascular Magnetic Resonance; Working Group on Cardiovascular Magnetic Resonance of the European Society of Cardiology. Clinical indications for cardiovascular magnetic resonance (CMR): Consensus Panel report. *Eur Heart J.* 2004 Nov;25(21):1940-65
193. Schwammenthal E, Wichter T, Joachimsen K, Auffermann W, Peters PE, Breithardt G. Detection of regional left ventricular asynchrony in obstructive hypertrophic cardiomyopathy by magnetic resonance imaging. *Am Heart J.* 1994 Mar;127(3):600-6
194. Xu HY, Yang ZG, Sun JY, Wen LY, Zhang G, Zhang S, Guo YK. The regional myocardial microvascular dysfunction differences in hypertrophic cardiomyopathy patients with or without left ventricular outflow tract obstruction: assessment with first-pass perfusion imaging using 3.0-T cardiac magnetic resonance. *Eur J Radiol.* 2014 Apr;83(4):665-72
195. Sipola P, Lauerma K, Husso-Saastamoinen M, Kuikka JT, Vanninen E, Laitinen T, Manninen H, Niemi P, Peuhkurinen K, Jääskeläinen P, Laakso M, Kuusisto J, Aronen HJ. First-pass MR imaging in the assessment of perfusion impairment in patients with hypertrophic cardiomyopathy and the Asp175Asn mutation of the alpha-tropomyosin gene. *Radiology.* 2003 Jan;226(1):129-37
196. Garcia-Dorado D, Oliveras J. Myocardial oedema: a preventable cause of reperfusion injury? *Cardiovasc Res.* 1993 Sep;27(9):1555-63
197. Miller S, Schick F, Scheule AM, Vogel U, Hiller R, Strotmann C, Naegele T, Hahn U, Claussen CD. Conventional high resolution versus fast T(2)-weighted MR imaging of the heart: assessment of reperfusion induced

- myocardial injury in an animal model. *Magn Reson Imaging*. 2000 Nov;18(9):1069-77
198. Soler R, Rodríguez E, Remuñán C, Bello MJ, Díaz A. Magnetic resonance imaging of primary cardiomyopathies. *J Comput Assist Tomogr*. 2003 Sep-Oct;27(5):724-34
 199. Kim RJ, Chen EL, Lima JA, Judd RM. Myocardial Gd-DTPA kinetics determine MRI contrast enhancement and reflect the extent and severity of myocardial injury after acute reperfused infarction. *Circulation*. 1996 Dec 15;94(12):3318-26
 200. Rudolph A, Abdel-Aty H, Bohl S, Boye P, Zagrosek A, Dietz R, Schulz-Menger J. Noninvasive detection of fibrosis applying contrast-enhanced cardiac magnetic resonance in different forms of left ventricular hypertrophy relation to remodeling. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:284–291.
 201. Moon JC, McKenna WJ, McCrohon JA, Elliott PM, Smith GC, Pennell DJ. Toward clinical risk assessment in hypertrophic cardiomyopathy with gadolinium cardiovascular magnetic resonance. *J Am Coll Cardiol*. 2003 May 7;41(9):1561-7
 202. Moon JC, Sachdev B, Elkington AG, McKenna WJ, Mehta A, Pennell DJ, Leed PJ, Elliott PM. Gadolinium enhanced cardiovascular magnetic resonance in Anderson- Fabry disease. Evidence for a disease specific abnormality of the myocardial interstitium. *Eur Heart J* 2003;24:2151–2155.
 203. Vogelsberg H, Mahrholdt H, Deluigi CC, Yilmaz A, Kispert EM, Greulich S, Klingel K, Kandolf R, Sechtem U. Cardiovascular magnetic resonance in clinically suspected cardiac amyloidosis: noninvasive imaging compared to endomyocardial biopsy. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:1022–1030.
 204. Rogers PJ, Geib AJ, Cuthbert D, Wei G. Apical Hypertrophic Cardiomyopathy: A Concerning Electrocardiogram in the Emergency Department. *J Emerg Med*. 2018 Jun;54(6):867-870
 205. Spirito P, Seidman CE, McKenna WJ, Maron BJ. The management of hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 1997; 336: 775–85.
 206. Maron BJ, Olivetto I, Spirito P, et al. Epidemiology of hypertrophic cardiomyopathy-related death: revisited in a large non-referral-based patient population. *Circulation* 2000; 102: 858–64.
 207. Maron MS, Rowin E, Casey S, et al. Risk stratification and outcome of patients with hypertrophic cardiomyopathy over 60 years of age: does age count? *Circulation* 2011; 124 (21 suppl): 14156 (abstr).
 208. Harrigan CJ, Peters DC, Gibson CM, Maron BJ, Manning WJ, Maron MS, Appelbaum E. Hypertrophic cardiomyopathy: quantification of late gadolinium enhancement with contrast-enhanced cardiovascular MR imaging.

Radiology. 2011 Jan;258(1):128-33. doi: 10.1148/radiol.10090526. Epub 2010 Nov 2. PMID: 21045187.

209. Spiewak M, Malek LA, Misko J, Chojnowska L, Milosz B, Klopotoski M, Petryka J, Dabrowski M, Kepka C, Ruzylo W. Comparison of different quantification methods of late gadolinium enhancement in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Eur J Radiol.* 2010 Jun;74(3):e149-53
210. Mikami Y, Kolman L, Joncas SX, Stirrat J, Scholl D, Rajchl M, Lydell CP, Weeks SG, Howarth AG, White JA. Accuracy and reproducibility of semi-automated late gadolinium enhancement quantification techniques in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2014 Oct 7;16(1):85

RINGRAZIAMENTI

Un ringraziamento speciale va a coloro che hanno consentito la realizzazione di questo lavoro: i vostri consigli e suggerimenti sono stati essenziali.

Ringrazio la mia famiglia che mi ha permesso di raggiungere questo traguardo, ma soprattutto la mia premurosa sorella che mi è stata accanto sempre, in ogni giorno della mia vita.

Infine, ringrazio i miei inestimabili amici: avervi al mio fianco in questa avventura è la miglior cosa che mi sia capitata.