

La risonanza magnetica cardiaca nella cardiomiopatia ipertrofica

Patrizia Pedrotti

Unità di Risonanza Magnetica Cardiaca - Cardiologia 4 - Ospedale Niguarda Cà Granda - Milano

Riassunto

La risonanza magnetica cardiaca (RMC) riveste un ruolo fondamentale nello studio dei pazienti affetti da cardiomiopatia ipertrofica (CI). Dal punto di vista diagnostico, riesce ad identificare forme localizzate di ipertrofia più difficilmente evidenziate con l'ecocardiografia e consente la distinzione di forme fenotipicamente simili ma in realtà di natura assai diversa, come l'amiloidosi. La RMC inoltre può riscontrare precocemente anomalie anche nei familiari dei pazienti affetti da CI. Per quanto riguarda la stratificazione prognostica, la presenza di late-enhancement è stata in diversi studi correlata ad una prognosi peggiore e può giocare un ruolo arbitrario nella decisione di impianto di defibrillatore in situazioni cliniche selezionate. La RMC può inoltre rappresentare un valido strumento per la pianificazione ed il monitoraggio post-operatorio dei pazienti sottoposti a miectomia od alcolizzazione settale.

Summary

Cardiac magnetic resonance (CMR) has a pivotal role in the evaluation of patients affected by hypertrophic cardiomyopathy (HCM). From the diagnostic point of view, CMR can identify localized forms of hypertrophy, more difficult to detect with echocardiography and differentiates phenocopies like amyloidosis. CMR can precociously detect the development of disease in family members of affected patients. Late enhancement has been linked to adverse prognosis and can be used as an arbitrator for ICD implantation in selected cases. CMR represents a valid tool in the planning of myectomy/septal ablation and in post-operative follow-up.

Parole chiave: Cardiomiopatia, Ipertrofia, Risonanza magnetica cardiaca, Late enhancement

Key words: Cardiomyopathy, Hypertrophy, Cardiac magnetic resonance, Late enhancement

Introduzione

La cardiomiopatia ipertrofica (CI) è la patologia cardiaca ereditaria più comune, con una prevalenza di 1:500 nella popolazione generale ed è la causa principale di morte improvvisa (MI) nei giovani e nei giovani atleti¹. La CI è una malattia autosomica dominante, causata da mutazioni a carico di geni che codificano proteine sarcomeriche; sono anche descritte forme autosomiche recessive, X-linked e mitocondriali a trasmissione matrilineare². La penetranza dell'ipertrofia ventricolare (IV) è molto variabile ed è largamente correlata all'età³; lo screening dei familiari di primo grado è raccomandato^{4,5}. La mortalità annuale della CI nella popolazione generale è < 1%, mentre in centri di riferimento di terzo livello può arrivare al 6-8%⁶. La storia naturale della malattia può essere benigna, consentendo ai pazienti di vivere una vita praticamente normale^{7,8}, oppure avere un decorso complicato, caratterizzato principalmente da tre aspetti, che non sono comun-

que mutualmente esclusivi: 1) morte improvvisa (MI) causata da aritmie ventricolari, più frequente nei giovani asintomatici di età < 35 aa, inclusi i giovani atleti professionisti^{9,10,11}; 2) scompenso cardiaco con dispnea, anche in presenza di funzione sistolica conservata; in una piccola percentuale di pazienti si assiste alla comparsa di disfunzione sistolica associata a rimodellamento cardiaco avverso, secondario alle estese alterazioni cicatriziali miocardiche, con progressione verso lo stato end-stage¹²; 3) comparsa di fibrillazione atriale, sia parossistica che persistente, associata a vari gradi di scompenso cardiaco e con aumentata incidenza di eventi tromboembolici¹³.

La diagnosi di CI si basa largamente su parametri determinabili attraverso metodiche di imaging cardiaco non invasivo: spessore parietale telediastolico del ventricolo sinistro ≥ 15 mm o rapporto tra spessore del setto e della parete laterale > 1.3 , in un ventricolo non dilatato, in assenza di cause secondarie di ipertrofia ventricolare.

Aspetti istopatologici

La caratteristica istopatologica tipica della CI è il disarray dei miociti e delle miofibrille; per essere diagnostico questo reperto deve interessare almeno il 5-10% dei miociti¹⁴. Altri aspetti istopatologici sono rappresentati dall'ipertrofia delle cellule miocardiche e dalla presenza di fibrosi interstiziale e di fibrosi cicatriziale sostitutiva, anche macroscopicamente evidente¹⁵. Un ulteriore aspetto caratterizzante della CI è quello della displasia dei piccoli vasi coronarici, che presentano ipertrofia delle cellule muscolari lisce della media e dell'intima, con riduzione del lume del vaso; inoltre la densità dei vasi si riduce a causa dell'aumento della quota di tessuto fibrotico perivascolare. Tali alterazioni, insieme all'aumento

damentale nella valutazione dei pazienti affetti da cardiomiopatia ipertrofica, grazie alla molteplicità di informazioni che un singolo esame può fornire:

- accurato studio morfologico biventricolare. La RMC è il gold standard per la determinazione dei volumi cardiaci, della frazione di eiezione e della massa cardiaca^{18,19};
- migliore determinazione dello spessore parietale, che può essere sottostimato anche del 10% dall'ecocardiografia nei pazienti con severa ipertrofia (> 30 mm)²⁰, con possibili implicazioni riguardo alla stratificazione prognostica del rischio di MI ed all'indicazione all'impianto di defibrillatore;
- migliore capacità di identificare rispetto all'eco-

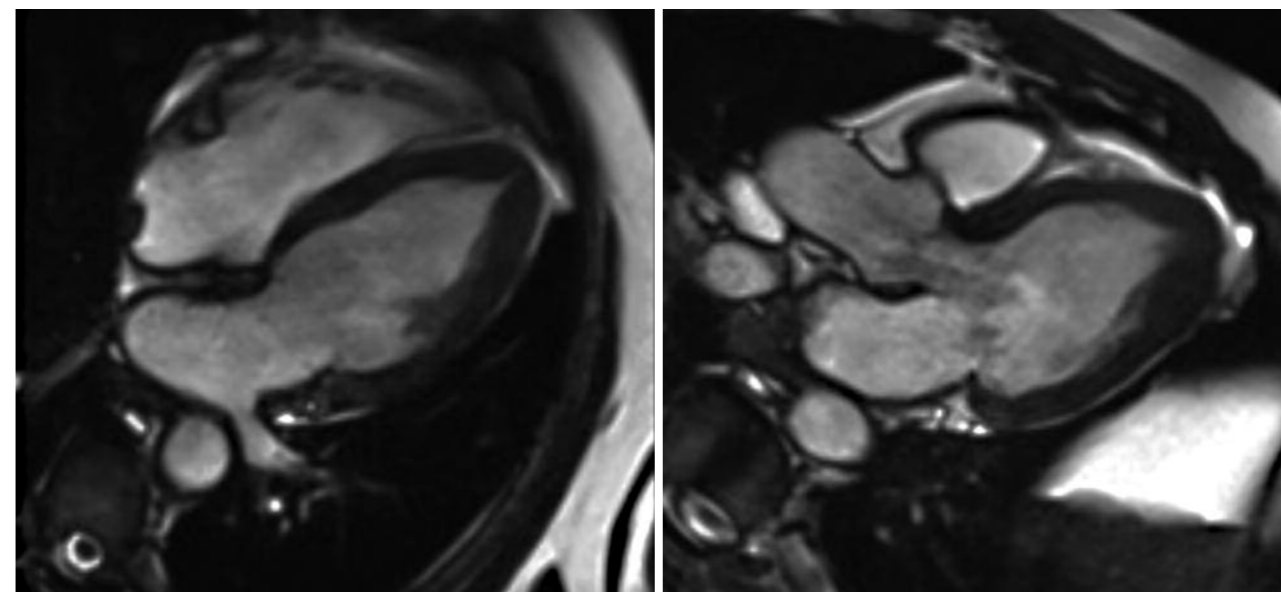


Fig. 1 - Cardiomiopatia ipertrofica apicale; immagini cine.

dello stress sub-endocardico secondario all'ostruzione all'efflusso possono essere responsabili della riduzione del flusso coronarico in questa popolazione di pazienti e rappresentare il substrato per aritmie ventricolari e la morte improvvisa¹⁶. Una severa disfunzione microvascolare è più frequentemente presente in pazienti con mutazioni delle proteine sarcomeriche rispetto ai pazienti che hanno un genotipo negativo¹⁷.

Perché utilizzare la risonanza magnetica cardiaca per la valutazione dei pazienti affetti da cardiomiopatia ipertrofica?

La risonanza magnetica cardiaca (RMC) si sta sempre più affermando come metodica di imaging fon-

diografia la variante apicale della CI²¹ (Fig. 1) e le forme focali, con ispessimento parietale localizzato del ventricolo sinistro; in questi casi la RMC può fornire informazioni determinanti per distinguere l'ipertrofia focale da forme tumorali^{22,23}; capacità di identificare accuratamente la presenza di aneurisma apicale, che rappresenta un marker prognostico negativo²⁴;

- studio della deformazione miocardica attraverso l'utilizzo di sequenze di tagging, che consentono di analizzare la posizione di markers miocardici (tags) durante il ciclo cardiaco, fornendo informazioni molto accurate relativamente alla funzione sistolica e diastolica; tali informazioni vengono

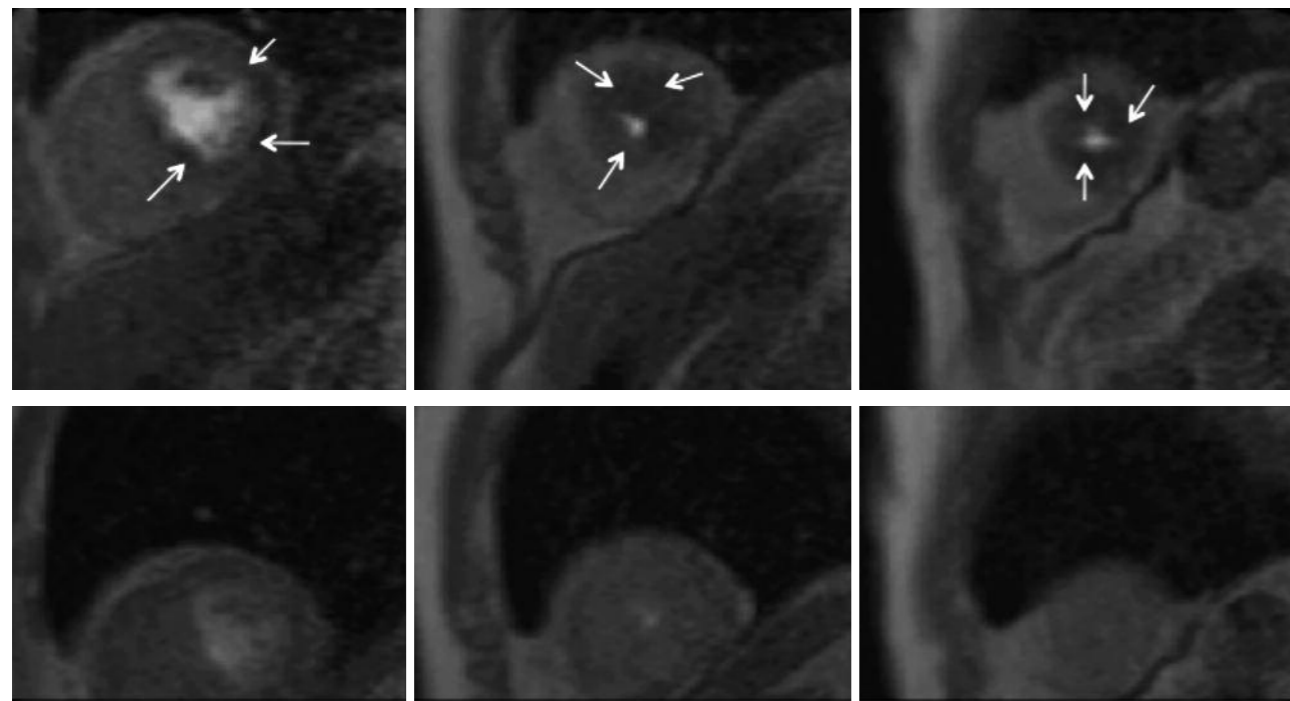


Fig. 2 - Stress con adenosina (riquadri superiori), confrontato con esame basale (riquadri inferiori). In corso di stress è evidente la marcata e diffusa ipoperfusione sub-endocardica (miocardio "scuro" in corso di primo passaggio di contrasto), indicata dalle frecce; nell'esame basale il miocardio si presenta uniformemente ben perfuso.

comunque ottenute mediante analisi post-processing con software dedicati²⁵. Molto più immediata è invece l'identificazione visuale di aree che presentano una ridotta deformazione sistolica, molto caratteristica delle aree miocardiche interessate da patologica ipertrofia del miocardio;

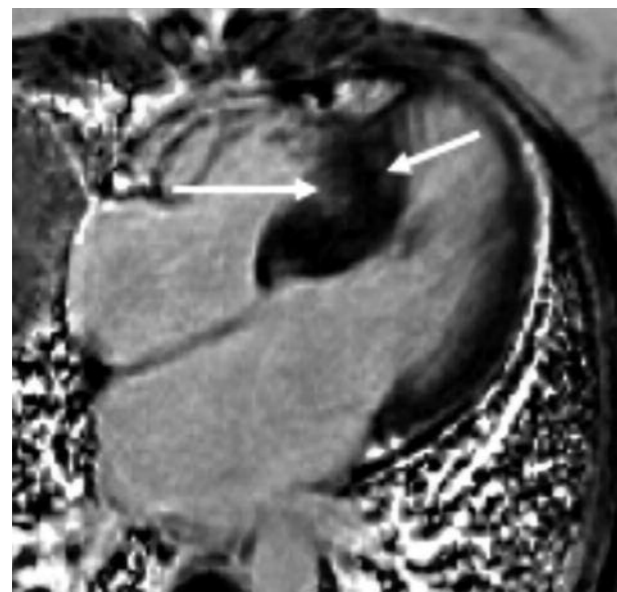


Fig. 3 - Late enhancement settale (frecce).

- identificazione e quantificazione dell'ostacolo all'efflusso ventricolare sinistro mediante immagini a contrasto di fase in-plane e through-plane, che forniscono dati paragonabili a quelli ottenuti con lo studio ecocardiografico²⁶;
- identificazione di movimento sistolico anteriore mitralico e quantificazione dell'entità del rigurgito mitralico, mediante la differenza fra lo stroke-volume del ventricolo sinistro e la gittata sistolica calcolata dalle immagini a contrasto di fase;
- identificazione di aree focali di edema/flogosi mediante l'utilizzo di sequenze T2-pesate STIR; tale reperto è correlato direttamente con l'entità dell'ipertrofia miocardica e la sua genesi non è ben chiara; tra le ipotesi possibili la presenza di fenomeni ischemici, di miocardite o le caratteristiche intrinseche del collagene depositato nei pazienti affetti da CI²⁷;
- studio della perfusione miocardica durante stress con adenosina: la severità dei difetti di perfusione è direttamente correlata con le aree di massimo spessore parietale e con la presenza di fibrosi identificata al late enhancement²⁸ (**Fig. 2**). Questi studi suggeriscono che la presenza di alterazioni della perfusione microvascolare potrebbero precedere la fibrosi miocardica ed esserne causa; l'ipo-

perfusione da stress è considerata un marker prognostico negativo;

- late-enhancement (LE): identificazione di aree patologiche miocardiche in cui si accumula il gadolinio, mezzo di contrasto paramagnetico utilizzato negli studi di risonanza magnetica, con importanti implicazioni prognostiche e di stratificazione del rischio di eventi avversi (**Fig. 3**).

I dati forniti da un singolo esame sono quindi molto numerosi e per questo motivo la RMC viene correntemente utilizzata in vari "scenari clinici", fornendo informazioni essenziali per un corretto approccio diagnostico, prognostico e terapeutico in questa popolazione di pazienti.

Scenario 1

Diagnosi differenziale dell'ipertrofia ventricolare sinistra: le "fenocopie"

La CI è responsabile della maggior parte dei casi di ipertrofia ventricolare non giustificata da alcuna causa identificabile (es. ipertensione arteriosa o stenosi aortica), tuttavia anche le più rare patologie infiltrative, come l'amiloidosi, le glicogenosi e le

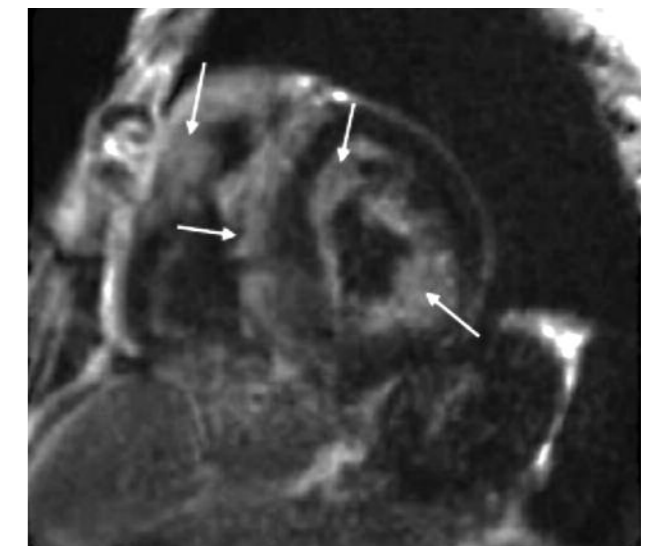


Fig. 4 - Amiloidosi cardiaca. Immagine in asse corto. Enhancement sub-endocardico globale, con interessamento anche del ventricolo destro (frecce); alterata cinetica di wash-out del contrasto (cavità ventricolare "scura" per precoce wash-out del contrasto).

malattie da accumulo lisosomiale possono presentare un aspetto morfologico del tutto indistinguibile da quello della CI ("fenocopie")²⁹. Oltre alla storia clinica personale e familiare del singolo paziente,

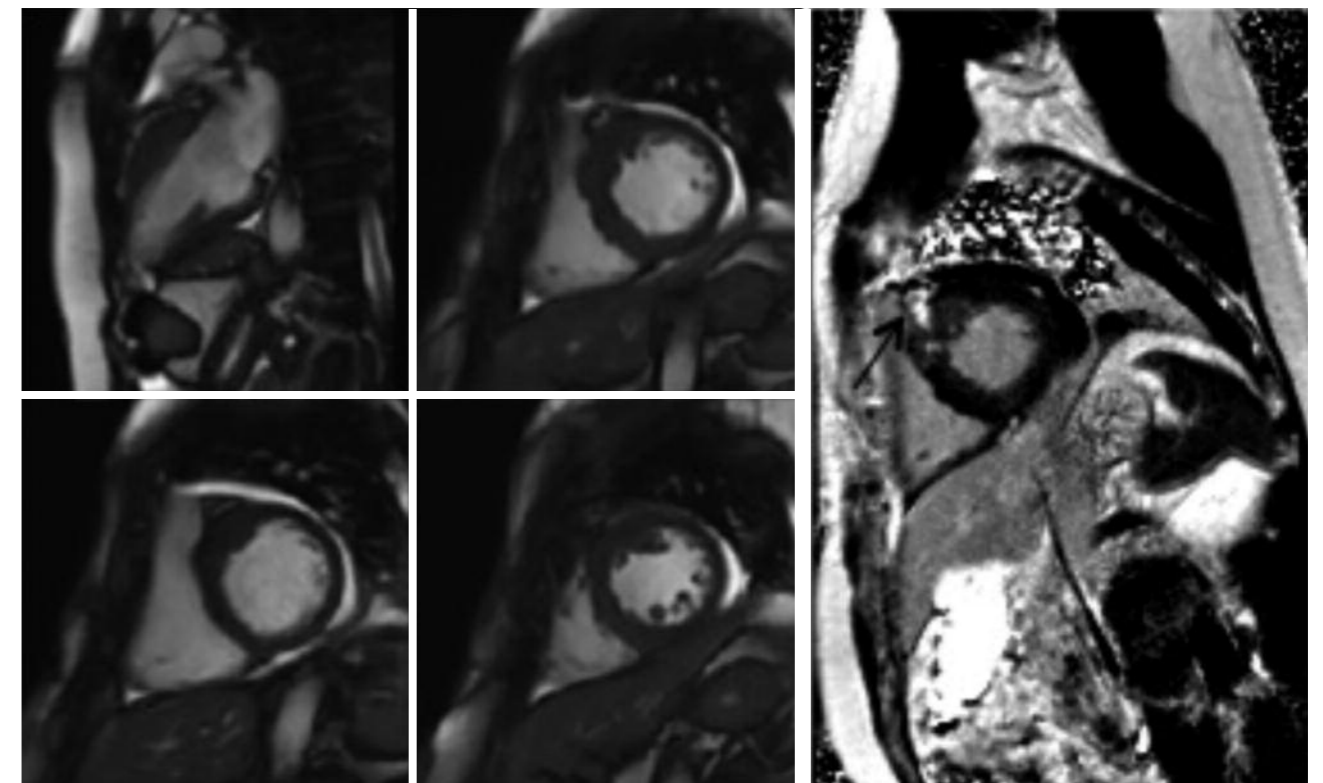


Fig. 5 - CI focale della parete anteriore basale; a sinistra immagini cine, a destra immagine post-contrasto, con evidenza di LE in corrispondenza del segmento anteriore basale ipertrofico.

alcuni elementi dello studio di RMC possono essere diagnostici o fortemente suggestivi di patologia diversa dalla CI: nel caso dell'*amiloidosi* l'ipertrofia è generalmente concentrica, ed è presente una caratteristica alterazione della cinesi di wash-out del gadolinio, associata ad un quadro di LE sub-endocardico globale³⁰ (**Fig. 4**); anche nella *malattia di Fabry* (malattia da accumulo lisosomiale secondaria a deficit di α -galattosidasi) l'ipertrofia parietale è generalmente concentrica, con LE più frequentemente localizzato in sede intramiocardica, a carico del segmento basale della parete infero laterale del ventricolo sinistro³¹. La RMC non sostituisce certamente le metodiche diagnostiche di riferimento per la diagnosi di tali patologie (es. istologia od esame genetico), tuttavia ha sicuramente un ruolo nella corretta definizione dell'orientamento diagnostico, suggerendo per esempio la famiglia di geni verso cui orientare la ricerca di mutazioni specifiche.

La cardiomiopatia da *non compattazione* può talora essere diagnostica all'ecocardiografia come cardiopatia ipertrofica apicale ed in questi casi la RMC, grazie alla superiore risoluzione spaziale, può identificare correttamente la presenza di evidenti trabecolature (i cosiddetti sinusoidi), diagnostiche per non compattazione; le immagini acquisite precocemente dopo la somministrazione di mezzo di contrasto (early enhancement) possono rivelare la presenza di anche piccole formazioni trombotiche all'interno dell'area trabecolata³². La corretta diagnosi di non compattazione verso cardiopatia ipertrofica apicale ha quindi delle importanti implicazioni dal punto di vista terapeutico.

Altra diagnosi differenziale particolarmente difficile, ma con importanti implicazioni sulla vita del paziente e potenzialmente dei suoi familiari, che nel caso di sospetto di malattia genetica vanno incontro a specifici screening, è quella con il *cuore d'atleta*, in soggetti che praticano attività sportiva intensa. La diagnosi differenziale non è semplice, particolarmente in caso di ipertrofia concentrica e simmetrica, tuttavia la grande accuratezza della RMC nella misurazione degli spessori parietali e della massa cardiaca può essere utilizzata per identificare la riduzione di spessore parietale dopo decondizionamento fisico: una riduzione dello spessore > 2 mm è fortemente suggestiva di cuore d'atleta, mentre non vi è riduzione dello spessore parietale in caso di CI³³. Anche la presenza di LE è più indicativa di CI che non di cuore d'atleta³⁴.

Scenario 2

Diagnosi di CI in caso di reperti ecocardiografici dubbi o non conclusivi

La RMC permette di superare alcuni limiti della diagnostica ecocardiografica in caso di immagini sub-ottimali o non diagnostiche, consentendo una visualizzazione del cuore ad alta risoluzione, rendendo possibile misurare gli spessori parietali con grande accuratezza. La RMC si è inoltre dimostrata superiore all'ecocardiografia nell'identificazione delle forme focali di CI, soprattutto se l'ipertrofia è localizzata a carico del segmento basale della parete anterolaterale³⁵ (**Fig. 5**). La RMC supera i limiti dell'imaging ecografico dell'apice cardiaco, consentendo una diagnosi accurata della CI apicale.

Scenario 3

Cardiopatia ipertrofica nota: definizione morfologica, pianificazione terapeutica, follow-up, prognosi

La RMC consente una visualizzazione accurata di tutti i segmenti del ventricolo sinistro, permettendo una dettagliata descrizione morfologica del pattern di *distribuzione dell'ipertrofia parietale* (**Fig. 6**). La sede più interessata è risultata essere la confluenza del segmento basale del setto anteriore con la parete anteriore, seguita dalla porzione media del setto interventricolare³⁶. La maggior parte dei pazienti ha inoltre un'ipertrofia parietale diffusa, con interessamento di più del 50% di miocardio, mentre all'estremo opposto vi sono alcuni pazienti con un'ipertrofia focale localizzata solo ad uno o due segmenti; in quest'ultimo gruppo la massa cardiaca è spesso normale³⁷. I reperti descritti implicano che anche una limitata area di miocardio ipertrofico in presenza di massa normale è diagnostica di CI e questo pertanto sottolinea il ruolo della RMC nella corretta definizione diagnostica della patologia, anche nella prospettiva di screening dei familiari³⁸. Un altro punto di forza della RMC è la possibilità di visualizzare dettagliatamente il *ventricolo destro*; ciò ha consentito di osservare che: 1) circa un terzo dei pazienti affetti da CI ha un interessamento bi ventricolare (**Fig. 7**); 2) spesso le strutture muscolari del ventricolo destro sono prominenti, come la cresta sopraventricolare adiacente al setto interventricolare, da non includere nella misurazione dello spessore massimo parietale del ventricolo sinistro; 3) talora i pazienti possono sviluppare ostacolo all'efflusso del ventricolo destro, in seguito ad ipertrofia delle pareti muscolari^{39, 40}.

Un sottogruppo di pazienti che è stato meglio identificato grazie alla RMC è quello dei pazienti con ipertrofia medioventricolare ed aneurisma apicale

Dopo somministrazione di mezzo di contrasto l'apice aneurismatico risulta essere essenzialmente fibrotico (presenza di LE), con possibile estensione

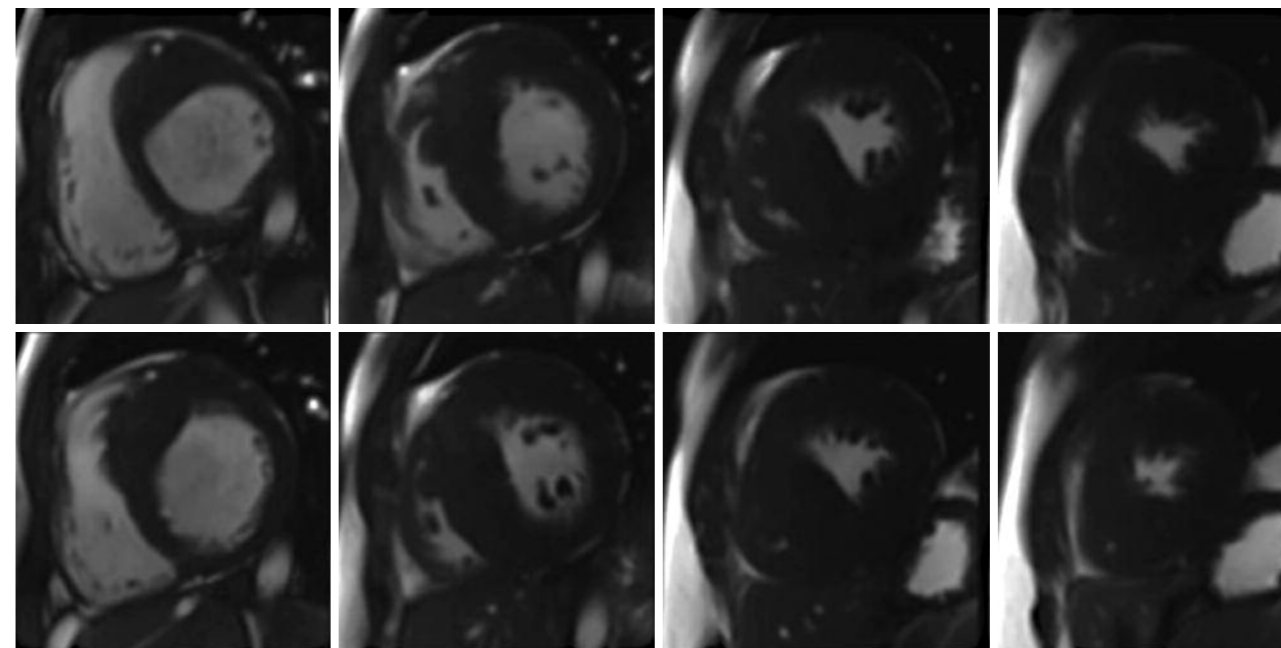


Fig. 6 - Immagini cine asse corto, consentono un'ottima visualizzazione di tutti i segmenti del profilo del ventricolo sinistro, consentendo di studiare la distribuzione dell'ipertrofia in modo ottimale.

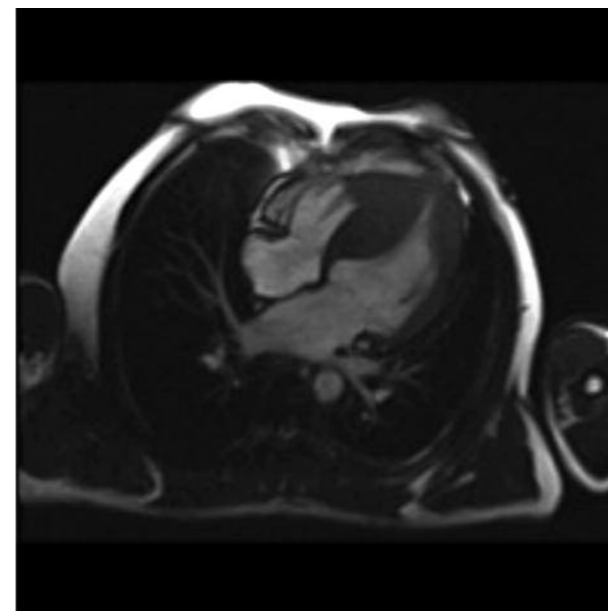


Fig. 7 - Importante ipertrofia del ventricolo sinistro, con coinvolgimento del ventricolo destro, evidente in sede apicale.

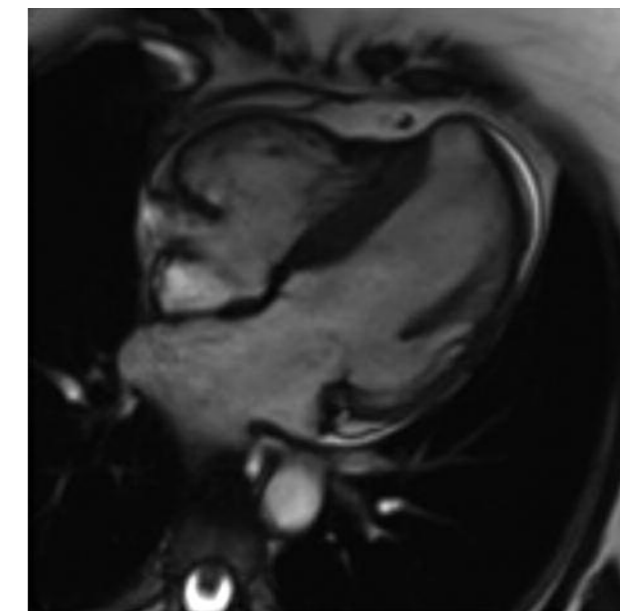


Fig. 8 - Aneurisma della porzione più distale dell'apice del ventricolo sinistro.

(**Fig. 8**); l'incidenza di tale variante era stata sotto-diagnostica dall'ecografia, a causa dei limiti dell'ecocardiografia nello studio dell'apice cardiaco⁴¹.

del LE anche ai segmenti miocardici confinanti, generando dei foci potenzialmente aritmici⁴². I pazienti con questo reperto rappresentano un sotto-

gruppo ad alto rischio, sia di eventi aritmici che di eventi embolici e ciò può rappresentare un elemento decisionale importante nell'indicazione ad impianto di ICD od alla profilassi con anticoagulanti⁴³. Studi di RMC hanno inoltre evidenziato la presenza in un sostanziale numero di pazienti di alterazioni morfologiche a carico della *valvola mitrale*, che può presentare significativo allungamento di uno dei due lembi; ciò può contribuire a generare ostacolo all'efflusso⁴⁴. Anche i *muscoli papillari* possono presentare varie anomalie: ipertrofia, muscoli papillari sovrannumerari, anomalie d'impianto, ben definite dalla RMC⁴⁵.

La RMC consente di studiare con accuratezza non solo gli aspetti morfologici della CI, ma anche quelli funzionali, identificando il meccanismo di *ostaco-*

rigurgito può essere calcolata sottraendo allo stroke volume del ventricolo sinistro la gittata sistolica aortica misurata dalle immagini a contrasto di fase⁴⁸. Nei pazienti con ostruzione all'efflusso candidati a *miectomia*, la RMC consente di acquisire dettagliate informazioni sull'anatomia dell'efflusso e sulla distribuzione dell'ipertrofia parietale in tale sede, sull'anatomia della valvola mitrale e dell'apparato sottovalvolare, sulla presenza di muscoli papillari accessori o con impianto anomalo sulle pareti ventricolari o direttamente sui lembi valvolari a livello dei quali intervenire in concomitanza con l'intervento di *miectomia*^{49,50}. Nei pazienti invece sottoposti ad *alcolizzazione settale*, la RMC consente di quantificare l'entità e la sede della necrosi miocardica e la riduzione della massa miocardica a seguito della procedura⁵¹.

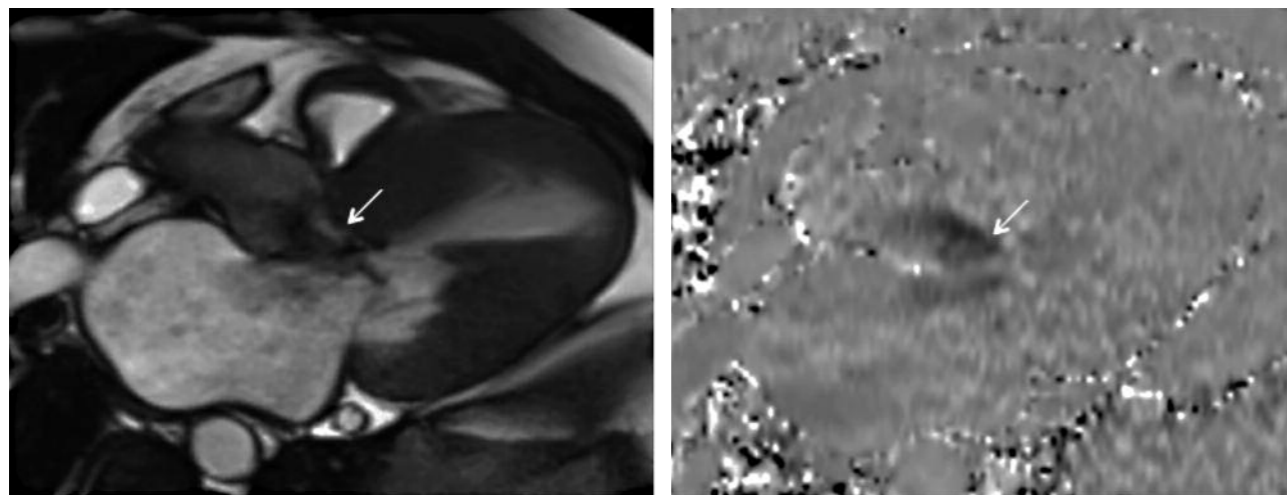


Fig. 9 - CI ostruttiva; immagine cine a sinistra: evidenza di jet sistolico in sede di efflusso (freccia); a destra immagine a contrasto di fase che evidenzia il jet sistolico in efflusso ventricolare sinistro (freccia); coesiste lieve rigurgito mitralico.

lo all'efflusso del ventricolo sinistro, con il movimento sistolico anteriore dell'apparato valvolare mitralico ed il suo contatto con il setto interventricolare, nelle forme ostruttive. In questi casi è visibile un'area di perdita di segnale ("signal void") secondaria al jet ad alta velocità nel tratto di efflusso⁴⁶ (**Fig. 9**); attraverso le immagini a contrasto di fase si può determinare la velocità sistolica di picco, anche se solo pochi studi hanno confrontato il dato ottenuto con quello ecocardiografico e quindi ad oggi le decisioni terapeutiche relative all'ostruzione ventricolare continuano ad essere prese sul dato ecocardiografico⁴⁷. Anche l'*insufficienza mitralica* secondaria al movimento sistolico anteriore mitralico è visualizzata come signal void e l'entità del

La RMC ha un ruolo rilevante anche nel *follow-up* dei pazienti sottoposti a terapia medica, in quanto consente di determinare con grande accuratezza volumi, massa e funzione ventricolare, nonché il contenuto miocardico di late-enhancement dopo somministrazione di mezzo di contrasto, rilevando precocemente segni di disfunzione ventricolare nonché aumento del contenuto di late enhancement^{52, 53}. Non esistono ad oggi delle indicazioni relativamente al timing della RMC come esame routinario durante follow-up; verosimilmente un intervallo minimo di due anni tra l'esame basale iniziale ed il primo controllo è ragionevole. L'esperienza maturata presso il nostro Centro suggerisce che ripetere l'esame sia sicuramente indicato in caso di variazione dello

stato clinico del paziente, prima dell'impianto di device che in seguito controindicheranno lo studio di RMC ed in caso di riscontro di significative variazioni dei reperti strumentali durante il regolare follow-up ecocardiografico, anche se lo stato funzionale non ha subito modifiche rilevanti.

La definizione della *prognosi* nei pazienti affetti da CI è una problematica complessa, che riguarda due aspetti rilevanti della patologia: l'evoluzione verso la disfunzione ventricolare e la morte improvvisa (MI). Dei due outcome sfavorevoli è evidente come

ri, con marcato ispessimento delle media e dell'intima dei piccoli vasi⁵⁵. Nei pazienti con CI è noto come vi sia un'adeguata risposta vasodilatatoria dopo somministrazione di dipiridamolo, indicativa di disfunzione del microcircolo in assenza di stenosi coronariche significative⁵⁶. L'entità della disfunzione del microcircolo è correlata all'entità dell'ipertrofia e del contenuto di late-enhancement del miocardio, è maggiore nel subendocardio⁵⁷ ed è correlata con una prognosi avversa (morte cardiaca, scompenso cardiaco, aritmie sostenute con necessità di impianto di defibrillatore)⁵⁸. Il

modello proposto da Maron et al. è quello in cui eventi ischemici ripetuti secondari ad un rimodellamento microvascolare sfavorevole, condizionano a loro volta un rimodellamento miocardico sfavorevole, con la comparsa di aree fibrotiche miocardiche, disfunzione ventricolare sisto-diastolica ed insorgenza di aritmie maligne⁵⁹. La presenza, entità e distribuzione della fibrosi miocardica possono essere evidenziate in vivo grazie alla RMC con mezzo di contrasto^{60, 61} (**Fig. 10**). Il gadolinio infatti si accumula nelle aree fibrotiche, evidenziandole. Praticamente tutti i pattern di distribuzione del gadolinio possono essere presenti nella CI; le sedi più frequentemente interessate sono il setto, la parete anterolaterale e le inserzioni della parete libera del ventricolo destro sul setto; le aree di late enhancement possono anche essere trasversali, ma senza una distribuzione di tipo coronarico ed è

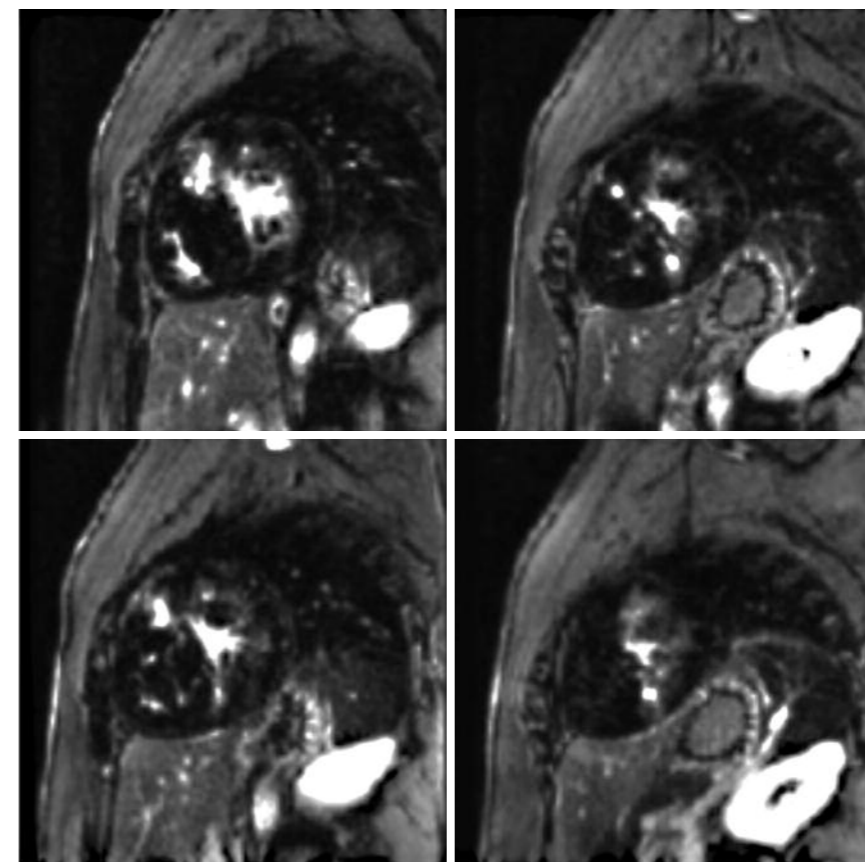


Fig. 10 - Immagini post-contrasto: severo late-enhancement, con aree di accumulo di contrasto più denso ed aree di accumulo di contrasto più sfumato.

la MI rappresenti un evento altamente drammatico e molto si è indagato pertanto per identificare gli elementi fisiopatologici che stanno alla base del fenomeno e soprattutto per individuarne i fattori di rischio. Studi anatomopatologici su pazienti affetti da CI e deceduti per MI hanno evidenziato la presenza di lesioni di tipo ischemico, comprendenti tutto lo spettro anatomopatologico, dalla necrosi acuta coagulativa alla fibrosi cicatriziale di vecchia data⁵⁴, nonché la presenza di alterazioni strutturali vascola-

possibile osservare LE anche a carico dei muscoli papillari e del ventricolo destro⁶². Vi è una correlazione tra grado di ipertrofia e LE, in quanto i pazienti con LE hanno uno spessore parietale massimo ed una massa maggiore⁶³. Diversi studi su pazienti affetti da CI hanno evidenziato inoltre una correlazione inversa tra frazione di eiezione ed estensione del LE. L'estensione del LE è maggiore nei pazienti con disfunzione ventricolare e minore in pazienti con funzione iperdinamica; vi è comunque una quota di

pazienti con funzione sistolica lievemente ridotta o ai limiti inferiori della norma (50-65%) che hanno un contenuto di LE sovrapponibile a quello di pazienti in fase end-stage⁶⁴ e che verosimilmente rappresentano un gruppo a rischio particolarmente elevato di progressione verso lo stadio di disfunzione

rante test ergometrico; sono stati inoltre recentemente identificati altri fattori che possono contribuire a modificare il rischio di MI: ostruzione all'efflusso ≥ 30 mmHg, presenza di LE alla RMC, aneurisma apicale, presenza di più mutazioni genetiche. In modo particolare, è stata riscontrata una forte correlazione tra LE ed aritmie al monitoraggio Holter-ECG⁶⁶ ed è stato evidenziato un aumento del rischio di aritmie letali di 7 volte nei pazienti con late-enhancement rispetto a quelli senza late-enhancement. La RMC può quindi rientrare a più livelli nel processo di stratificazione del rischio di eventi aritmici maggiori: la misurazione accurata degli spessori parietali consente di identificare correttamente i pazienti con spessore parietale ≥ 30 mm, l'ottima visualizzazione dell'apice permette di riscontrare la presenza di aneurisma apicale, l'esame post-contrasto evidenzia

Fattori di rischio stabiliti	Modificatori di fattori di rischio
<ul style="list-style-type: none"> ▶ Storia personale di SCD, FV, TVS ▶ Familiarità per SCD ▶ Sincope inspiegata ▶ TVNS ▶ Ipertrofia ≥ 30 mm ▶ Calo PA/mancato aumento PA di almeno 20 mmHg durante tds 	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Ostruzione efflusso ≥ 30 mmHg ▶ LE alla RMC ▶ Aneurisma apicale ▶ Mutazioni genetiche (più mutazioni)

Fig. 11 - Fattori di rischio per MI; a sinistra fattori di rischio stabiliti, a destra modificatori dei fattori di rischio; in grassetto sono indicati i casi in cui la RMC può fornire un contributo altamente significativo.

Studio	N. pazienti	Risultato	Significatività
Bruder, et al. 2010	220	<ul style="list-style-type: none"> ▶ LE predittivo di outcome negativo (mortalità totale e cardiaca) ▶ LE-MI: correlazione non significativa 	▶ $p = 0.013$ (mortalità totale e cardiaca)
O'Hanlon, et al. 2010	217	<ul style="list-style-type: none"> ▶ LE predittivo di outcome negativo (end point composito ed end point di SCC) ▶ Analisi univariata: LE e TVNS predittivi di eventi aritmici (end point aritmico) ▶ Analisi multivariata: solo TVNS predittive di eventi aritmici 	▶ $p = 0.006$ (end point composito)
Rubinshtein, et al. 2010	424	<ul style="list-style-type: none"> ▶ LE correlato a MI, interventi corretti ICD ▶ Studio retrospettivo 	▶ $p = 0.01$ (end point MI/intervento corretto ICD)
Chan, et al. 2012	594	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Quantità di LE correlata ad eventi avversi, inclusa MI 	<ul style="list-style-type: none"> ▶ $p < 0.01$ (correlazione lineare tra contenuto in LE e SCC/MC) ▶ $p = 0.016$ (correlazione lineare tra contenuto in LE e MI) ▶ $p = 0.019$ (rischio di MI 3 volte $>$ nei pazienti con LE $> 15\%$, rispetto a quelli con LE $< 15\%$ o no LE) ▶ Contenuto in LE mantiene significatività per MI all'analisi multivariata ($p = 0.02$)

Tab. 1 - Prospetto degli studi che hanno correlato il late-enhancement alla prognosi nei pazienti con cardiopatia ipertrofica. **MI** = morte improvvisa; **SCC** = scompenso cardiaco; **MC** = morte cardiaca.

avanzata e quindi meritevoli di stretto follow-up⁶⁵. I fattori di rischio ormai ben stabiliti per MI sono: storia personale di fibrillazione ventricolare o tachicardia ventricolare sostenuta, familiarità per MI, sincope inspiegata, frequenti episodi di tachicardia ventricolare non sostenuta, ipertrofia ≥ 30 mm, calo PA/mancato aumento PA di almeno 20 mmHg du-

aree di LE (**Fig. 11**). Tre studi con un numero di pazienti relativamente piccolo (**Tab. 1**)^{67, 68, 69}, hanno evidenziato dati contrastanti sulla relazione tra LE e morte improvvisa, anche se considerando complessivamente i tre studi, il LE era presente più comunemente nei pazienti con MI od intervento appropriato dell'ICD; inoltre la presenza di LE era com-

pletivamente correlata ad una prognosi peggiore. Recentemente, uno studio multicentrico⁷⁰ di RMC su 594 pazienti affetti da CI, con core lab centralizzato per l'analisi degli esami di RMC ha evidenziato come non la sola presenza ma l'entità del LE sia correlata con il rischio di eventi avversi, inclusi la progressione verso lo scompenso cardiaco in classe NYHA III o IV, morte per scompenso cardiaco o ictus cerebri e la morte improvvisa; in modo particolare i pazienti con esteso LE ($\geq 15\%$ del miocardio) avevano un rischio 3 volte superiore di MI rispetto ai pazienti con LE $< 15\%$ o senza LE (**Tab. 1**). All'analisi multivariata l'estensione del LE si confermava correlata ad un aumentato rischio di MI anche dopo correzione per i tradizionali fattori di rischio per MI. La presenza di LE esteso rappresenta quindi un fattore di rischio per eventi cardiaci avversi in pazienti affetti da CI e potenzialmente può svolgere un ruolo arbitrario in caso di decisioni ambigue relative all'impianto di defibrillatore.

Un ulteriore aspetto che la RMC consente di evidenziare e di studiare è quello della fibrosi miocardica diffusa, che rappresenta una caratteristica di molte cardiomiopatie con evoluzione verso lo scompenso⁷¹. Tale reperto non è sufficientemente evidenziabile con la comune tecnica di acquisizione delle immagini post-contrasto (tecnica di inversion recovery) e richiede pertanto una modalità di acquisizione delle immagini post-contrasto specifica (T1-mapping), che è oggetto di grande studio ed interesse, anche per la sua possibile correlazione con la prognosi. L'utilizzo di tale metodica implica la definizione di valori di T1 miocardico basale e post-contrasto nella popolazione normale in diverse fasce di età, da confrontare con i valori di T1 ottenuti nei pazienti. Al momento il T1-mapping non fa parte della valutazione routinaria dei pazienti con CI.

Scenario 4

Screening e follow-up dei familiari di pazienti affetti da CI

Il notevole sviluppo della genetica cardiovascolare consente oggi di identificare numerose mutazioni causative di CI; vi è comunque un numero di pazienti nei quali non si identifica alcuna mutazione conosciuta. Nei familiari portatori della medesima

mutazione genetica del paziente affetto da CI vi è indicazione ad effettuare regolarmente uno screening clinico-strumentale atto ad identificare prontamente l'insorgenza della patologia. In caso non venga identificata alcuna mutazione genetica, tutti i familiari di primo grado devono essere sottoposti a screening. La RMC rappresenta lo strumento ideale per lo screening ed il follow-up di familiari di pazienti affetti da CI, per la descritta capacità di identificare aree di ipertrofia focale o localizzata in sedi meno ben valutabili con l'ecocardiografia. Sono inoltre riportati casi di pazienti portatori della mutazione genetica causativa e con fenotipo normale che alla RMC presentano late-enhancement, anche di grado marcato^{72, 73}. Lo screening con RMC dovrebbe pertanto includere la somministrazione di mezzo di contrasto. Le linee guida attuali consigliano di effettuare lo screening con valutazione clinica, ECG ed ecocardiogramma ogni 12-18 mesi nei bambini di età superiore a 12 anni e negli adolescenti e circa ogni 5 anni negli adulti, modificando la tempistica in presenza di variazioni dello stato clinico del paziente. Al momento non vi sono delle indicazioni definite riguardo alla tempistica della RMC; un esame basale è sicuramente indicato, così come successivi controlli in caso di variazione dello stato clinico o comparsa di segni di malattia alle altre indagini (ECG, ecocardiogramma), anche se in assenza di sintomi. La descrizione di late-enhancement in pazienti con fenotipo normale suggerisce comunque che potrebbe essere utile riproporre l'esame nel tempo anche in assenza di significative variazioni dello stato clinico o strumentale, in quanto non vi sono informazioni sulle implicazioni prognostiche di tale reperto.

Conclusioni

La RMC rappresenta uno strumento fondamentale nella definizione della diagnosi, della pianificazione terapeutica e della prognosi dei pazienti affetti da CI e dei loro familiari, oltre a fornire elementi fondamentali per una migliore comprensione della fisiopatologia della malattia. Una maggiore diffusione e disponibilità della metodica sono per tali motivi auspicabili.

Bibliografia

- Maron BJ. Hypertrophic cardiomyopathy: a systematic review. *JAMA* 2002; 287: 1308-1320.
- Judge DP, Johnson NM. Genetic evaluation of familial cardiomyopathy. *J Cardiovasc Transl Res* 2008; 1: 144-154.
- Charron P, Carrier L, Dubourg O, et al. Penetrance of familial hypertrophic cardiomyopathy. *Genet Couns* 1997; 8: 107-114.
- Rose AG. Evaluation of pathological criteria for diagnosis of hypertrophic cardiomyopathy. *Histopathology* 1984; 8: 395-406.
- Dawson DK, Maceira AM, Raj VJ, et al. Regional thicknesses and thickening of compacted and trabeculated myocardial layers of normal left ventricle studied by cardiovascular magnetic resonance. *Circ Cardiovasc Imaging* 2011; 4: 139-146.
- Towbin JA. Hypertrophic cardiomyopathy. *Pacing Clin Electrophysiol* 2009; 32 Suppl 2: S23-31.
- Cannan CR, Reeder GS, Baiey KR, et al. Natural history of hypertrophic cardiomyopathy: a population-based study. 1976 through 1990. *Circulation* 1995; 92: 2488-95.
- Cecchi F, Olivetto I, Monterege A, et al. Hypertrophic cardiomyopathy in Tuscany: clinical course and outcome in an unselected regional population. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 1529-36.
- Maron BJ. Contemporary insights and strategies for risk stratification and prevention of sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2010; 121: 445-56.
- 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.
- Maron BJ, Doerer JJ, Haas TS, et al. Sudden deaths in young competitive athletes: analysis of 1866 deaths in the United States, 1980-2006. *Circulation* 2009; 119: 1085-92.
- Harris KM, Spirito P, Maron MS, et al. Prevalence, clinical profile, and significance of left ventricular remodeling in the end-stage phase of hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2006; 114: 216-25.
- Olivetto I, Cecchi F, Casey SA, et al. Impact of atrial fibrillation on the clinical course of hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2001; 104: 2517-24.
- Davies MJ. The current status of myocardial disarray in hypertrophic cardiomyopathy. *Br Heart J* 1984; 51: 361-63.
- Factor SM, Butany J, Sole MJ, et al. Pathologic fibrosis and matrix connective tissue in the subaortic myocardium of patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1991; 17: 1343-51.
- Maron BJ, Wolfson JK, Epstein SE, Roberts WC. Intramural ("small vessel") coronary artery disease in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1986; 8: 545-557.
- Olivetto I, Girolami F, Sciagrà R, et al. Microvascular function is selectively impaired in hypertrophic cardiomyopathy patients with sarcomere myofibrillar gene mutations. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58: 839-48.
- Ichikawa Y, Sakuma H, Kitagawa K, et al. Evaluation of left ventricular volumes and ejection fraction using fast steady-state cine MR imaging: comparison with left ventricular angiography. *J Cardiovasc Magn Reson* 2003; 5: 333-342.
- Myerson SG, Bellenger NG, Pennell DJ. Assessment of left ventricular mass by cardiovascular magnetic resonance. *Hypertension* 2002; 39: 750-755.
- Rickers C, Wilke NM, Jerosch-Herold M, et al. Utility of cardiac magnetic resonance imaging in the diagnosis of hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2005; 112: 855-61.
- 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; 90: 645-49.
- Hansen MW, Merchant N. MRI of hypertrophic cardiomyopathy: part I, MRI appearances. *Am J Roentgenol* 2007; 189: 1335-43.
- Bergey PD, Axel L. Focal hypertrophic cardiomyopathy simulating a mass: MR tagging for correct diagnosis. *Am J Roentgenol* 2000; 174: 242-44.
- 2011 ACCF/AHA guideline for the diagnosis and treatment of hypertrophic cardiomyopathy: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58: 1-49.
- Zerhouni EA, Parish DM, Rogers WJ, et al. Human heart: tagging with MR imaging - a method for non-invasive assessment of myocardial motion. *Radiology* 1999; 169: 59-63.
- Schultz-Menger J, Abdel-Aty H, Busjahn A, et al. Left ventricular outflow tract planimetry by cardiovascular magnetic resonance differentiates obstructive from non-obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *J Cardiovasc Magn Reson* 2006; 8: 741-6.
- Abdel-Aty H, Cocker M, Strohm O, et al. Abnormalities in T2-weighted cardiovascular magnetic resonance images of hypertrophic cardiomyopathy: regional distribution and relation to late gadolinium enhancement and severity of hypertrophy. *J Magn Reson Imaging* 2008; 28: 242-5.
- Petersen SE, Jerosch-Herold M, Hudsmith LE, et al. Evidence for microvascular dysfunction in hypertrophic cardiomyopathy: new insights from multiparametric magnetic resonance imaging. *Circulation* 2007; 115: 2418-25.
- Desai MY, Ommen SR, McKenna, et al. Imaging phenotype versus genotype in hypertrophic cardiomyopathy. *Circ Cardiovasc Imaging* 2011; 4: 156-68.
- Maceira AM, Joshi J, Prasad SK, et al. Cardiovascular magnetic resonance in cardiac amyloidosis. *Circulation* 2005; 111: 186-93.
- Moon JCC, Sachdev B, Elkington AG, et al. Gadolinium enhanced cardiovascular magnetic resonance in Anderson-Fabry Disease. Evidence for a disease specific abnormality of the myocardial interstitium. *Eur Heart J* 2003; 24: 2151-55.
- Kelley-Hedgpech A, Towbin JA, Maron MS. Overlapping phenotypes: left ventricular noncompaction and hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2009; 119: e588-9.
- Maron BJ. Distinguishing hypertrophic cardiomyopathy from athlete's heart physiological remodeling: clinical significance, diagnostic strategies and implications for preparticipation screening. *British J of sports and medicine* 2009; 43: 649-65.
- O'Hanlon R, Wilson M, Wage R, et al. Troponin release following endurance exercise: is inflammation the cause? A cardiovascular magnetic resonance study. *J Cardiovasc Magn Reson* 2010; 12: 38.
- Rickers C, Wilke NM, Jerosch-Herold M, et al. Utility of cardiac magnetic resonance imaging in the diagnosis of hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2005; 112: 855-61.
- 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.
- Olivetto I, Maron MS, Autore C, et al. Assessment and significance of left ventricular mass by cardiovascular magnetic resonance in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 559-66.
- Maron BJ, Yeates L, Samsarian C. Clinical challenges of genotype positive (+)-phenotype negative (-) family members in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2011; 107: 604-8.
- Maron MS, Hauser TH, Dubrow E, et al. Right ventricular involvement in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2007; 100: 1293-8.
- Keeling AN, Carr JC, Choudhury L. Right ventricular hypertrophy and scarring in mutation positive hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2010; 31: 381.
- 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: 1541-9.
- Lim KK, Maron BJ, Knight BP. Successful catheter ablation of medodynamically unstable monomorphic ventricular tachycardia in a patient with hypertrophic cardiomyopathy and apical aneurysm. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2009; 20: 445-7.
- Holloway CJ, Betts TR, Neubauer S, Myerson SG. Hypertrophic cardiomyopathy complicated by large apical aneurysm and thrombus, presenting as ventricular tachycardia. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56: 1961.
- Maron MS, Olivetto 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.
- Harrigan CJ, Appelbaum E, Maron BJ. Significance of papillary muscle abnormalities identified by cardiovascular magnetic resonance in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2008; 101: 668-73.
- Schulz-Menger J, Abdel-Aty H, Busjahn A, et al. Left ventricular outflow tract planimetry by cardiovascular magnetic resonance differentiates obstructive from non-obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *J Cardiovasc Magn Reson* 2006; 8: 741-6.
- Nagueh SF, Bierig SM, Budoff MJ, et al. American Society of echocardiography clinical recommendations for multimodality cardiovascular imaging of patients with hypertrophic cardiomyopathy: endorsed by the American Society of Nuclear Cardiology, Society for Cardiovascular Magnetic Resonance, and Society of Cardiovascular Magnetic Resonance, and Society of Cardiovascular Computed Tomography. *J Am Soc Echocardiogr* 2011; 24: 473-98.
- Cawley PJ, Maki JH, Otto CM. Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging for Valvular Heart Disease: Technique and Validation. *Circulation* 2009; 119: 468-478.
- Sado DM, Flett AS, McGregor CG, et al. Myectomy plus Alfieri technique for outflow tract obstruction in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2010; 122: 938-9.
- Minkata K, Dearani JA, Nishimura RA, et al. Extended septal myectomy for hypertrophic obstructive cardiomyopathy with anomalous mitral papillary muscles or chordae. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004; 127: 481-9.
- Yuan J, Qiao S, Zhang Y, et al. Follow-up by cardiac magnetic resonance imaging in patients with hypertrophic cardiomyopathy who underwent percutaneous ventricular septal ablation. *Am J Cardiol* 2010; 106: 1478-91.
- Olivetto I, Maron BJ, Appelbaum E, et al. Spectrum and Clinical Significance of Systolic Function and Myocardial Fibrosis Assessed by Cardiovascular Magnetic Resonance in Hypertrophic Cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2010; 106: 261-67.
- Todiè G, Aquaro GD, Pingitore A, et al. Progression of myocardial fibrosis and functional clinical status in hypertrophic cardiomyopathy: a study with cardiac magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson* 2011; 13 (Suppl.): P272.
- Basso C, Thiene G, Corrado D, et al. Hypertrophic cardiomyopathy and sudden death in the young: pathologic evidence of myocardial ischemia. *Hum Pathol* 2000; 31: 988-98.
- Maron BJ, Wolfson JK, Epstein SE, Roberts WC. Intramural ("small vessel") coronary artery disease in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1986; 8: 545-57.
- Camici PG, Chiariati G, Lorenzoni R, et al. Coronary vasodilation is impaired in both hypertrophied and nonhypertrophied myocardium of patients with hypertrophic cardiomyopathy: a study with nitrogen-13 ammonia and positron emission tomography. *J Am Coll Cardiol* 1991; 17: 879-86.
- Petersen SE, Jerosch-Herold M, Hudsmith LE, et al. Evidence for microvascular dysfunction in hypertrophic cardiomyopathy: new insights from multiparametric magnetic resonance imaging. *Circulation* 2007; 115: 2418-2425.
- Cecchi F, Olivetto I, Gistri R, et al. Coronary microvascular dysfunction and prognosis in hypertrophic cardiomyopathy. *New Engl J Med* 2003; 349: 1027-35.
- Maron MS, Olivetto I, Maron BJ, et al. The case for myocardial ischemia in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 866-75.
- Moon JC, Reed E, Sheppard MN, et al. The histologic basis of late gadolinium enhancement cardiovascular magnetic resonance in hypertrophic cardiomyopathy. *Am Coll Cardiol* 2004; 43: 2260-4.
- Moon JCC, McKenna WJ, McCrison JA, et al. Toward clinical risk assessment in hypertrophic cardiomyopathy with gadolinium cardiovascular magnetic resonance. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 1561-7.
- Maron MS, Appelbaum E, Harrigan CJ, et al. Clinical profile and significance of delayed enhancement in hypertrophic cardiomyopathy. *Circ Heart Fail* 2008; 1: 184-91.
- Choudhury L, Mahroldt H, Wagner A, et al. Myocardial scarring in asymptomatic or mildly symptomatic patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 1561-7.
- Olivetto I, Maron BJ, Appelbaum E, et al. Spectrum and clinical significance of systolic function and myocardial fibrosis assessed by cardiovascular magnetic resonance in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2010; 106: 261-7.
- Harris KM, Spirito P, Maron MS, et al. Prevalence, clinical profile, and significance of left ventricular remodeling in the end-stage phase of hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2006; 114: 216-25.
- Adabag AS, Marin 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: 369-74.
- Bruder O, Wagner A, Jensen CJ, et al. Myocardial scar visualized by cardiovascular magnetic resonance imaging predicts major adverse events in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56: 875-87.
- O'Hanlon R, Grasso A, Roughton M, et al. Prognostic significance of myocardial fibrosis in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56: 867-74.
- Rubinshtein R, Glockner JF, Ommen SR, et al. Characteristics and clinical significance of late gadolinium enhancement by contrast-enhanced magnetic resonance imaging in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circ Heart Fail* 2010; 3: 51-8.
- Chan RH, Maron B, Olivetto I, et al. Prognostic utility of contrast-enhanced cardiovascular magnetic resonance in hypertrophic cardiomyopathy: an International multicenter study. *J Am Coll Cardiol* 2012; 59: E1570.
- Iles L, Pfluger H, Phrommintikul A, et al. Evaluation of diffuse myocardial fibrosis in heart failure with cardiac magnetic resonance contrast-enhanced T1 mapping. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 1574-80.
- Strijack B, Ariyaratne V, Soni R, et al. Late gadolinium enhancement cardiovascular magnetic resonance in genotyped hypertrophic cardiomyopathy with normal phenotype. *J Cardiovasc Magn Reson* 2008; 10: 58-60.
- Germans T, Russel IK, Gotte MJW, et al. How do hypertrophic cardiomyopathy mutations affect myocardial function in carriers with normal wall thickness? Assessment with cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson* 2010; 12: 13-22.