

**DOTTORATO DI RICERCA IN
Scienze Cliniche**

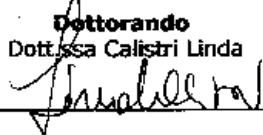
CICLO XXXI

COORDINATORE Prof. Marco Matucci Cerinic

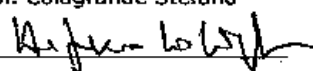
**Ruolo della RM Cardiaca con sequenze LGE e T1 Mapping
nella valutazione dei pazienti con Prolasso della Valvola
Mitrale**

Settore Scientifico Disciplinare MED/36

Dottorando
Dott.ssa Calistri Linda



Tutore
Prof. Colagrande Stefano



Coordinatore
Dott. Marco Matucci Cerinic
Dipartimento di Scienze Cliniche
Il Coordinatore
Prof. Marco Matucci Cerinic



Anni 2015/2018

Ruolo della RM Cardiaca con sequenze LGE e T1 Mapping nella valutazione dei pazienti con Prolasso della Valvola Mitrale

I più recenti sviluppi tecnologici hanno permesso l'applicazione dell'Imaging di Risonanza Magnetica in ambito cardiaco. La Risonanza Magnetica Cardiaca fornisce in modo non invasivo e riproducibile informazioni di tipo morfologico, qualitativo e quantitativo; l'utilizzo del mezzo di contrasto a base di gadolinio permette di ottenere informazioni su impregnazione, perfusione e vitalità miocardica. Tecniche di mappatura parametrica dei tempi di rilassamento T1 e T2 consentono rispettivamente una quantificazione della fibrosi miocardica, sia focale che diffusa, e dell'edema miocardico tipico della patologia miocardica acuta, ischemica ed infiammatoria.

Tra le possibili applicazioni il dottorando ha in particolare valutato il ruolo della Risonanza Magnetica Cardiaca con LGE (late gadolinium enhancement) e sequenze T1 mapping in pazienti con prolasso della valvola mitrale, comune valvulopatia associata ad un aumentato rischio di complicanza aritmiche e morte cardiaca improvvisa.

Indice

Riassunto.....	pag. 3
INTRODUZIONE.....	4
MATERIALI E METODI.....	6
Popolazione di studio.....	6
Analisi delle aritmie.....	6
Protocollo Risonanza magnetica cardiaca.....	6
Analisi delle immagini.....	7
Frazione di rigurgito mitralico.....	7
Late Gadolinium Enhancement (LGE).....	8
T1 Mapping.....	8
Analisi statistica.....	9
RISULTATI.....	10
Aritmie.....	10
Rigurgito mitralico.....	10
LGE.....	10
T1 Mapping.....	11
DISCUSSIONE.....	12
BIBLIOGRAFIA.....	16
Tabelle.....	19
Figure.....	23

Riassunto

Obiettivo. Valutare l'incidenza di LGE (late gadolinium enhancement) nel prolasso valvolare mitralico (PVM), in assenza di altre patologie valvolari/cardiache, e la sua associazione con il grado di rigurgito mitralico (RM) e/o con aritmie ventricolari complesse (ComVA); analizzare il ruolo del T1 mapping nella valutazione dei pazienti con PVM.

Materiali e Metodi. Abbiamo incluso tutti i pazienti con PVM che sono stati sottoposti a risonanza magnetica cardiaca (RMC) nel periodo 2015-2016 su apparecchio 1,5 T (Magnetom Aera, Siemens Medical Solutions, Erlangen, Germany). Abbiamo valutato l'associazione di LGE con la frazione di RM e la presenza di ComVA. Con le tecniche di mappatura T1 abbiamo confrontato i tempi T1 del miocardio pre (nativo) e post mezzo di contrasto (mdc) ed i valori calcolati di ECV (volume extracellulare) fra pazienti con PVM, sia con che senza LGE, ed il gruppo controllo.

Risultati. Sono stati selezionati 35 pazienti con PVM (56 ± 14 età media, 59% maschi). Tutti i pazienti hanno RM. LGE è stato riscontrato nel 15% dei pazienti (11/35); ComVA sono presenti in 11/35 pazienti (34%). Non abbiamo osservato associazione significativa tra LGE e severità del rigurgito e tra LGE e presenza di ComVA ($p=0,72$ e $0,79$, rispettivamente). Il T1 mapping ha confermato la presenza di LGE in tutti i casi. In un paziente una sottile alterazione di segnale intramiocardica è risultata più evidente nel T1 mapping rispetto alle immagini LGE. I pazienti con PVM hanno valori di T1 nativo più elevati, valori T1 post mdc più bassi e valori di ECV incrementati rispetto ai rispettivi valori dei pazienti del gruppo controllo ($p=0,01$, $0,01$ e $0,00$, rispettivamente).

Conclusioni. La fibrosi focale con LGE è stata osservata in circa la metà dei pazienti con PVM, indipendentemente dal grado di disfunzione valvolare e dalla presenza di ComVA. Il T1 mapping consente di identificare la presenza di fibrosi miocardica focale e diffusa. Non abbiamo osservato significativa associazione tra severità del RM, presenza di ComVA e valori di T1/ECV.

INTRODUZIONE

Il prollasso della valvola mitrale (PVM) è una comune valvulopatia che affligge il 2-3% della popolazione generale [1], associata ad un aumentato rischio di complicanze aritmiche e di morte cardiaca improvvisa (MCI). La Risonanza Magnetica Cardiaca (RMC) è una metodica non invasiva in grado di fornire una precisa ed accurata valutazione dei pazienti con PVM.

Sebbene il PVM sia considerato nel complesso una condizione benigna, il suo outcome è ampiamente variabile e le sue complicazioni possono essere severe [2]. Il PVM è definito come la dislocazione oltre i 2 mm dei lembi mitralici in atrio sinistro vista dal piano del tratto di efflusso del ventricolo sinistro [3]. L'ecocardiografia rimane la modalità diagnostica più rilevante per il PVM, tuttavia le linee guida 2014 della American Heart Association (AHA) raccomandano la RMC quando la qualità delle immagini ecografiche non consente una appropriata valutazione [4]. Più recentemente è stato osservato un incremento dell'uso della RMC nella valutazione della malattia valvolare cardiaca, dovuto non solo alla crescente prevalenza della patologia [5], ma anche ai miglioramenti tecnici, alla maggiore disponibilità della metodica ed alla introduzione di nuove opzioni terapeutiche [6]. La RMC consente una precisa valutazione dei volumi ventricolari, della funzione sistolica, della morfologia valvolare e del grado di rigurgito mitralico (RM): parametri che possono migliorare la valutazione del paziente e facilitarne la selezione pre-procedurale. Inoltre la RMC può evidenziare aree di fibrosi/danno miocardico con le sequenze LGE (late gadolinium enhancement), sulla base della mancata dismissione del mezzo di contrasto (mdc), a circa 10-15 minuti dalla somministrazione per via endovenosa, nelle aree di miocardio danneggiato [3].

Più recentemente, il T1 mapping si è dimostrato tecnica promettente nella valutazione della fibrosi diffusa e nella quantificazione della matrice extra-cellulare nelle cardiomiopatie ischemiche e non ischemiche [7-11]. Tramite acquisizione di multiple immagini della regione in esame, attualmente su strato singolo, con diversa sensibilità al parametro di interesse, è possibile ottenere mappe parametriche quantitative del tempo di rilassamento T1 (o T2), ove l'intensità di segnale è direttamente proporzionale al valore assoluto del parametro da cui è derivato; per conoscere il valore del T1 (o del T2) in millisecondi del miocardio è quindi sufficiente misurare una regione di interesse della mappa.

Il PVM può inoltre essere associato a RM, in relazione al grado di disfunzione dell'apparato valvolare. E' accettato che la RMC sia più accurata della ecocardiografia nella valutazione della severità del RM [12]. I pazienti con PVM con disfunzione ventricolare sinistra risultante da severo RM sono considerati un sottogruppo ad alto rischio di MCI [2] e sono indirizzati a chirurgia, anche in assenza di sintomi [13]. Tuttavia aritmie ventricolari pericolose per la vita e MCI possono incorrere anche in pazienti con PVM senza o con lieve RM [14-16]. Nello studio Framingham la

prevalenza di PVM nella popolazione generale tra le vittime di MCI è riportata arrivare al 2,4% [17]. Tuttavia, la relazione tra MCI e PVM è ancora dibattuta. Anche se le aritmie sembrano giocare un ruolo importante, il substrato strutturale della instabilità elettrica rimane incerto [17].

L'obiettivo del nostro studio retrospettivo è stato analizzare l'incidenza del LGE in pazienti con PVM, senza altre patologie cardiache, e la sua associazione con il grado di RM e/o con aritmie ventricolari complesse (ComVA). Abbiamo inoltre valutato le sequenze T1 mapping confrontandole con le sequenze standard di RMC. Comprendere se la presenza di LGE e delle alterazioni T1 mapping siano rilevanti in questo gruppo di pazienti può aiutare ad ottimizzare le indicazioni per la RMC ed a valutarne il possibile ruolo nella stratificazione del rischio aritmico.

MATERIALI E METODI

Popolazione di studio

Da una ricerca del nostro sistema di archiviazione delle immagini (Picture Archiving and Communication System, PACS) con le parole chiave ‘valvola mitrale’ e ‘risonanza magnetica cardiaca’, abbiamo selezionato tutti i pazienti con PVM sottoposti a RMC completa fra Gennaio 2016 e Giugno 2017. Valutando le cartelle cliniche, abbiamo escluso i pazienti con PVM ed altre patologie cardiache, valvolari e di altra natura. Tutti i pazienti hanno firmato il consenso informato per l’esecuzione dell’esame di RMC, includente i criteri di idoneità e di esclusione, e per la somministrazione del mdc a base di gadolinio per via endovenosa. Le immagini dei pazienti sono state anonimizzate prima della loro analisi. Abbiamo confrontato i tempi T1 del miocardio dei pazienti con PVM ed un gruppo controllo, comprendente 30 pazienti sottoposti a RMC nell’ambito di test di valutazione della Medicina dello Sport; tutti i pazienti controllo erano asintomatici, senza alcun segno di patologia alla RMC.

Analisi delle aritmie

Abbiamo analizzato la presenza di aritmie nella popolazione in studio. I pazienti con PVM afferenti al nostro ospedale sono stati valutati nella stessa Unità Cardiologica, con la stessa apparecchiatura, con un sistema di monitoraggio Holter ECG a 12 derivazioni per 48-72 ore (Mortara H12) richiesto in caso di presenza di sintomi aritmici o per cambiamenti del tracciato ECG a 12 derivazioni. I dati Holter o di monitoraggio dell’evento aritmico sono disponibili entro i 12 mesi antecedenti l’esame di RMC. Sono state definite ComVa le aritmie di grado III o di grado più elevato secondo la classificazione di Lown e Wolf [18]. L’assenza di ComVa è stata definita in caso di un monitoraggio Holter o dell’evento negativi, o dall’assenza di sintomi (palpitazioni o sensazione di battiti saltati) e di registrazione ECG ambulatoriale di aritmie ventricolari durante il follow-up, entro i 12 mesi precedenti la RMC.

Protocollo RMC

Le immagini di RMC sono state acquisite usando un tomografo RM 1,5 T Magnetom Aera (Siemens Medical Solutions, Erlangen, Germany). Le immagini ECG-gated cine steady-state free processing (SSFP) sono state acquisite in asse lungo 2 camere (2C), 3 camere (3C) e 4 camere (4C)

orizzontale ed in asse corto SA) bi-ventricolare coprendo l'intero ventricolo sinistro (10-15 slices di 6 mm senza gap). Le visualizzazioni 2C e 4C sono perpendicolari all'asse corto del ventricolo sinistro, ottenuto con un singolo breath-hold e con trigger ECG. In Tabella 1 sono mostrati i parametri delle sequenze. L'asse lungo del tratto di efflusso del ventricolo sinistro è stato ottenuto posizionando un piano di acquisizione perpendicolare all'asse maggiore dell'anello mitralico centrato sul tratto di efflusso aortico. Sequenze phase-contrast (PC) a respiro libero, con trigger ECG sono state acquisite per la valutazione del flusso in aorta ascendente e nel tronco polmonare e la stima della frazione di rigurgito. Dopo 10 minuti dalla somministrazione del mdc (0,1 mmol/Kg di Gadobutrolo, Gadovist, Bayer HealthCare) iniettato a 1ml/s, seguita dall'iniezione di 20 ml di soluzione salina (con iniettore Medrad Spectris Solaris e sistema di monitoraggio Veris, Bayer HealthCare Pharmaceuticals, Berlino, Germania) sono state acquisite le sequenze ECG-gated a respiro sospeso 2D PSIR (Phase sensitive inversion recovery) LGE in 2C, 3C, 4C e in asse corto, corrispondenti alle SSFP cine TRUFI PSIR-LGE. Per la selezione del tempo di inversione (TI) più adeguato ad esaltare eventuali impregnazioni abbiamo acquisito preliminarmente immagini delayed enhancement real-time, variando con continuità il TI e scegliendone il valore più adeguato a sopprimere il segnale del miocardio. Per il T1 mapping abbiamo usato acquisizioni con trigger ECG modificate con Look-Locker inversion recovery (MOLLI), usando lo schema 3(3)3(3)5. Dopo contrasto le sequenze MOLLI sono state eseguite a 15-20 minuti dal bolo di gadolinio, usando lo schema 4(1)3(1)2. I dati di RMC sono stati analizzati usando una workstation dedicata (IntelSpace, Philips Medical System, Best, The Netherlands).

Analisi delle immagini

Due radiologi indipendentemente (SP e LC, con 15 e 5 anni di esperienza, rispettivamente, in RMC) hanno quantificato retrospettivamente la frazione di RM; hanno valutato visivamente la presenza di LGE miocardico, e analizzato qualitativamente e quantitativamente le sequenze T1 mapping per arrivare ad un consenso.

Frazione di rigurgito mitralico

Tracciando i contorni endocardici a fine diastole e fine sistole del ventricolo sinistro e del ventricolo destro in ciascuna slice in asse corto, ed applicando un metodo di sommazione delle slices, abbiamo misurato i volumi del ventricolo sinistro, i volumi del ventricolo destro e la massa del ventricolo sinistro. I muscoli papillari sono stati considerati parte del volume ventricolare.

La frazione di eiezione del ventricolo sinistro è stata calcolata come:

$$100 \times \frac{(\text{volume telediastolico ventricolo sinistro} - \text{volume telesistolico ventricolo sinistro})}{\text{volume telediastolico ventricolo sinistro}}$$

Gli stroke volume totali del ventricolo sinistro e del ventricolo destro sono stati ottenuti sottraendo il volume telesistolico dai volumi telediastolici dei rispettivi ventricoli. Il volume del flusso aortico è stato ottenuto 2-3 cm sopra la valvola aortica, su un piano ortogonale alla radice aortica. Scansioni per la correzione del flusso di base sono state preliminarmente acquisite usando un fantoccio dedicato. Abbiamo effettuato una media di tre misurazioni del flusso.

Dapprima abbiamo quantificato il RM isolato usando il metodo “volumetrico indiretto” come segue:

$$\text{volume di RM} = \text{stroke volume del ventricolo sinistro} - \text{stroke volume del ventricolo destro} [19]$$

Per ottenere una conferma del valore ottenuto, il volume di RM è stato calcolato anche secondo il metodo indiretto “standard”, sottraendo dallo stroke volume del ventricolo sinistro il volume in uscita dall’aorta:

$$\text{volume di RM} = \text{stroke volume ventricolo sinistro} - \text{flusso aortico in uscita} [19].$$

Infine il volume di RM è stato quantificato come frazione di rigurgito mitralico come segue:

$$\text{frazione di rigurgito mitralico \%} = (\text{volume rigurgitante} \times 100) / \text{stroke volume ventricolo sinistro}$$

Sulla base della letteratura abbiamo identificato diversi gruppi di paziente [20]:

- con frazione di rigurgito mitralico lieve < 20%
- con frazione di rigurgito mitralico moderato = 20-40%
- con frazione di rigurgito mitralico severo > 40%.

Late gadolinium enhancement (LGE)

La presenza di LGE è stata valutata visivamente e localizzata sulla base del modello AHA a 17 segmenti miocardici [21]. I lettori hanno valutato la presenza e la sede del LGE. Il pattern di distribuzione del LGE è stato descritto sulla base dell’estensione del coinvolgimento di parete miocardica come sub-endocardico, mid-wall e sub-epicardico. Abbiamo quindi valutato l’associazione del LGE con il grado di frazione di RM e con le ComVA.

T1 mapping

Il T1 mapping prima (nativo) e dopo somministrazione del mdc a base di gadolinio è stato valutato qualitativamente dai radiologi e confrontato con le immagini LGE. Il tempo di rilassamento T1 è stato calcolato con una regione in interesse (ROI) di 10 pixels, posizionata nel setto, nella parete

infero-laterale a livello basale, e nelle lesioni focali se presenti. Senza campionamento dell'ematocrito (Hct), questo è stato calcolato dalle sequenze MOLLI con metodo recentemente proposto e validato da Treibel et al:

$$\text{Hct MOLLI}=[866,0 \times (1/T1 \text{ sangue})]-0,1232 \quad [22]$$

Da qui il volume extracellulare (ECV) è stato calcolato come segue:

$$\text{ECV}=[(\Delta R1 \text{ del miocardio}/(\Delta R1 \text{ del sangue}) \times (1-\text{Hct MOLLI})]$$

dove $\Delta R1=1/T1 \text{ post mdc} - 1/T1 \text{ pre mdc}$ [23].

Abbiamo effettuato una media dei valori di ECV del setto e della parete basale infero-laterale per ottenere una stima dell'ECV globale. Abbiamo confrontato il T1 nativo del miocardio, il T1 post mdc ed i valori di ECV medio fra pazienti con PVM e quelli del gruppo controllo. Infine abbiamo confrontato gli stessi parametri nella popolazione con PVM tra gruppo di pazienti con LGE positivo e gruppo di pazienti con LGE negativo.

Analisi statistica

Per eseguire l'analisi statistica abbiamo utilizzato il software GraphPad Prism v7.0 (GraphPad Software Inc., La Jolla, CA, USA). Le caratteristiche cliniche della popolazione in studio sono presentate con media \pm DS. La distribuzione normale è stata valutata utilizzando il test Shapiro Wilk. Il confronto tra gruppi è stato fatto usando il χ^2 o test di Fisher per dati categorici. Un valore di $p < 0.05$ è stato considerato significativo. La concordanza inter-osservatore nella quantificazione della frazione di RM è stata valutata secondo l'indice kappa di Cohen ($k \leq 0.39$, scarsa concordanza; $k = 0.40-0.59$, discreta concordanza; $k = 0.60-0.74$, buona concordanza; $k \geq 0.75$, ottima concordanza).

RISULTATI

Abbiamo incluso nello studio 52 pazienti con diagnosi di PVM sottoposti ad esame di RMC tra Gennaio 2016 e Giugno 2017. Dopo aver esaminato le cartelle cliniche, 16 pazienti con PVM sono stati esclusi per la presenza di altri vizi valvolari cardiaci, malattia coronarica, ipertensione o altre cardiomiopatie intrinseche. Tra i 36 pazienti senza altra patologia cardiaca, 2 sono stati esclusi per scarsa qualità delle immagini di RMC dovuta ad aritmia. I dati clinici e derivati dall'esame di RMC dei 34 pazienti con PVM sono mostrati in tabella 2. Nel gruppo controllo (15 maschi e 15 femmine) l'età media è di 40 ± 5 anni.

Aritmie

Nella popolazione in studio 11/34 (32%) pazienti hanno avuto ComVa, mentre 23/34 (68%) non hanno manifestato ComVA. In particolare 1 dei pazienti con ComVA ha avuto tachicardia ventricolare non sostenuta, 7 pazienti hanno avuto battiti ventricolari prematuri multiformi e 3 pazienti hanno avuto battiti prematuri ventricolari ripetitivi (coppie).

Rigurgito mitralico

L'indice di concordanza nella quantificazione del RM tra i 2 lettori è risultato ottimo (kappa di Cohen > 0.85). Il RM è stato osservato in tutti i pazienti con PVM sottoposti a RMC: 12 pazienti (35%) con frazione di rigurgito lieve, 15 pazienti (44%) con frazione di rigurgito moderato e 7 pazienti (20%) con frazione di rigurgito severo.

LGE

La presenza di LGE è stata osservata in 15 pazienti con PVM (44%). Otto pazienti avevano LGE miocardico "mid-wall" della parete basale infero-laterale (Fig.1), uno dei quali con evidenza di fibrosi del muscolo papillare (Fig.2). In 5 pazienti abbiamo osservato la presenza di LGE dell'anulus valvolare mitralico a livello del lembo posterolaterale, in un caso con interessamento del muscolo papillare. Inoltre 2 pazienti hanno LGE nel setto basale interventricolare (Fig. 3). L'estensione delle aree di LGE è stata di 1,5 segmenti di media. Pazienti con PVM con LGE non hanno mostrato differenza statisticamente significativa tra diversi gradi di severità di RM (33% lieve, 40% moderato e 27% severo). La proporzione di pazienti con LGE che ha severo RM (27%,

4/15) non è stata significativamente diversa da quella del gruppo di pazienti con PVM senza LGE (3/19, 16%) ($p=0.72$). In termini di aritmie, non abbiamo osservato differenze statisticamente significative tra pazienti con PVM con LGE e quelli con PVM senza LGE. In particolare le ComVA sono state riscontrate in 5/15 (33%) dei pazienti PVM con LGE e 6/19 (31%) dei pazienti PVM senza LGE ($p=0.79$).

T1 mapping

Il T1 mapping ha confermato la presenza di LGE in tutti i casi (Fig. 3-4). In particolare, nel caso di un paziente la sottile alterazione di segnale è risultata più evidente nelle sequenze T1 mapping rispetto alle immagini LGE, alla valutazione delle quali i due lettori hanno solo sospettato la lesione. I pazienti con PVM hanno valori di T1 nativo significativamente più alti e valori di T1 post contrasto significativamente più bassi rispetto ai casi controllo (ogni $p < 0.05$) (tabella 3). Non si osservano inoltre differenze significative tra T1 nativo della lesione focale nei pazienti con PVM con LGE e T1 nativo della parete infero-laterale dei pazienti PVM senza LGE ($p=0.52$) (tabella 4). Come mostrato in tabella 3 i pazienti con PVM hanno valori medi di ECV significativamente più alti del gruppo controllo ($p < 0.05$), mentre non sono state trovate differenze statisticamente significative in termini di valori di ECV tra pazienti con PVM con LGE e quelli senza LGE ($p=0.39$) (tabella 4). Inoltre, non abbiamo osservato associazione significativa tra severità del RM, valori di T1 e ECV con la presenza di ComVA.

DISCUSSIONE

Nella nostra serie di pazienti con PVM, senza altra patologia cardiaca associata, la presenza di LGE è stata osservata in circa la metà dei casi, indipendentemente dal grado di disfunzione valvolare. Non abbiamo inoltre riscontrato significativa associazione tra LGE e ComVA. Il T1 mapping ha confermato sempre la presenza di LGE, dimostrandosi in un caso più sensibile nell'identificazione dell'alterazione. I pazienti con PVM hanno valori più alti di T1 nelle mappe native e valori di ECV superiori a quelli del gruppo controllo. Non abbiamo osservato differenze statisticamente significative fra T1 nativo di parete basale infero-laterale dei pazienti senza LGE e T1 nativo della lesione focale dei pazienti con LGE.

In questa fase di miglioramenti tecnici e di raccomandazione più precoce dell'approccio chirurgico al trattamento della patologia valvolare mitralica nel corso della malattia, diventa importante valutare i pazienti con PVM con metodica precisa e accurata come la RMC, essenziale nel determinare la storia naturale della malattia valvolare degenerativa mitralica [15].

Il ruolo della RMC in pazienti con PVM non è tuttavia stato ad oggi completamente chiarito. Fino a poco tempo fa, la valutazione dei pazienti con patologia valvolare includeva solo le sequenze cine e phase-contrast, senza somministrazione di mdc e, analogamente al nostro studio, i lavori pubblicati finora hanno incluso un limitato numero di pazienti. Riteniamo tuttavia che, pur trattandosi di una piccola casistica, i dati emergenti possano aiutare a meglio definire il ruolo delle sequenze LGE e del T1 mapping nella valutazione dei pazienti con PVM. In particolare nella nostra casistica la presenza di LGE è stata riscontrata sia nei pazienti con aritmie sia in quelli senza aritmie. Il T1 mapping si è dimostrato estremamente utile nel confermare le aree di LGE e nell'evidenziare la presenza di alterazioni miocardiche fibrotiche di tipo diffuso. Già studi precedenti hanno suggerito che segni di LGE possono essere presenti fino al 30% dei pazienti con moderato o severo RM, e che il rimodellamento ventricolare sinistro sembra essere associato alla presenza di LGE nel RM primitivo [24]. Recentemente Marra et al. [25] e Basso et al. [2] hanno dimostrato che l'evidenza del substrato della instabilità elettrica nei pazienti con PVM consiste nella cicatrice miocardica che interessa i muscoli papillari e la parete libera basale infero-laterale del ventricolo sinistro, in linea con la sede di origine delle aritmie ventricolari. Una serie autoptica di Sheppard et al. ha confermato i dati di Basso et al., suggerendo che nel sottogruppo di pazienti con PVM con indicazioni cliniche di aumentato rischio e soprattutto con ComVA, la presenza di LGE può giocare un ruolo nella stratificazione del rischio [26]. Una recente revisione della letteratura degli ultimi 15 anni ha sottolineato la controversia riguardo l'associazione del PVM con le aritmie ventricolari e la MCI, enfatizzando la necessità di ulteriori indagini sperimentali per definire il ruolo dell'Imaging e

della valutazione genetica nella stratificazione del rischio di questi pazienti [27].

E' noto ed è già stato sottolineato come la RMC sia tecnica da anni validata, metodo di Imaging non invasivo, che procura dati quantitativi riproducibili inerenti anatomia cardiaca e funzione. E' una modalità flessibile, che consente l'acquisizione di illimitati piani di Imaging disponibili, e multi-parametrica. E' attualmente il metodo di misurazione gold standard per volume e funzione del ventricolo sinistro [20]; le sequenze cine consentono la caratterizzazione della morfologia valvolare; le sequenze phase contrast possono facilmente quantificare i volumi ed i flussi aortico e polmonare. Questi dati possono essere combinati con i dati volumetrici del ventricolo sinistro e destro per determinare volume e frazione di rigurgito atrio-ventricolare [19,28,29]. Inoltre, poiché la RMC non si basa su una valutazione diretta del getto di rigurgito, la quantificazione di getti di rigurgito multipli o eccentrici non è problematica. Come con l'approccio ecocardiografico, tale quantificazione può essere dirimente dal punto di vista decisionale terapeutico per il paziente, e rappresenta un ulteriore valore aggiunto della RMC [29]. In questo senso, per quanto concerne la quantificazione del RM e della frazione di RM, abbiamo deciso di utilizzare i due metodi indiretti descritti, poiché le sequenze phase-contrast sull'anulus mitralico ("metodo diretto"), in relazione alla natura altamente mobile della valvola ed ai frequenti getti eccentrici del RM, sono meno validate [30]. La concordanza tra i 2 osservatori nella valutazione della frazione di RM è stata ottima (kappa di Cohen >0,85).

Per quanto riguarda la presenza di LGE nella nostra serie abbiamo trovato impregnazione contrastografica tardiva in circa la metà dei pazienti, avvalorando le potenzialità della RMC nella accurata valutazione dei pazienti con PVM, in virtù della capacità della metodica di caratterizzare i cambiamenti del tessuto miocardico. In accordo con studi recenti [25], abbiamo dimostrato che la RMC può rilevare fibrosi miocardica focale tipicamente coinvolgente i muscoli papillari o la parete basale infero-laterale come aree di impregnazione nelle immagini LGE. Non abbiamo trovato differenze significative nella severità del RM tra i pazienti con PVM con LGE o senza LGE. La fibrosi focale era presente anche in caso di lieve RM. Questi dati supportano la teoria che la fibrosi del ventricolo sinistro possa rappresentare la conseguenza del PVM, come risultato di uno stiramento meccanico sistolico del miocardio strettamente adiacente all'apparato valvolare (muscoli papillari e parete infero-basale) da parte dei lembi prolassati e delle corde allungate [25].

Pur non avendo trovato nei nostri pazienti una significativa associazione tra LGE e ComVA, sulla base dei nostri risultati riteniamo opportuno che tutti i pazienti con PVM, indipendentemente dal grado di disfunzione valvolare, siano sottoposti a RMC, al fine di valutare la presenza di danno fibrotico miocardico nelle sequenze LGE, considerato substrato strutturale di aritmie da Marra et al [25].

Per quanto concerne il T1 mapping, l'analisi qualitativa delle mappe T1 ottenute prima e dopo somministrazione di mdc è stata utile nel confermare le aree di LGE; il riscontro nelle mappe colorimetriche di una alterazione di segnale, di colore diverso sulla base dei valori di T1 più alti o più bassi relativamente al circostante miocardio, ha infatti incrementato la confidenza diagnostica, fino ad essere dirimente rispetto alle sole immagini contrastografiche in uno dei nostri casi.

Ma emerge anche che il contributo del T1 mapping sia fondamentale non solo quando l'alterazione di segnale nelle immagini LGE è sottile, ma anche nel caso di pazienti senza evidenza di una alterazione focale del segnale. Dalla analisi della letteratura emergono due lavori recenti che hanno valutato la presenza di fibrosi miocardica diffusa sulla base del tempo T1 del miocardio nei pazienti con PVM. Nel primo di questi, studio retrospettivo di Bui et al., gli autori hanno dimostrato che i pazienti con PVM hanno tempi T1 post mdc significativamente più corti, suggestivi per fibrosi miocardica diffusa, quando confrontati con quelli del gruppo controllo. Inoltre, i pazienti con PVM con ComVA hanno mostrato tempi T1 post mdc significativamente più corti quando confrontati con i tempi T1 dei pazienti con PVM senza ComVA [16]. Nel secondo, studio prospettico di Edwards et al., i pazienti con RM moderato/severo hanno mostrato valori di ECV più alti rispetto ai pazienti-controllo, ma con ampia sovrapposizione dei valori ai limiti superiori dell'intervallo di normalità [31].

Dai nostri risultati emerge inoltre che i pazienti con PVM, inclusi quelli con lieve RM, hanno più alti valori di T1 nelle mappe native e di ECV calcolato dalle mappe native e post mdc, confrontati con gli stessi parametri del gruppo controllo. Questo rafforza l'assunto che nei pazienti con PVM esiste una alterazione di parete verosimilmente dovuta a fibrosi, anche non focale, dove lo spazio extracellulare è aumentato. Inoltre, non abbiamo trovato differenze statisticamente significative in termini di valori di ECV fra pazienti con PVM con LGE e quelli senza LGE. Abbiamo anche osservato che il T1 nativo nella parete infero-laterale dei pazienti senza LGE non è significativamente diverso dal T1 nativo dei pazienti con LGE misurato in corrispondenza delle lesioni focali. Possiamo pertanto ipotizzare che i pazienti con PVM hanno alterazioni miocardiche anche in assenza di franche aree di impregnazione tardiva; l'identificazione e la quantificazione con il T1 mapping di queste alterazioni potrebbero rappresentare un parametro aggiuntivo per una migliore valutazione dei pazienti con PVM, anche in caso di LGE negativo.

Tra i principali limiti del nostro studio è da considerarne la natura osservazionale retrospettiva. In secondo luogo, la coorte di pazienti è stata piccola per il breve periodo di analisi, poiché le sequenze T1 mapping sono state solo recentemente implementate nel nostro protocollo RMC. Infine, il basso numero di pazienti con PVM e ComVA può spiegare la debole associazione tra le ComVA stesse e la presenza di alterazioni LGE nella nostra coorte, considerando anche che il

piccolo numero di pazienti aritmici nella nostra popolazione di studio può aver invalidato il potere statistico della relazione tra alterazioni T1 mapping e ComVA.

In conclusione, nonostante queste criticità, il nostro studio enfatizza l'elevata frequenza di fibrosi miocardica nelle immagini LGE e di alterazioni del T1 mapping nei pazienti PVM, indipendentemente dal grado di disfunzione valvolare e dalla presenza di ComVA. I pazienti con PVM hanno valori T1 più alti nelle mappe native ed incrementati valori di ECV rispetto al gruppo controllo, anche senza evidenza di LGE. In relazione alle crescenti evidenze del possibile rapporto tra esistenza di fibrosi miocardica e substrato aritmico, il T1 mapping rappresenta una nuova promettente applicazione che consente l'identificazione di una alterazione di parete miocardica, non solo di natura focale ma anche diffusa. Ulteriori studi prospettici dovranno considerare una più ampia coorte di pazienti per validare il ruolo delle alterazioni del T1 mapping come marcatore di rischio aritmico nei pazienti con PVM, indipendentemente dal grado di RM.

BIBLIOGRAFIA

1. Freed LA, Levy D, Levine RA et al (1999) Prevalence and Clinical Outcome of Mitral-Valve Prolapse. *N Engl J Med* 341:1–7
2. Basso C, Perazzolo Marra M, Rizzo S et al (2015) Arrhythmic mitral valve prolapse and sudden cardiac death clinical perspective. *Circulation* 132(7):556–566
3. Han Y, Peters DC, Salton CJ et al (2008) Cardiovascular Magnetic Resonance Characterization of Mitral Valve Prolapse. *JACC Cardiovasc Imaging* 1:294–303
4. Nishimura RA, Carabello B (2016) Operationalizing the 2014 ACC/AHA guidelines for valvular heart disease. *J Am Coll Cardiol* 67:2289–2294
5. Moore M, Chen J (2016) The direct health-care burden of valvular heart disease: evidence from US national survey data. *Clinicoecon Outcomes Res* 8:613–627
6. Hahn RT (2016) Transcatheter valve replacement and valve repair: review of procedures and intraprocedural echocardiographic imaging. *Circ Res* 119:341–356
7. Hamlin SA, Henry TS, Little BP et al (2014) Mapping the future of cardiac MR imaging: case-based review of T1 and T2 mapping techniques. *Radiographics* 34(6):1594–1611
8. Mewton N, Liu CY, Croisille P et al (2011) Assessment of myocardial fibrosis with cardiovascular magnetic resonance. *J Am Coll Cardiol* 57:891–903
9. Weidemann F, Herrmann S, Störk S et al (2009) Impact of myocardial fibrosis in patients with symptomatic severe aortic stenosis. *Circulation* 120:577–584
10. Jellis C, Martin J, Narula J et al (2010) Assessment of nonischemic myocardial fibrosis. *J Am Coll Cardiol* 56:89–97
11. Miller CA, Naish JH, Bishop P et al (2013) Comprehensive validation of cardiovascular magnetic resonance techniques for the assessment of myocardial extracellular volume. *Circ Cardiovasc Imaging* 6:373–383
12. Uretsky S, Gillam L, Lang R et al (2015) Discordance between echocardiography and MRI in the assessment of mitral regurgitation severity: A prospective multicenter trial. *J Am Coll Cardiol* 65:1078–1088
13. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO et al (2014) 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Thorac Cardiovasc Surg* 148:e1–e132
14. Vohra J, Sathe S, Warren R et al (1993) Malignant ventricular arrhythmias in patients with mitral valve prolapse and mild mitral regurgitation. *Pacing Clin Electrophysiol* 16:387–393

15. Niu Z, Chan V, Mesana T, Ruel M (2016) The evolution of mitral valve prolapse: Insights from the Framingham Heart Study. *J Thorac Dis* 8:E827–E828
16. Bui AH, Roujol S, Foppa M et al (2017) Diffuse myocardial fibrosis in patients with mitral valve prolapse and ventricular arrhythmia. *Heart* 103(3):204–209
17. Narayanan K, Uy-evanado A, Teodorescu C et al (2016) Mitral valve prolapse and sudden cardiac arrest in the community. *Heart Rhythm* 13:498–503
18. Lown B, Wolf M (1971) Approaches to sudden death from coronary heart disease. *Circulation* 44:130–142
19. Kon MWS, Myerson SG, Moat NE, Pennell DJ (2004) Quantification of regurgitant fraction in mitral regurgitation by cardiovascular magnetic resonance: comparison of techniques. *J Heart Valve Dis* 13:600–607
20. Gelfand EV, Hughes S, Hauser TH et al (2006) Severity of mitral and aortic regurgitation as assessed by cardiovascular magnetic resonance: optimizing correlation with Doppler echocardiography. *J Cardiovasc Magn Reson* 8(3):503–507
21. CerqueiraMD, Weissman NJ, Dilsizian V et al (2002) Standardized myocardial segmentation and nomenclature for tomographic imaging of the heart. A statement for healthcare professionals from the Cardiac Imaging Committee of the Council on Clinical Cardiology of the American Heart Association. *Int J Cardiovasc Imaging* 18(1):539–542
22. Treibel TA, Fontana M, Maestrini V et al (2016) Automatic measurement of the myocardial interstitium: synthetic extracellular volume quantification without hematocrit sampling. *JACC Cardiovasc Imaging* 9:54–63
23. Ugander M, Oki AJ, Hsu LY et al (2012) Extracellular volume imaging by magnetic resonance imaging provides insights into overt and sub-clinical myocardial pathology. *Eur Heart J* 33:1268–1278
24. Van De Heyning CM, Magne J, Piérard LA et al (2014) Late gadolinium enhancement CMR in primary mitral regurgitation. *Eur J Clin Invest* 44(9):840–847
25. Marra MP, Basso C, De Lazzari M et al (2016) Morphofunctional abnormalities of mitral annulus and arrhythmic mitral valve prolapse. *Circ Cardiovasc Imaging* 9:1–10
26. Sheppard MN, Steriotis AK, Sharma S (2016) Letter by Sheppard et al regarding article "Arrhythmic mitral valve prolapse and sudden cardiac death". *Circulation* 133:e458
27. Spartalis M, Tzatzaki E, Spartalis E et al (2017) Mitral valve prolapse: an underestimated cause of sudden cardiac death - a current review of the literature. *J Thorac Dis* 9:5390–5398
28. Fujita N, Chazouilleres AF, Hartiala JJ et al (1994) Quantification of mitral regurgitation by velocity-encoded cine nuclear magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol* 23:951–958

29. Kizilbash AM, Hundley WG, Willett DL et al (1998) Comparison of quantitative Doppler with magnetic resonance imaging for assessment of the severity of mitral regurgitation. *Am J Cardiol* 81: 792–795
30. Lopez-Mattei JC, Shah DJ (2013) The role of cardiac magnetic resonance in valvular heart disease. *Methodist DeBakey Cardiovasc J* 9:142–148
31. Edwards NC, Moody WE, Yuan M et al (2014) Quantification of left ventricular interstitial fibrosis in asymptomatic chronic primary degenerative mitral regurgitation. *Circ Cardiovasc Imaging* 7(6):946–953

Tabella

Parametri	Trufi cine (2C, 3C, 4C)	SA Trufi cine	LGE Turbo FLASH PSIR (2C, 3C, 4C)	SA LGE Trufi PSIR	PC	T1 MOLLI native 3(3) 3(3) 5 MOCHO	T1 MOLLI post mdc 4(1) 3(1) 2 MOCHO
FOV	360	360	340	340	335*370	360	360
TR (ms)	31	31	713	713	40	311,46	311,46
TE (ms)	1,3	1,3	3,21	1,12	2,9	1,12	1,12
Flip angle (°)	60	60	25	40		35	35
Spessore slice (mm)	8	6	8	8	6	8	8
TI (ms)			300-380	300-380		192	272

Tabella 1: Parametri di acquisizione del protocollo RMC

Sequenze Localizer: trufi assiale, sagittale e coronale. Per le acquisizioni phase contrast la velocità di codifica VENC è stata ottimizzata per ciascun paziente. TRUFI: true fast imaging con steady-state free precession; PSIR: phase sensitive inversion recovery; LGE: Late gadolinium enhancement; PC: phase contrast; MOLLI: Modified Look-Locker-Inversion recovery; TR: Time of repetition; TE: Time to echo; TI: tempo di inversione; 2C: 2-camere; 3C: 3-camere; 4C: 4-camere; SA: asse corto (short axis).

	Pazienti con MVP (n=34)	Pazienti con PVM con LGE (n=15)	Pazienti con PVM senza LGE (n= 19)	P Value
Età (anni)	56 ±14	56 ±12	55 ±15	0,83
Maschi, n (%)	20 (59%)	9 (60%)	11 (58%)	0,82
Femmine, n (%)	14 (41%)	6 (40%)	8 (42%)	0,82
Diabete, n (%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	N/A
Ipertensione, n (%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	N/A
Fumatori, n (%)	14 (41%)	7 (46%)	7 (37%)	0,82
Dislipidemia, n (%)	7 (20%)	3 (20%)	4 (21%)	0,72
Classe NYHA I, n (%)	27 (79%)	11 (73%)	16 (84%)	0,72
Classe NYHA II, n (%)	7 (20%)	4 (27%)	3 (16%)	0,72
Classe NYHA III, n (%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	N/A
Classe NYHA IV, n (%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	N/A
Palpitazioni, n (%)	14 (41%)	6 (40%)	8 (42%)	0,82
Sincope, n (%)	2 (5%)	0 (0%)	2 (10%)	0,63
Familiarità per CAD, n (%)	5 (14%)	2 (13%)	3 (16%)	0,77
Familiarità per MCI, n (%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	N/A
Volume telediastolico VSL, ml	168 ± 43	174 ± 37	163 ± 48	0,46
Frazione di eiezione VS, %	61 ± 5	62 ± 3	61 ± 7	0,60
Massa VS, g/m ²	124 ± 46	138 ± 43	114 ± 46	0,13
RM lieve, n (%)	12 (35%)	5 (33%)	7 (37%)	0,88
RM moderato, n (%)	15 (44%)	6 (40%)	9 (47%)	0,93
RM severo, n (%)	7 (20%)	4 (27%)	3 (16%)	0,72

Table 2: Caratteristiche cliniche e misure volumetriche di RMC dei pazienti inclusi nello studio

Le variabili categoriche sono presentate come numero di pazienti (%); le variabili continue sono espresse come media ± DS. PVM, prollasso valvolare mitralico; LGE, late gadolinium enhancement; VS, ventricolo sinistro; RM, rigurgito mitralico; N/A, non applicabile; NYHA, classe funzionale della New York Heart Association; CAD, patologia coronarica; MCI, morte cardiaca improvvisa.

	Pazienti con PVM (n=34)		Gruppo controllo (n=30)	valore P
T1 MOLLI Nativo (ms)	Basale inferolaterale	1110,5 ±55	1007,5 ±51	0,0001
	Basale settale	1023,5 ±92	983 ±41	0,0122
T1 MOLLI post mdc (ms)	Basale inferolaterale	443,5 ±70	514,5 ±85	0,0002
	Basale settale	456,5 ±17	489,5 ±78	0,0180
MOLLI ECV (%)	30,5 ± 2		23,5 ± 0.7	0,0000

Tabella 3: Tempi di rilassamento T1 MOLLI e valori ECV derivati dalle sequenze MOLLI T1 nei pazienti con PVM e nel gruppo controllo. I valori sono riportati con media ± DS. I valori T1 post mdc sono ottenuti a 15-20 minuti dalla somministrazione del mdc. MOLLI: Modified Look-Locker Inversion Recovery, PVM: prolasso valvolare mitralico, ECV: frazione di volume extracellulare.

		Pazienti con PVM con LGE (n=15)	Pazienti con PVM senza LGE (n=19)	Valore P
T1 MOLLI nativo (ms)	Basale inferolaterale	1047 ±34	1122,5 ±39	0,0000
	Basale settale	1014,5 ±80	1070 ±26	0,0076
	Lesione focale	1135,5 ±77		0,5262 vs. basale inferolaterale dei pazienti con PVM senza LGE 0,0015 vs. basale settale dei pazienti con PVM senza LGE
T1 MOLLI post mdc (ms)	Basale inferolaterale	430 ±18	460 ±22	0,0002
	Basale settale	455,5 ±19	465,5 ±30	0,2696
	Lesione focale	365 ±19		0,0000 vs. basale inferolaterale dei pazienti con PVM senza LGE e vs. basale settale dei pazienti con PVM senza LGE
MOLLI ECV (%)		32 ± 3	31 ± 5	0,3892

Tabella 4: Tempi di rilassamento T1 MOLLI e derivati valori di ECV dei pazienti con PVM, senza e con LGE. I valori sono riportati come media ± DS. I valori T1 post mdc sono ottenuto dopo 10 minuti dalla somministrazione del mdc. MOLLI Modified Look-Locker Inversion Recovery, PVM prolasso valvolare mitralico, LGE late gadolinium enhancement.

Figure

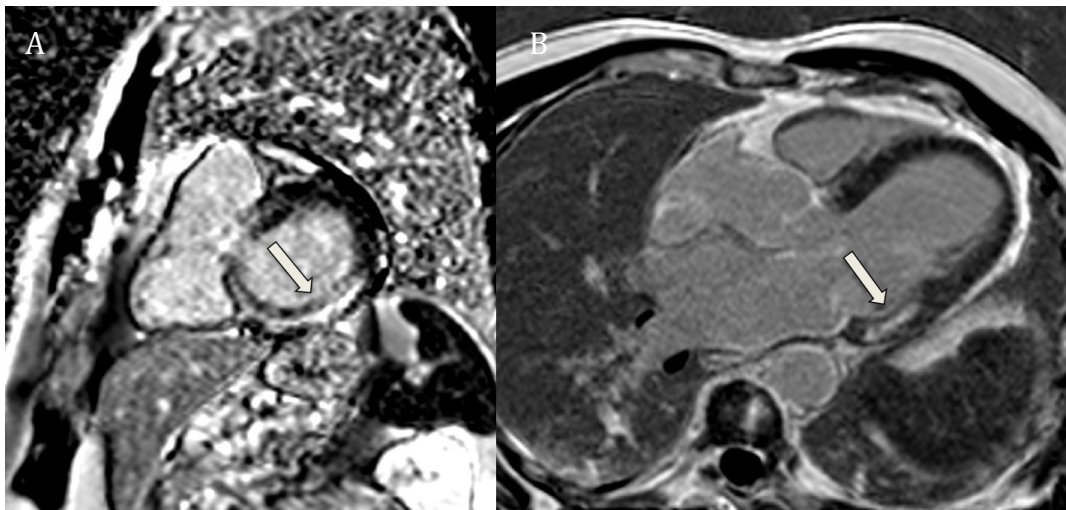


Figura 1: Le immagini LGE mostrano una banda di iperintensità di segnale nella parete infero-laterale nelle immagini in asse corto (A) e in asse lungo 3-camere (B).

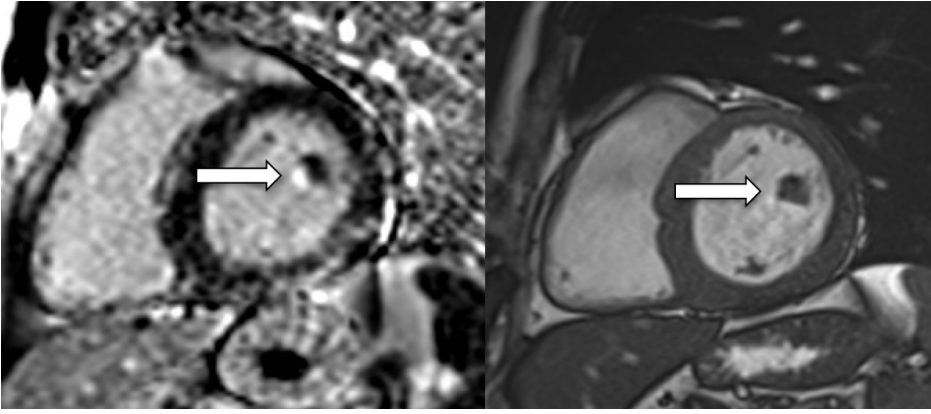


Figura 2: LGE (Late gadolinium enhancement); a sinistra impregnazione focale del muscolo papillare per fibrosi (freccia bianca); a destra immagine TRUFICINE alla stessa altezza.

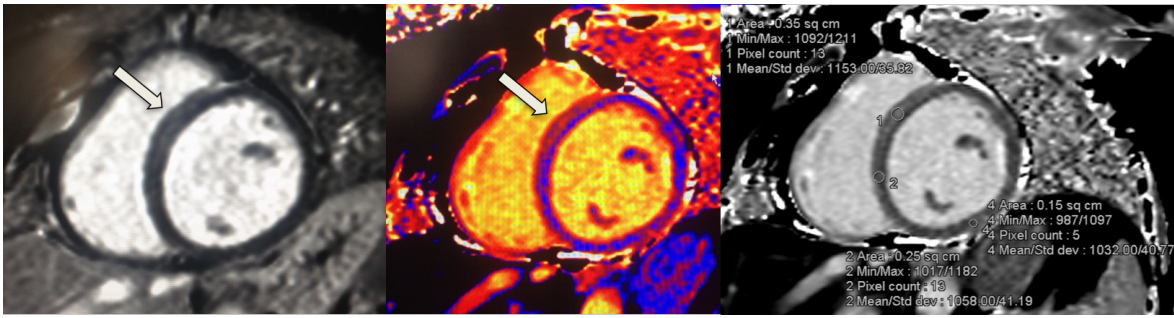


Figura 3: Nella immagine in asse corto LGE (late gadolinium enhancement) a sinistra, debole area di impregnazione contrastografica del setto anteriore a distribuzione “mid-wall” (freccia bianca), confermata dalla mappa colorimetrica T1 nativa (freccia bianca, immagine centrale). A destra sono mostrati i valori T1 a livello del setto anteriore (1150 ms) vs. setto inferiore e parete laterale (rispettivamente 1050 ms e 1030 ms).

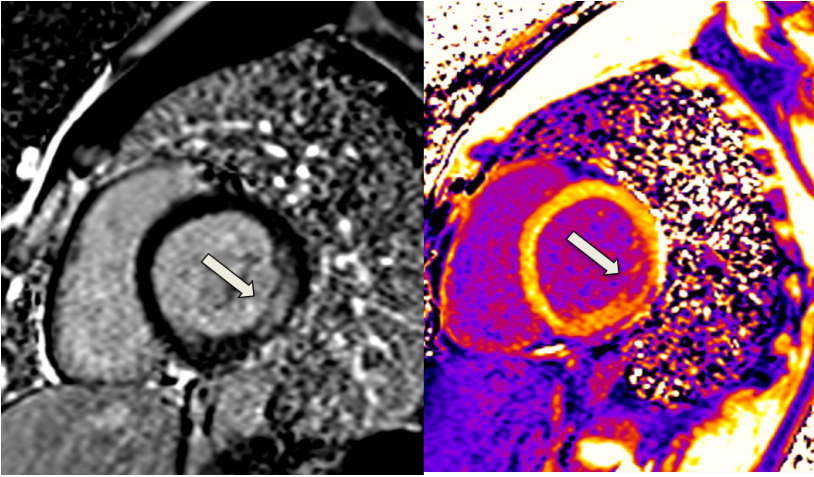


Figura 4: Area di impregnazione contrastografica “mid-wall” della parete infero-posteriore (freccia a sinistra) nelle immagini LGE; alterazione confermata della mappa colorimetrica T1 post mdc (freccia a destra).