

*Alma Mater Studiorum – Università di Bologna*

**DOTTORATO DI RICERCA IN  
FISIOPATOLOGIA DELL' INSUFFICIENZA CARDIACA**

Ciclo XXV

Settore concorsuale di afferenza: 06/D1

Settore scientifico disciplinare: MED/11

Ruolo dell'elettrocardiogramma standard nella stratificazione prognostica della cardiomiopatia ipertrofica. Studio multicentrico

**Presentata da : Dott.ssa Claudia Borghi**

**Coordinatore Dottorato :  
Chiar.mo Prof.**

**Angelo Branzi**

**Relatore :  
Chiar.mo Prof.**

**Claudio Rapezzi**

**Esame finale anno 2013**



## INDICE

<b>Introduzione .....</b>	<b>pag. 3</b>
<b>Scopi dello studio .....</b>	<b>pag. 24</b>
<b>Materiali e metodi .....</b>	<b>pag. 24</b>
<b>Definizioni .....</b>	<b>pag. 26</b>
<b>Analisi statistica .....</b>	<b>pag. 29</b>
<b>Risultati .....</b>	<b>pag. 30</b>
<b>Discussione .....</b>	<b>pag. 36</b>
<b>Tabelle .....</b>	<b>pag. 39</b>
<b>Iconografia .....</b>	<b>pag. 52</b>
<b>Bibliografia .....</b>	<b>pag. 61</b>

## INTRODUZIONE

### *Definizione*

La cardiomiopatia ipertrofica è una malattia primitiva del muscolo cardiaco ad origine genetica e caratterizzata clinicamente dalla presenza di ipertrofia del ventricolo sinistro (tipicamente a distribuzione asimmetrica), associata ad una camera ventricolare non dilatata e iperdinamica, in assenza di altre malattie cardiache o sistemiche che determinino un sovraccarico emodinamico sufficiente a causare tale ipertrofia (in particolare valvulopatie ed ipertensione arteriosa sistemica severa) <sup>(1-3)</sup>.

### *Epidemiologia*

Diversi studi epidemiologici sono concordi nello stimare la prevalenza della malattia fenotipicamente espressa nella popolazione adulta generale approssimativamente pari a 1:500 <sup>(2-4)</sup>. Le informazioni riguardo alla prevalenza nella popolazione pediatrica sono molto limitate <sup>(3)</sup>. La cardiomiopatia ipertrofica, pertanto, non è da ritenersi una patologia rara bensì la malattia genetica cardiovascolare più comune <sup>(2, 4, 9)</sup>. Nella pratica clinica tuttavia rimane una malattia riscontrata poco frequentemente e questo può indicare che spesso la diagnosi sia misconosciuta. Alcuni aspetti della cardiomiopatia ipertrofica, come la penetranza incompleta, l'età d'esordio molto variabile, la varietà di espressione fenotipica e clinica ed il fatto che i pazienti rimangano completamente asintomatici a lungo (senza quindi sottoporsi a controlli medici), favoriscono la mancata diagnosi, anche in pazienti ad alto rischio per morte cardiaca improvvisa <sup>(1, 2, 4)</sup>.

### *Eziologia*

La cardiomiopatia ipertrofica è una malattia genetica a trasmissione autosomica dominante a penetranza incompleta, causata da mutazioni di geni codificanti proteine del sarcomero. I geni correlati alla malattia sono molteplici e codificano per proteine dei miofilamenti spessi, per proteine dei miofilamenti sottili, per la Proteina C che lega la Miosina Cardiaca e per la Titina. Recentemente sono stati correlati a questa patologia anche geni codificanti proteine che costituiscono le strie Z <sup>(6, 7)</sup> e proteine implicate nel legame e nella regolazione del

Calcio <sup>(6)</sup>. Le mutazioni più frequenti interessano il gene della catena pesante della  $\beta$ -Miosina (primo gene identificato), il gene della Proteina C che lega la Miosina Cardiaca e il gene della Troponina T cardiaca, i quali coprono insieme almeno il 50% dei pazienti genotipizzati <sup>(1, 2, 5)</sup>.

Due caratteristiche peculiari di questa malattia sono l'elevata eterogeneità intragenica con più di 900 mutazioni identificate <sup>(8)</sup> e l'elevata variabilità di espressione fenotipica anche tra individui della stessa famiglia, portatori della stessa mutazione. La cardiomiopatia ipertrofica pertanto è un tratto ereditario complesso la cui espressione è determinata anche da fattori ambientali (come l'esercizio fisico o la pressione arteriosa) e da fattori genetici attualmente ancora poco indagati, che si comportano da geni modificatori <sup>(1, 2, 3)</sup>. Tra questi, per esempio, sembra che abbiano un ruolo importante alcuni polimorfismi correlati al sistema renina-angiotensina-aldosterone <sup>(9)</sup> o alcuni fattori epigenetici e post-trascrizionali <sup>(7)</sup>. Attualmente quindi non è possibile trarre conclusioni riguardo alla presenza di correlazioni tra particolari mutazioni genetiche e specifici fenotipi.

I test genetici che identificano la mutazione responsabile della cardiomiopatia sono il miglior metodo per ottenere una diagnosi definitiva di cardiomiopatia ipertrofica, essendo in grado non solo di definire precisamente l'eziologia (permettendo di escludere le condizioni morbose che mimano la cardiomiopatia ipertrofica), ma consentendo anche di definire la diagnosi in casi atipici e, nell'ambito di screening familiari, di identificare i portatori delle mutazioni in fase pre-clinica della malattia. Le limitazioni principali di questi test sono che non tutti i geni responsabili sono ancora stati identificati, quindi esiti negativi non escludono la malattia, inoltre sono test molto complessi dal punto di vista tecnico (in virtù del numero molto alto di geni che devono essere indagati e dell'elevata eterogeneità delle mutazioni) e quindi sono anche molto costosi e spesso non disponibili nella pratica clinica <sup>(1, 2, 8)</sup>. Certamente una volta che una mutazione è stata identificata in un paziente la ricerca genetica nei familiari della sola mutazione identificata è molto efficace e poco costosa <sup>(1, 2)</sup>.

Esiste una serie di condizioni patologiche spesso genetiche che causano lo sviluppo di un'ipertrofia ventricolare sinistra in assenza di sovraccarico emodinamico senza essere però malattie sarcomeriche. Queste, pertanto, entrano in diagnosi differenziale con la cardiomiopatia ipertrofica. Queste condizioni possono imitare in modo talvolta indistinguibile la cardiomiopatia ipertrofica, però rappresentano malattie sostanzialmente

diverse, avendo differenti manifestazioni cliniche (sintomi extracardiaci), diversa prognosi e diverso trattamento terapeutico. Tali condizioni, più frequenti in età pediatrica, comprendono:

- Disturbi autosomici dominanti come la Sindrome di Noonan e la Sindrome di Leopard, entrambe legate a mutazioni del gene codificante per la proteina tiroxina fosfatasi non recettore tipo II
- Malattie da accumulo metabolico (che causano ipertrofia verosimilmente con un meccanismo di tipo infiltrativo) come la Malattia di Pompe, la Malattia di Fabry, la Malattia di Danon e la mutazione della subunità regolatoria  $\gamma 2$  della proteina chinasi attivata dall'AMP (che causa una forma di ipertrofia ventricolare sinistra associata a preeccitazione ventricolare e Sindrome di Wolff-Parkinson-White)
- Malattie mitocondriali come MELAS, MERRF o LHON
- l'Atassia di Friedreich (che si presenta con ipertrofia del ventricolo sinistro molto prima dello sviluppo dei sintomi neurologici ed endocrini) <sup>(1, 3, 6, 7, 10)</sup>.

### ***Patogenesi Molecolare***

In passato si ipotizzò che le proteine sarcomeriche mutate provocassero un deficit della funzione contrattile di tutto il sarcomero con conseguente sviluppo di un'ipertrofia reattiva. Alcuni studi in effetti hanno dimostrato che alcune mutazioni genetiche si associano ad una riduzione dell'interazione tra actina e miosina (grazie ad una riduzione della sensibilità dell'ATPasi della miosina per il Calcio) con conseguente riduzione dell'attività contrattile <sup>(7, 9)</sup>. Altri studi, invece, hanno dimostrato che alcune mutazioni sono associate ad un aumento della sensibilità dell'ATPasi della miosina per il Calcio e quindi ad un aumento della contrattilità. Probabilmente tali proteine sarcomeriche mutate e ipercontrattili hanno anche un elevato costo energetico con conseguente sviluppo di deficit energetico cellulare -come dimostrato da studi di spettroscopia di risonanza magnetica- e di attivazione delle vie di segnale che provocano poi lo sviluppo di ipertrofia <sup>(11)</sup>. In ogni caso il sarcomero non è più da considerarsi solamente come l'unità strutturale e meccanica dei miociti cardiaci, ma anche un importante regolatore del signalling intracellulare implicato nel controllo del trofismo cardiaco e della risposta ipertrofica. Le diverse mutazioni, pertanto, possono determinare ipertrofia attivando varie sequenze del segnale intracellulare e molteplici

meccanismi <sup>(7)</sup>.

### ***Caratteristiche morfologiche microscopiche***

Nella cardiomiopatia ipertrofica l'architettura del ventricolo sinistro è caratteristicamente disorganizzata. Sono infatti presenti miociti aumentati di dimensioni, alterati nella forma e con anomale connessioni intercellulari <sup>(2, 13)</sup>, disposti in modo caotico, con perdita del fisiologico allineamento e parallelismo delle cellule miocardiche (aspetto definito "myocyte disarray"). Il disarray è una caratteristica importante della cardiomiopatia ipertrofica, infatti è riscontrato quasi nella totalità delle autopsie e dei campioni delle miectomie chirurgiche <sup>(12)</sup>, però non è assolutamente specifica della malattia, potendosi riscontrare anche in altre forme sindromiche di ipertrofia ventricolare sinistra (es. Sindrome di Noonan o atassia di Friedreich <sup>(3)</sup>). La distribuzione del disarray è molto variabile in estensione, anche se generalmente interessa aree consistenti del ventricolo con un'area media coinvolta di circa 33% <sup>(2)</sup>. Il disarray, inoltre, è spesso irregolare, alternando aree in cui il disarray è presente con aree in cui non è presente, ed è indipendente dal grado regionale di ipertrofia, coinvolgendo anche aree di normale spessore della parete ventricolare <sup>(2, 12, 13)</sup>. Interessante è notare che il disarray è un aspetto evidente nei pazienti di tutte le età, anche i neonati. Questa evidenza può suggerire che siano implicati errori nello sviluppo del trabecolato tridimensionale della matrice extracellulare che dirige il corretto orientamento dei miociti <sup>(12)</sup>. La matrice extracellulare risulta anche essere espansa e particolarmente ricca di glicogeno <sup>(2)</sup>. Il disarray può avere sostanzialmente due conseguenze funzionali: da un lato può interferire con i meccanismi di contrazione e rilasciamento muscolare, che quindi non avvengono più in modo omogeneo <sup>(12)</sup>, dall'altro lato può interferire con la normale trasmissione degli impulsi elettrofisiologici e predisporre a pattern anormali di depolarizzazione ventricolare, costituendo quindi un substrato aritmogenico <sup>(12, 13)</sup>.

Un'altra importante caratteristica tipica della cardiomiopatia ipertrofica è la presenza di marcate alterazioni strutturali dei vasi coronarici intraparietali, che mostrano un inspessimento della parete vasale dovuto ad un'ipertrofia della tonaca media associata ad un'abbondanza di fibre elastiche disorganizzate <sup>(12)</sup> e ad un'iperplasia dell'endotelio. Tali alterazioni strutturali comportano conseguentemente una riduzione del lume vascolare, che appare irregolare e deformato <sup>(2, 12-14)</sup>. Tali anomalie sono presenti sia nel miocardio

ipertrofico sia in quello non ipertrofico, avendo comunque delle importanti variazioni regionali nell'ambito del ventricolo. La genesi di queste alterazioni vascolari non ha ancora una spiegazione definitiva<sup>(14)</sup>. Questo rimodellamento comporta lo sviluppo di una disfunzione microvascolare diffusa con compromissione della capacità di aumentare la perfusione miocardica nei momenti di aumentata richiesta metabolica e quindi sviluppo di necrosi dei miociti e sostituzione di questi con tessuto fibroso<sup>(2, 14)</sup>. In effetti studi patologici su pazienti affetti da cardiomiopatia ipertrofica hanno dimostrato la presenza di aree irregolari di fibrosi miocardica in assenza di lesioni aterosclerotiche coronariche evidenti. Tali aree possono attualmente essere visualizzate anche in vivo grazie alla risonanza magnetica, dove appaiono come aree di *late enhancement* del Gadolinio. Esse si localizzano più spesso nelle regioni ventricolari più ipertrofiche -spesso il setto medio-basale- e sono di più raro riscontro nei pazienti con estensione limitata dell'ipertrofia<sup>(12)</sup>. La disfunzione microvascolare può pertanto determinare lo sviluppo di ischemia miocardica ricorrente soprattutto in condizioni di aumento della frequenza cardiaca come l'esercizio fisico -in particolare l'attività anaerobica e isometrica- o le aritmie sopraventricolari (principalmente la fibrillazione atriale)<sup>(14)</sup>. Oltre alle alterazioni primitive dei vasi sanguigni intraparietali nelle aree di ipertrofia più severa, altri fattori contribuiscono al danno ischemico come la ridotta densità capillare, il disarray dei miociti, la fibrosi interstiziale, l'aumento della richiesta basale di ossigeno da parte dei cardiomiociti ipertrofici e l'aumento delle forze compressive extravascolari<sup>(12)</sup>. La disfunzione microvascolare è uno dei più importanti fattori prognostici a lungo termine, essa infatti correla con la perdita dei cardiomiociti e la fibrosi miocardica, che, in associazione alle alterazioni funzionali primitive geneticamente determinate dei miociti, contribuiscono alla progressione della malattia, al rimodellamento del ventricolo con assottigliamento graduale dello spessore parietale, alla riduzione della funzione sistolica, alla comparsa di scompenso cardiaco e quindi allo sviluppo della "fase end-stage" della malattia<sup>(12, 14)</sup>.

### ***Caratteristiche morfologiche macroscopiche***

L'ipertrofia del ventricolo sinistro nella maggior parte dei casi è asimmetrica, interessa, cioè, in modo preponderante il setto interventricolare ed in misura minore la parete libera del ventricolo sinistro<sup>(2, 12, 13)</sup>. Le aree ventricolari più frequentemente interessate

dall'ipertrofia sono il setto interventricolare anteriore e la parete libera antero-laterale <sup>(12)</sup>. Una piccola percentuale di pazienti mostra un'ipertrofia concentrica, cioè una distribuzione uniforme e simmetrica dell'ipertrofia ventricolare (ipertrofia concentrica). Altri pazienti, circa il 30%, mostrano un pattern di ipertrofia localizzato, ovvero un aumento dello spessore di parete circoscritto ad un solo segmento ventricolare, comprendendo talvolta anche aree non comunemente coinvolte come la porzione posteriore del setto o l'apice del ventricolo sinistro <sup>(2, 13)</sup>. La forma apicale, descritta principalmente in Giappone, si associa alla presenza di onde T negative giganti all'elettrocardiogramma e, quando severa, alla presenza di un'importante disfunzione diastolica, mentre non si associa mai alla presenza di ostruzione all'efflusso ventricolare sinistro <sup>(12)</sup>. Esiste, quindi, un'elevata variabilità di espressione fenotipica, che comprende numerosi *pattern* di distribuzione dell'ipertrofia. Poiché l'ipertrofia in questa malattia è un fenomeno regionale non sempre essa si accompagna ad un aumento della massa del ventricolo sinistro, che pertanto non è un criterio diagnostico per la cardiomiopatia ipertrofica. Generalmente, però, nei pazienti che presentano ostruzione all'efflusso ventricolare sinistro a riposo la massa ventricolare è aumentata <sup>(12)</sup>.

Nei casi tipici di cardiomiopatia ipertrofica lo spessore del setto interventricolare (SIV) è maggiore di 15 mm (spessore normale <12 mm); l'ipertrofia viene definita severa se lo spessore diviene >30 mm <sup>(12, 13)</sup>.

Le caratteristiche morfologiche subiscono delle variazioni correlate all'età, infatti talvolta l'ipertrofia si presenta subito dopo la nascita o durante l'infanzia, ma nella maggioranza dei casi il rimodellamento ventricolare in senso ipertrofico si realizza spontaneamente durante l'adolescenza, in correlazione con la fase di crescita e maturazione corporea, raggiungendo la completa espressione morfologica intorno ai 17-18 anni. Casi in cui la malattia si manifesta più tardi, durante la mezz'età o addirittura oltre, sono comunque possibili, pertanto la cardiomiopatia ipertrofica deve essere considerata una malattia che può interessare tutte le età dall'infanzia alla vecchiaia <sup>(1, 2, 13)</sup>.

Oltre all'ipertrofia ventricolare sinistra, che è la caratteristica morfologica peculiare della malattia, spesso (in circa i 2/3 dei pazienti <sup>(2)</sup>) sono presenti anche delle alterazioni morfologiche della valvola mitrale e dell'apparato sottovalvolare. I foglietti valvolari sono allargati, pur in assenza di alterazioni istologiche o di degenerazione mixomatoide. I muscoli papillari sono spesso ipertrofici, talvolta sono soprannumerari e possono avere delle

inserzioni anomale direttamente sui foglietti valvolari. Le corde valvolari possono essere corte e soprannumerarie. Tutte queste alterazioni contribuiscono alla genesi del movimento anteriore sistolico -responsabile dell'ostruzione all'efflusso ventricolare sinistro- e alla insufficienza funzionale della valvola. Inoltre la presenza di muscoli papillari ipertrofici, all'interno di una camera ventricolare ristretta e ipercontrattile, può comportare lo sviluppo di un'ostruzione anche a livello medio-ventricolare <sup>(2, 12)</sup>.

### ***Fisiopatologia***

Dal punto di vista fisiopatologico la cardiomiopatia ipertrofica è caratterizzata da una complessa interrelazione tra le anomalie che caratterizzano la sistole e la diastole. Tali alterazioni sono determinate dall'ipertrofia ventricolare sinistra, che altera il riempimento ventricolare, dall'ostruzione all'efflusso ventricolare sinistro, dall'ischemia miocardica e dallo sviluppo delle aritmie sopraventricolari.

Sicuramente l'elemento fisiopatologico fondamentale è la presenza di una alterazione della funzione diastolica del ventricolo sinistro; infatti anomalie del rilasciamento e del riempimento ventricolare sono presenti approssimativamente in circa l'80% dei pazienti <sup>(2, 17)</sup>. Lo spettro di disfunzione diastolica è ampio comprendendo *pattern* di riempimento ventricolare "da alterato rilasciamento", *pattern* "pseudonormali" fino a *pattern* di tipo "restrittivo". La funzione diastolica viene valutata in modo non invasivo tramite la misurazione continua della velocità del flusso sanguigno attraverso la valvola mitrale con l'impiego dell'ecocardiografia doppler. I parametri che vengono valutati sono rappresentati dal tempo di rilasciamento isovolumetrico del ventricolo sinistro (TRIV: tempo tra la chiusura della valvola aortica e l'apertura della valvola mitrale); il picco di velocità del flusso durante la fase di riempimento ventricolare veloce (E); il picco di velocità del flusso durante la contrazione atriale (A) e il tempo di decelerazione del picco E.

Nel *pattern* ad alterato rilasciamento, le alterazioni del rilasciamento muscolare ventricolare determinano un allungamento del TRIV con conseguente riduzione del flusso transmitralico durante la fase di riempimento veloce. Si realizza poi un aumento compensatorio della velocità del flusso transmitralico durante la contrazione atriale (rapporto  $E/A < 0,1$ ) ed un allungamento del tempo di decelerazione di E. Nel *pattern* restrittivo, invece, la severa alterazione della distensibilità ventricolare fa sì che il tempo di

rilasciamento isovolumetrico sia ridotto e aumenti la velocità del flusso transmitralico durante la fase di riempimento veloce. La ridotta distensibilità della parete fa sì che vengano raggiunte precocemente delle elevate pressioni intraventricolari, che determinano una riduzione del picco di flusso durante la contrazione atriale (rapporto  $E/A \geq 2$ ) ed un accorciamento del tempo di decelerazione di E. Nel pattern pseudonormale è presente una disfunzione diastolica ad alterato rilasciamento, che, per effetto di un aumento compensatorio della pressione atriale, diviene molto simile al *pattern* normale <sup>(18)</sup>. Ovviamente in tali condizioni c'è un aumento del contributo della sistole atriale al riempimento ventricolare, essa diviene quindi essenziale nel mantenere la gittata cardiaca. Lo sviluppo di aritmie sopraventricolari (soprattutto fibrillazione atriale) o di tachicardia in questi pazienti sono particolarmente deleteri, perché, compromettendo la sistole atriale, possono determinare una caduta della gittata cardiaca.

La disfunzione diastolica ventricolare ha sicuramente patogenesi multifattoriale. L'ipertrofia della parete del ventricolo, il *disarray*, la presenza di tessuto fibroso a livello miocardico, le alterazioni del microcircolo e l'ostruzione all'efflusso ventricolare sinistro sicuramente interferiscono con il rilasciamento e la distensibilità ventricolari, ma diversi studi (basati sull'ecodoppler tissutale) hanno dimostrato che la disfunzione diastolica è presente nei pazienti affetti ancora prima che essi sviluppino il fenotipo completo della malattia, ovvero prima che sviluppino l'ipertrofia ventricolare <sup>(17, 21, 22)</sup>; inoltre tali alterazioni si presentano anche in aree miocardiche che non sono direttamente interessate dall'ipertrofia <sup>(19)</sup>. Ciò suggerisce che questa disfunzione non sia semplicemente secondaria alle altre alterazioni tipiche della cardiomiopatia ipertrofica, ma sia in parte dovuta anche a meccanismi intrinseci. Un fattore che può interferire con il rilasciamento ventricolare può essere lo sviluppo di un sovraccarico di calcio intracellulare provocato dall'ipertrofia e dall'ischemia. Tale sovraccarico può, infatti, portare ad una ritardata inattivazione miofibrillare dei ponti actina-miosina <sup>(20)</sup>.

La disfunzione diastolica influisce sulla presentazione clinica e sul decorso della malattia. Essa, infatti, provoca lo sviluppo di aumento della pressione di riempimento ventricolare, con conseguente aumento della pressione e dilatazione dell'atrio sinistro. Il quadro può evolvere verso lo sviluppo di congestione polmonare e quindi dispnea sul piano clinico. Inoltre la dilatazione della camera atriale favorisce lo sviluppo di aritmie sopraventricolari

ed infine si deve anche considerare che l'aumento della pressione ventricolare in telediastole interferisce con la perfusione miocardica da parte delle coronarie <sup>(2, 20)</sup>.

La funzione sistolica globale del ventricolo sinistro è, invece, generalmente conservata, almeno nelle fasi iniziali della malattia. Nelle fasi terminali, infatti, si può avere un'evoluzione in senso dilatativo con assottigliamento delle pareti ventricolari e sviluppo di disfunzione anche sistolica (*fase end-stage*) <sup>(1-3, 28, 29)</sup>.

Un altro elemento fisiopatologico importante è l'ostruzione all'efflusso ventricolare sinistro, che viene definito come la presenza di un gradiente pressorio tra ventricolo sinistro ed aorta  $\geq 30$  mmHg presente o in condizioni di riposo o evocabile con l'esercizio fisico o con alcune manovre evocative (manovra di Valsalva). Questo criterio permette di distinguere le forme di cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva da quelle non ostruttive; tale ostruzione, infatti, non è presente in tutti i pazienti, essendo evocabile in circa il 40% dei casi e presente anche a riposo nel 20-30% dei pazienti <sup>(12)</sup>. Non si considerano clinicamente rilevanti gradienti pressori inferiori a 30mmHg, in quanto solo quelli maggiori correlano con lo sviluppo di complicanze e con il rischio di morte per cardiomiopatia ipertrofica <sup>(15)</sup>.

I pazienti possono essere distinti, sulla base della presenza dell'ostruzione all'efflusso ventricolare, in tre fondamentali categorie emodinamiche: un gruppo è rappresentato dai pazienti che presentano un gradiente basale (a riposo) uguale o maggiore a 30 mmHg; il secondo comprende i pazienti che presentano un gradiente pressorio evocabile maggiore di 30 mmHg ed infine il terzo comprende i pazienti che non presentano un gradiente basale o evocabile maggiore di 30 mmHg.

Tale gradiente pressorio riflette la presenza di un vero impedimento meccanico all'efflusso sanguigno dal ventricolo sinistro. Nella maggioranza dei casi l'ostruzione avviene a livello subaortico principalmente a causa del Movimento Sistolico Anteriore del foglietto anteriore della valvola mitralica, che, quindi, durante la meso-telesistole, entra in contatto con la parete del setto interventricolare. Questo comporta lo sviluppo di un ulteriore restringimento del cono di efflusso ventricolare già di base ridotto a causa dell'ipertrofia della porzione basale del setto e dell'ipercontrattilità miocardica. Il Movimento Anteriore Sistolico è causato dal restringimento del tratto di efflusso, che, associato ad una più vigorosa contrazione ventricolare, causa un aumento della velocità del flusso sanguigno in uscita. Questo causa, per *effetto Venturi*, una caduta della pressione laterale e conseguente

attrazione del lembo valvolare anteriore verso il setto. Il Movimento Sistolico Anteriore è inoltre responsabile anche dello sviluppo di una concomitante insufficienza valvolare mitralica (generalmente di grado lieve-moderato) causata da un'incompleta apposizione dei foglietti mitralici. Il rigurgito ventricolo-atriale conseguente è nella maggior parte dei casi diretto posteriormente all'interno dell'atrio sinistro. Quando il getto di rigurgito è diretto in altre direzioni all'interno dell'atrio sinistro si deve sospettare la presenza di alterazioni intrinseche della valvola mitrale <sup>(1, 2)</sup>.

In rari casi (circa il 5%) l'ostruzione all'efflusso può verificarsi a livello medio-ventricolare, generalmente a causa di alterazioni dei muscoli papillari, che possono essere dislocati, ipertrofici o possono inserirsi direttamente sul foglietto anteriore della valvola mitralica <sup>(12)</sup>.

Spesso la presenza dell'ostruzione all'efflusso comporta lo sviluppo di un soffio sistolico apprezzabile soprattutto all'apice e al margine sternale inferiore sinistro.

L'ostruzione all'efflusso è caratteristicamente dinamica, infatti l'entità del gradiente pressorio può variare considerabilmente sia in relazione a numerosi fattori fisiologici, che possono modificare lo stato emodinamico (come lo stato di idratazione, pasti abbondanti o ingestione di alcool), sia in modo spontaneo <sup>(16)</sup>.

L'ostruzione all'efflusso ventricolare si è dimostrato essere un importante fattore predittivo indipendente della progressione della malattia verso la morte correlata alla cardiomiopatia ipertrofica e verso lo sviluppo di sintomi severi (classe NYHA III o IV). Tale evidenza è dimostrata solo se il gradiente pressorio è  $> 30$  mmHg <sup>(15)</sup>.

### ***Quadro clinico***

Il quadro clinico della cardiomiopatia ipertrofica è estremamente variabile, infatti i pazienti mostrano diverse manifestazioni cliniche che possono estendersi dall'assenza assoluta di sintomi, alla presenza di sintomi da scompenso cardiaco fino alla morte cardiaca improvvisa. Se presenti, i sintomi più frequenti sono la dispnea e il dolore toracico. Sono comuni anche alterazioni della coscienza come capogiri, lipotimie o episodi sincopali <sup>(1, 3)</sup>.

La dispnea è generalmente da sforzo e può diventare un sintomo disabilitante. Il suo sviluppo (in presenza di una funzione sistolica conservata e di una camera ventricolare non dilatata) sembra essere principalmente correlato alla disfunzione diastolica <sup>(2, 20)</sup>.

Il dolore toracico può manifestarsi durante uno sforzo fisico oppure può comparire a riposo, soprattutto dopo pasti abbondanti o assunzione di alcool. Può presentarsi con i caratteri tipici dell'angina oppure come precordialgie solamente suggestive di angina. Tale dolore si manifesta generalmente in assenza di lesioni coronariche aterosclerotiche; però le cause di ischemia che coinvolgono il circolo epicardio dovrebbero comunque essere escluse in questi pazienti. Il suo sviluppo sembra essere correlato all'ischemia miocardica, che a sua volta riconosce diverse cause: la ridotta densità coronarica (in rapporto all'ipertrofia), le alterazioni del microcircolo coronarico tipiche della malattia (con conseguente ridotta riserva di vasodilatazione) e la riduzione del rilasciamento ventricolare in diastole, che provoca ischemia subendocardica per l'anomala e prolungata tensione parietale con conseguente inadeguata riduzione delle resistenze al flusso coronarico <sup>(1, 3, 14)</sup>.

La sincope vera e propria si verifica in una minoranza di pazienti, ma episodi lipotimici si verificano più frequentemente. Gli episodi sincopali possono verificarsi dopo uno sforzo fisico oppure a riposo durante le normali attività quotidiane. La sincope nella cardiomiopatia ipertrofica riconosce diverse cause che comprendono da un lato le aritmie (fibrillazione atriale, tachicardie sopraventricolari, disfunzioni del nodo del seno e tachicardia ventricolare sostenuta, che però è una causa rara); dall'altro lato comprendono anche diversi meccanismi primariamente emodinamici (l'ostruzione al tratto di efflusso ventricolare sinistro, la disfunzione diastolica, che causa un inadeguato riempimento ventricolare sinistro in caso di riduzione del precarico, e alterazioni dei meccanismi di controllo vascolare, che portano ad episodi di ipotensione) <sup>(23-25)</sup>.

Un elemento clinico importante è anche il rischio di sviluppo di endocardite infettiva, che è elevato nei pazienti che presentano ostruzione all'efflusso e nei pazienti con insufficienza mitralica severa legata ad alterazioni anatomiche della valvola; oltre che nei pazienti che hanno degli elettrocateri (defibrillatori-cardiovertitori automatici).

### ***Decorso clinico***

Considerando tutti i pazienti adulti affetti da cardiomiopatia ipertrofica (e non solo quelli che afferiscono ai centri terziari di riferimento), la mortalità generale annua è pari circa all'1,4% <sup>(26, 27)</sup>. La cardiomiopatia ipertrofica ha un decorso clinico estremamente eterogeneo, infatti nella maggior parte dei casi in cui la diagnosi è effettuata nell'età adulta,

la prognosi è benigna e la malattia è compatibile con un'aspettativa di vita simile a quella della popolazione generale, però una parte importante della popolazione va comunque incontro allo sviluppo di eventi clinici importanti come la comparsa di sintomi severi o la morte. Tra gli elementi clinici predittori di una cattiva prognosi e di progressione della malattia troviamo la presenza alla diagnosi di sintomi severi (NYHA III-IV), la presenza di un gradiente all'efflusso ventricolare severo ( $\geq 30$  mmHg), severa ipertrofia (SIV  $> 25$  mm), la presenza di fibrillazione atriale e la diagnosi effettuata in età pediatrica <sup>(26, 27)</sup>.

L'evoluzione clinica della malattia può seguire diversi "percorsi".

Si può avere un'evoluzione verso lo sviluppo di sintomi di scompenso cardiaco con limitazione delle attività del paziente in presenza di una funzione sistolica preservata. Tale peggioramento è largamente dovuto alla disfunzione diastolica, spesso precipitata dalla comparsa di fibrillazione atriale (che compromettendo la sistole atriale riduce il contributo atriale al riempimento ventricolare sinistro già largamente alterato con conseguente riduzione drastica della gittata cardiaca) <sup>(1-3)</sup>.

Una piccola percentuale di pazienti (circa il 5%) va incontro allo sviluppo di severi sintomi da scompenso cardiaco congestizio associati alla presenza di una disfunzione del ventricolo sinistro anche sistolica. Si tratta dell'evoluzione dilatativo-ipocinetica della malattia (fase end-stage) che è caratterizzata dalla presenza di una camera ventricolare sinistra dilatata ed ipocinetica con una frazione di eiezione  $< 50\%$  e una dimensione ventricolare telediastolica superiore al valore di riferimento per area di superficie corporea e per età di oltre il 95% dell'intervallo di confidenza. Generalmente si associa anche una riduzione dello spessore della parete del ventricolo sinistro. E' una condizione che si instaura lentamente, ma che, una volta sviluppatasi, progredisce rapidamente verso lo scompenso cardiaco severo, spesso con necessità di trapianto cardiaco (unica indicazione al trapianto nei pazienti con cardiomiopatia ipertrofica) <sup>(28, 29)</sup>.

Il decorso clinico della malattia può, inoltre, essere caratterizzato da un elevato rischio di sviluppo di morte cardiaca improvvisa, che è considerata la più temibile conseguenza della cardiomiopatia ipertrofica. E' l'evento che incide più pesantemente sulla prognosi, infatti nelle casistiche dei centri terziari di riferimento è compresa tra il 2% e il 4% (fino al 6%), mentre nelle casistiche degli altri centri l'incidenza riportata è dell'1%. La morte improvvisa è correlata allo sviluppo di tachiaritmie ventricolari sostenute (tachicardia e fibrillazione

ventricolare), che se non sono interrotte tempestivamente portano all'arresto cardiocircolatorio e quindi alla morte. Tale evento è più frequente durante l'adolescenza e nei pazienti giovani con meno di 25-30 anni (anche se può svilupparsi a qualsiasi età) e spesso si verifica in assenza di sintomi precedenti. Gli episodi possono verificarsi durante un'attività sedentaria o durante un modesto sforzo fisico, ma più spesso si verificano in corso di attività fisica intensa come competizioni e gare sportive. In effetti la cardiomiopatia ipertrofica è la causa più comune di morte improvvisa tra i giovani atleti. Sono quindi estremamente importanti la diagnosi precoce ed una corretta stratificazione del rischio individuale di morte improvvisa al fine di identificare i pazienti ad alto rischio (che sono solo una piccola parte della popolazione totale dei pazienti affetti) e quindi adottare misure terapeutiche profilattiche come l'impianto di un defibrillatore automatico che protegga dalle aritmie fatali <sup>(30, 31)</sup>. Attualmente tale dispositivo è, infatti, il *gold standard* per la prevenzione sia primaria sia secondaria, in quanto si è dimostrato efficace nel prevenire in modo definitivo lo sviluppo della morte cardiaca improvvisa, contrariamente ai precedenti approcci farmacologici ( $\beta$ -bloccanti, verapamil o antiaritmici tra cui l'amiodarone) <sup>(31, 45)</sup>.

Gli elementi clinici che correlano con il rischio di sviluppo di morte cardiaca improvvisa sono la presenza in anamnesi di precedenti episodi di arresto cardiaco rianimato o di tachicardia ventricolare sostenuta, storia familiare positiva per morte improvvisa, episodi di sincope non spiegata (soprattutto se recenti) <sup>(32)</sup>, episodi multipli, ripetitivi o prolungati di tachicardia ventricolare non sostenuta all'ECG Holter di 24h <sup>(33)</sup>, massiva ipertrofia ventricolare sinistra (spessore massimo  $\geq 30$  mm) <sup>(34, 35)</sup> e drop pressorio durante esercizio fisico. La presenza di un precedente episodio di arresto cardiaco pone l'indicazione all'impianto del defibrillatore automatico in prevenzione secondaria, mentre la presenza di almeno 2 degli altri elementi pone l'indicazione all'impianto in prevenzione primaria <sup>(1, 30, 31)</sup>. La presenza di ostruzione all'efflusso ventricolare, di aneurisma ventricolare apicale, la *fase end-stage* e l'alcolizzazione percutanea del setto interventricolare sono, invece, elementi clinici solo debolmente correlati al rischio di morte improvvisa <sup>(30, 31)</sup>.

Il decorso clinico può anche essere caratterizzato dallo sviluppo di fibrillazione atriale, che, presentandosi nel 20-25% dei pazienti, è l'aritmia sostenuta più frequente nei pazienti con cardiomiopatia ipertrofica. L'insorgenza di tale aritmia si associa ad un aumento del rischio di progressione dei sintomi e morte per scompenso cardiaco (correlato alla perdita

del contributo atriale al riempimento ventricolare e alla gittata cardiaca) e ictus letali e non letali (a patogenesi cardioembolica). Tali complicanze sono maggiori nella fibrillazione atriale cronica, in compresenza di ostruzione all'efflusso ventricolare sinistro ed in caso di insorgenza precoce (<50 anni) dell'aritmia. La fibrillazione atriale non correla con il rischio di morte cardiaca improvvisa (tranne in una piccola percentuale di pazienti sensibili in cui essa può innescare aritmie ventricolari). Le conseguenze a lungo termine dell'aritmia non sono uniformemente sfavorevoli, infatti circa un terzo dei pazienti non sperimenta un peggioramento delle condizioni cliniche <sup>(1,36)</sup>.

### ***Diagnosi***

Spesso la prima evidenza della presenza della malattia è il riscontro di alterazioni dell'elettrocardiogramma che, infatti, mostra delle anomalie in più del 90% dei casi. I riscontri patologici più frequenti sono l'ipertrofia ventricolare sinistra, alterazioni della ripolarizzazione ventricolare, aspetti a tipo pregressa necrosi miocardica (onde Q prominenti nelle derivazioni inferiori o nelle precordiali). La presenza di T negative giganti, in particolare in sede anteriore, è caratteristica della forma apicale <sup>(46)</sup>. Nelle registrazioni ECG Holter le più comuni aritmie riscontrate sono complessi ventricolari prematuri, episodi di tachicardia ventricolare non sostenuta (>3 battiti con frequenza cardiaca >120bpm) e tachiaritmie sopraventricolari (fibrillazione e *flutter* atriale) <sup>(3)</sup>.

Attualmente il *gold standard* per la diagnosi di cardiomiopatia ipertrofica è l'ecocardiogramma. Il criterio diagnostico principale nell'adulto è rappresentato dal riscontro di uno spessore ventricolare massimo  $\geq 15$  mm in presenza di cavità cardiache non dilatate. Altri reperti ecocardiografici tipici includono il restringimento del tratto di efflusso ventricolare, con lo sviluppo di ostruzione all'efflusso, e anomalie a carico della valvola mitralica e dell'apparato sottovalvolare, che possono esitare in insufficienza mitralica <sup>(3)</sup>. Molto utile è una valutazione tramite ecocardiografia doppler, che permette di valutare l'entità dell'ostruzione all'efflusso, misurando il gradiente pressorio, e permette di valutare la funzione diastolica del ventricolo, che, al contrario di quella sistolica, è spesso alterata. L'ecoDoppler tissutale è utile in quanto può identificare alterazioni della funzione diastolica ventricolare più precocemente delle tecniche convenzionali di ecocardiografia, potendo talvolta portare alla diagnosi addirittura prima dello sviluppo dell'ipertrofia parietale.

L'effettiva sensibilità di questa tecnica nell'identificare i pazienti portatori delle mutazioni genetiche prima dell'espressione fenotipica della malattia è ancora incerta (studi con risultati contrastanti) <sup>(21, 22, 37)</sup>.

La risonanza magnetica cardiaca è un'utile indagine aggiuntiva nella valutazione della cardiomiopatia ipertrofica. Essa infatti, grazie alla sua elevata risoluzione spaziale e alla possibilità di ottenere immagini tomografiche di tutto il miocardio, permette una valutazione degli spessori parietali e della distribuzione dell'ipertrofia ventricolare, superiore a quella che si ottiene con l'ecocardiografia. Questa tecnica permette anche di calcolare in modo molto più accurato la massa ventricolare. Consente inoltre di valutare le caratteristiche tissutali del miocardio, indentificando le aree di fibrosi come aree di *late enhancement* del Gadolinio. La presenza di tali aree (50-80% dei pazienti) potrebbe essere importante dal punto di vista prognostico, infatti la loro presenza sembra correlare con il rischio di progressione della malattia e la *fase end-stage* e, anche se in misura minore, con la morte improvvisa. Il reale valore prognostico di tali aree è però ancora poco definito <sup>(37-38)</sup>.

### **Terapia**

Tutti i pazienti, anche quelli asintomatici, dovrebbero essere valutati clinicamente almeno ogni 12 mesi tramite esame clinico-fisico, elettrocardiogramma, ecocardiogramma (M-mode, bidimensionale e doppler) ed ECG Holter per valutare l'eventuale progressione della malattia, l'aggravamento dei sintomi e il rischio di morte improvvisa <sup>(1)</sup>. La valutazione del rischio di morte improvvisa è, infatti, di estrema importanza in tutti i pazienti al fine di identificare i soggetti ad alto rischio, candidati per l'impianto di defibrillatore automatico.

La terapia medica si basa sulla somministrazione di farmaci inotropi e cronotropi negativi ( $\beta$ -Bloccanti e calcio antagonisti), che migliorano il riempimento diastolico, l'ischemia miocardica e contribuiscono alla riduzione del gradiente pressorio sistolico. I  $\beta$ -Bloccanti sono i farmaci di prima scelta in tutti i pazienti, a meno che non siano controindicati e sono utili soprattutto nei pazienti che presentano ostruzione all'efflusso ventricolare sinistro. I Calcio antagonisti (in particolare il Verapamil) sono utilizzati come trattamento di prima linea nei pazienti in cui i  $\beta$ -Bloccanti sono controindicati o non sono tollerati, oppure possono essere utilizzati in associazione. I calcio-antagonisti con potente azione vasodilatativa, come la Nifepidina, dovrebbero essere evitati in virtù della loro capacità di

indurre ipotensione, sincopi e talora addirittura la morte. In associazione ai  $\beta$ -Bloccanti, talvolta viene utilizzata la Disopiramide (antiaritmico di classe I), che in virtù dei suoi effetti inotropi negativi migliora l'ostruzione all'efflusso e la sintomatologia. I diuretici possono essere utilizzati nelle forme *end-stage* e solo con cautela negli altri casi, onde evitare la riduzione del volume plasmatico circolante con conseguente ipotensione ed aumento dell'ostruzione all'efflusso ventricolare. L'Amiodarone può essere utilizzato nel trattamento della fibrillazione atriale, se presente. Per ridurre il rischio di tromboembolismo e *stroke* nei pazienti con fibrillazione atriale permanente o parossistica può essere indicato anche il trattamento anticoagulante orale con Coumadin.

I pazienti con marcata ostruzione all'efflusso ventricolare e con sintomi severi (classe NYHA III o IV) che non rispondono ad un trattamento farmacologico massimale, sono candidati all'intervento chirurgico, la *miotomia-miectomia secondo Morrow*. Tale intervento consiste nell'asportazione, tramite un accesso transaortico, di una piccola quantità di tessuto muscolare dalla porzione basale del setto interventricolare, al fine di allargare il tratto di efflusso ventricolare e quindi ridurre il gradiente pressorio e il movimento anteriore sistolico del foglietto anteriore della valvola mitralica. Se sono presenti delle alterazioni anatomiche della valvola mitralica alla miectomia può associarsi un intervento di valvuloplastica. Questa procedura si è dimostrata efficace nel migliorare a lungo termine la capacità fisica dei pazienti e la sintomatologia. La mortalità post-operatoria nei centri esperti in questo intervento è compresa tra l'1% e il 3%. Le complicanze principali sono rappresentate: dallo sviluppo di un blocco di branca sinistra, che però non ha importante significato clinico e prognostico; dalla perforazione iatrogena del setto interventricolare e dal possibile sviluppo di un blocco atrioventricolare completo, che necessita dell'impianto di un pacemaker.

Una tecnica meno invasiva, utilizzata per ridurre il gradiente pressorio in pazienti ad alto rischio chirurgico, è l'*alcolizzazione percutanea del setto interventricolare*. Questa tecnica consiste nell'iniezione di una piccola quantità di etanolo all'interno del ramo settale della coronaria destra, inducendo così un infarto localizzato della parete del setto interventricolare. Tale procedura è meno utilizzata in quanto garantisce risultati peggiori a lungo termine e correla con il rischio di sviluppo di aritmie ventricolari e quindi anche di morte improvvisa a causa della presenza di una cicatrice fibrosa miocardica.

Un altro strumento non molto utilizzato, ma che comunque permette in alcuni casi una

riduzione della sintomatologia, è il *pacing bicamerale* <sup>(1, 39, 40)</sup>.

### ***L'elettrocardiogramma nella cardiomiopatia ipertrofica***

Come già detto la morte cardiaca improvvisa rappresenta l'evento più temibile e spesso imprevedibile che caratterizza la cardiomiopatia ipertrofica. A tal proposito negli anni sono stati effettuati numerosi studi per identificare i *markers* di alto rischio di morte improvvisa nei singoli pazienti <sup>(32-35, 41, 42)</sup>. Gli elementi clinici e strumentali che attualmente sono considerati conferire un alto rischio di morte improvvisa sono: la presenza in anamnesi di precedenti episodi di arresto cardiaco rianimato o di tachicardia ventricolare sostenuta; storia familiare positiva per morte improvvisa; episodi di sincope non spiegata (soprattutto se recenti); episodi multipli, ripetitivi o prolungati di tachicardia ventricolare non sostenuta all'ECG Holter di 24h; massiva ipertrofia ventricolare sinistra (spessore massimo  $\geq 30$  mm) e drop pressorio durante esercizio fisico <sup>(1, 30, 31)</sup>. Secondo una recente metanalisi tali elementi, considerati nel loro insieme, in effetti, sono abbastanza efficaci nell'identificare pazienti a rischio di morte improvvisa sostanzialmente aumentato <sup>(43)</sup>. E' vero però che il valore predittivo positivo di questi *markers* è comunque basso e che questi profili di stratificazione del rischio si mostrano ancora incompleti e inadeguati a identificare la totalità dei pazienti a rischio di morte improvvisa, che resta in alcuni casi un evento catastrofico non prevedibile <sup>(44, 45)</sup>. E' in questo contesto che tuttora si stanno cercando nuovi elementi predittori, comprendendo anche l'analisi dell'elettrocardiogramma, che resta pur sempre il primo elemento di screening, semplice, accessibile ed ampiamente utilizzato.

L'analisi elettrocardiografica è stata la prima metodica ad essere utilizzata nell'analisi prognostica dei pazienti con cardiomiopatia ipertrofica fin dal 1992 e da allora non è mai stata abbandonata. Nell'arco di questi anni sono stati prodotti numerosissimi studi, che però hanno portato allo sviluppo di risultati vari e spesso contrastanti tra loro.

I primi parametri che sono stati presi in considerazione sono stati la durata massima del QT corretta per la frequenza cardiaca (QTc) e la dispersione del QT (QTd), ovvero la differenza tra il valore massimo e il valore minimo del QTc nelle 12 derivazioni. Il QTd è in effetti un indicatore di alterazioni regionali della ripolarizzazione ventricolare e quindi probabilmente anche della presenza di un substrato aritmogeno e di instabilità elettrica, fattori che possono favorire lo sviluppo di aritmie letali. Nei pazienti con sindrome

coronarica acuta essi correlano con il rischio di sviluppo di aritmie. I risultati per quanto riguarda la cardiomiopatia ipertrofica sono invece molto controversi. I primi studi che sono stati effettuati hanno dimostrato che sia il QTc sia il QTd sono aumentati con una differenza statisticamente significativa nei pazienti con cardiomiopatia ipertrofica rispetto ai controlli sani <sup>(47)</sup>. Tali risultati sono stati poi confermati da studi successivi; inoltre due studi giapponesi hanno dimostrato che il QTd è aumentato nei pazienti che hanno una distribuzione irregolare ed asimmetrica dell'ipertrofia rispetto a quelli che presentano forme di ipertrofia più diffusa, indicando, pertanto, la presenza di una correlazione tra la distribuzione e la sede dell'ipertrofia e il QTd <sup>(53, 54)</sup>. Quando però si considera la correlazione prognostica con la morte cardiaca improvvisa o con lo sviluppo di tachiaritmie ventricolari i risultati sono discordanti. Alcuni studi dimostrano la presenza di una correlazione <sup>(48, 49, 51, 55)</sup> mentre altri la smentiscono <sup>(50, 52, 54, 56)</sup>. Gli studi che hanno dimostrato la presenza di una correlazione comprendono un piccolo studio di Buja et Al. su 26 pazienti <sup>(48)</sup> e uno studio di Elliott et Al. del 2001 che, però, identificò la presenza solo di una tendenza ad un aumento significativo del QTd nei pazienti che avevano presentato morte cardiaca improvvisa, ma con larghe sovrapposizioni tra i valori riscontrati nel gruppo dei casi e nel gruppo dei controlli <sup>(51)</sup>. Uno studio del 2007 di Bayrak et Al., effettuato su 101 pazienti, oltre a dimostrare una correlazione tra l'allungamento del QTd e la morte cardiaca improvvisa, identificò soprattutto una stretta correlazione con una cattiva prognosi a lungo termine e la morte per cardiomiopatia ipertrofica, che comprende anche la morte per scompenso cardiaco e la morte cardioembolica <sup>(55)</sup>. Gli studi che invece non hanno dimostrato la presenza di una correlazione comprendono uno studio del 1998 di Elliott et Al. su 156 pazienti, uno studio di Maron et Al. del 2001 su 277 pazienti ed uno studio multicentrico di Maron et Al. del 2009, che non ha dimostrato nessuna correlazione tra le caratteristiche elettrocardiografiche considerate e lo sviluppo di scariche appropriate del defibrillatore automatico in un campione di 330 pazienti giudicati ad alto rischio per morte improvvisa e in cui i defibrillatori erano stati impiantati a scopo profilattico <sup>(56)</sup>. Infine uno studio del 2004 di Barletta et Al. non ha dimostrato la presenza di correlazioni tra l'allungamento dei QTd e lo sviluppo di sincope <sup>(57)</sup>.

Altri parametri sono stati presi in considerazione nell'arco degli anni.

Uno studio del 1998 di Elliott e McKenna et Al. valutò la morfologia delle onde T,

dimostrando una correlazione tra un'elevata complessità dell'onda T, valutata tramite l'analisi della componente principale, e una storia di sincope (fattore di rischio per la morte improvvisa) <sup>(58)</sup>.

Uno studio di Maron et Al. del 2005 prese, invece, in considerazione l'ampiezza (mVolt) del QRS concludendo che non aveva valore prognostico e che non correlava né con il grado di ipertrofia valutato all'ecocardiogramma 2D né con l'ostruzione all'efflusso ventricolare sinistro <sup>(59)</sup>. A tal proposito uno studio condotto da Ostman-Smith et Al. e pubblicato nel 2010, ha valutato il valore prognostico dell'ampiezza del QRS, misurata come somma dei potenziali nelle derivazioni degli arti; ha concluso che tale parametro è un importante fattore di rischio per lo sviluppo di morte cardiaca improvvisa, soprattutto se concomita anche un aumento della durata del QRS. Anche questo studio, comunque, non ha identificato una correlazione tra ampiezza del QRS e spessore massimo parietale misurato all'ecocardiogramma. Infine ha anche analizzato la presenza di onde T negative e sottoslivellamento del tratto ST, concludendo che entrambi questi fattori denotano un aumentato rischio di sviluppo di aritmie e morte cardiaca improvvisa <sup>(60)</sup>.

Anche altri studi hanno preso in considerazione la morfologia del tratto ST. Lo studio di Stefanadis et Al. del 2009 ha concluso che l'aspetto "hump" del tratto ST durante il test da sforzo correla con lo spessore parietale massimo, con la presenza di ostruzione all'efflusso ventricolare a riposo, ma soprattutto con il rischio di morte improvvisa <sup>(61)</sup>. Parallelamente uno studio sempre del 2009 ha dimostrato che il sottoslivellamento del tratto ST correla con il rischio di morte improvvisa e con il verificarsi di scariche appropriate del defibrillatore <sup>(62)</sup>. In realtà, argomenta Elliott in risposta <sup>(44)</sup>, è possibile che questo risultato dipenda non tanto dalla variabile elettrocardiografica per sé, ma dall'ipertrofia ventricolare sinistra di cui essa è espressione.

Un altro elemento che è stato preso in considerazione è stato la durata del QRS, che nello studio del 2007 di Conte et Al. se  $\geq 120$ ms correlava con una classe NYHA avanzata e con la morte cardiaca <sup>(63)</sup>.

In direzione opposta un recente studio (2009) di Ommen et Al. ha focalizzato l'attenzione sull'elettrocardiogramma normale e il suo valore prognostico positivo <sup>(64)</sup>.

Dal 2009 al 2012 non sono stati prodotti ulteriori lavori su elettrocardiogramma e cardiomiopatia ipertrofica, ma parallelamente dal 2008 ad oggi, a partire dalla pubblicazione

di Haissaguerre sul *New England Journal of Medicine* <sup>(70)</sup> si assiste ad un notevole interesse per la cosiddetta “ripolarizzazione precoce”, aspetto usualmente considerato benigno, ma che in realtà ha rivelato sottendere la possibilità di eventi avversi anche in soggetti senza cardiopatia apparente.

Nello studio di Haissaguerre et Al. del 2008 venivano retrospettivamente analizzati gli elettrocardiogrammi al momento dell'impianto di defibrillatore in circa 200 pazienti con meno di 60 anni e diagnosi di fibrillazione atriale idiopatica. Escludendo le derivazioni V1-V3 (per evitare di includere i Brugada e le displasie aritmogene) si considerava il sopraslivellamento inferiore e laterale ed il follow-up era di circa 5 anni. Veniva riscontrato un aumento di aritmie maggiori nei pazienti con sopraslivellamento a sede inferiore.

Nello studio (meno numeroso) di Rosso et Al. sempre del 2008 <sup>(71)</sup> venivano considerati tre gruppi di soggetti: 45 con fibrillazione ventricolare idiopatica (tra cui però è da segnalare che sono stati inclusi due pazienti con sindrome di Brugada e questo riduce l'attendibilità di uno studio che di base ha già un piccolo campione), 124 sani di età simile ai pazienti selezionati e 132 giovani atleti. Risultava che il sopraslivellamento del tratto ST era più frequente nei pazienti con fibrillazione ventricolare rispetto agli atleti e ancor più ai sani, con significatività per la sede inferiore e laterale alta.

Nello studio di Merchant et Al. del 2009 <sup>(72)</sup> è stato considerato, oltre al sopraslivellamento del tratto ST, anche l'aspetto “notched” (onda J) o “slurred” ad esso intrinseco. Venivano analizzati retrospettivamente più di 1000 elettrocardiogrammi di pazienti sottoposti a impianto di defibrillatore per tachicardia ventricolare/fibrillazione ventricolare idiopatica. Risultava significativamente associato a tachicardia ventricolare/fibrillazione ventricolare idiopatica il sopraslivellamento ST in almeno due derivazioni contigue con aspetto notched.

Nello studio di Tikkanen et Al. del 2009 <sup>(73)</sup> venivano considerate retrospettivamente 10000 persone screenate da una compagnia assicurativa per un follow-up medio di 30 anni e si riscontrava che il sopraslivellamento ST nelle derivazioni inferiori superiore a 0.2 mV correlava significativamente con la morte da causa cardiaca e aritmica.

Nello studio giapponese del 2011 <sup>(74)</sup> su quasi 6000 soggetti si confermava l'associazione tra sopraslivellamento ST inferiore o laterale, sia con notching che con slurring, e la sola morte improvvisa.

Sempre nel 2011, grazie al lavoro di Nunn et Al. <sup>(75)</sup>, le osservazioni di questo aspetto

elettrocardiografico peculiare si estendono ai soggetti con familiari di primo grado deceduti per morte improvvisa. Si nota che il sopraslivellamento ST in posizione inferiore o laterale è più frequente nei familiari rispetto alla popolazione di controllo. Emerge quindi l'ipotesi che il sopraslivellamento del tratto ST possa essere un tratto ereditabile di per sé o perchè associato a cardiopatie ereditabili pro-aritmiche.

Partendo dalla lettura di questi lavori e dall'interesse per una metodica tanto accessibile economicamente e logisticamente quanto complessa e stimolante, abbiamo analizzato l'elettrocardiogramma di base nei pazienti con cardiomiopatia ipertrofica di alcuni Centri Italiani di riferimento; abbiamo incluso nell'analisi elettrocardiografica sia le variabili quantitative che quelle morfologico-descrittive di recente interesse, cercando di dare una lettura più completa possibile del tracciato.

## **SCOPI DELLO STUDIO**

Gli obiettivi di questo studio sono:

- Stabilire la frequenza delle diverse alterazioni elettrocardiografiche, che sono state riscontrate nella popolazione in esame.
- Definire il substrato clinico e morfologico delle singole variabili elettrocardiografiche.
- Valutare le implicazioni prognostiche delle diverse alterazioni elettrocardiografiche e di alcune di esse selezionate in associazione ai classici fattori di rischio della cardiomiopatia ipertrofica.

## **MATERIALI E METODI**

La popolazione di questo studio retrospettivo comprende 841 pazienti con diagnosi di cardiomiopatia ipertrofica, effettuata presso 4 diversi centri italiani: l'Istituto di Cardiologia dell'Azienda Ospedaliera Universitaria Sant'Orsola Malpighi di Bologna (274 pazienti); il Dipartimento Cuore e Vasi dell'Azienda Ospedaliera Universitaria Careggi di Firenze (218 pazienti); l'Ospedale Monaldi, Seconda università di Napoli (65 pazienti) e l'Università Cattolica di Roma (284 pazienti). I pazienti sono stati reclutati dal 1970 ad Ottobre 2010.

Sono stati esclusi dalla popolazione in esame i pazienti con pacemaker o con esiti di ablazione alcolica o miectomia al momento dell'esecuzione del primo tracciato ECG ed i pazienti che avevano sperimentato prima della data del primo tracciato elettrocardiografico analizzato eventi clinici improvvisi (arresti cardiaci rianimati).

Sono stati inclusi pazienti con varie tipologie di cardiomiopatia ipertrofica, comprendendo il pattern di ipertrofia asimmetrico, quello concentrico e quello apicale e le forme ostruttive e non ostruttive. Sono stati inclusi anche i pazienti con evoluzione dilatativo-ipocinetica.

Per ogni paziente sono stati raccolti dati elettrocardiografici, dati ecocardiografici e dati clinici.

Per i dati elettrocardiografici è stato considerato il primo tracciato elettrocardiografico standard a 12 derivazioni disponibile e leggibile (velocità di scorrimento 25mm/sec e ampiezza 1mVolt = 10mm). Tutti i tracciati elettrocardiografici sono stati valutati nel centro

di Bologna. Essi sono stati analizzati manualmente tramite un comune regolo da operatori diversi e, successivamente, sono stati rivalutati da un unico operatore. Sono stati valutati i diversi elementi che compongono i tracciati elettrocardiografici, comprendendo sia i parametri che in letteratura sono stati correlati con la prognosi come la durata del QRS, la lunghezza del QTc e la morfologia dell'onda T e del tratto ST <sup>(44-64)</sup>; sia alcuni parametri, come gli aspetti di pseudonecrosi, che in letteratura sono stati utilizzati prevalentemente a scopo descrittivo per le correlazioni con il fenotipo della malattia <sup>(58, 65-69)</sup>. Oltre a quest'analisi che prende in considerazione le singole alterazioni elettrocardiografiche, si è cercato anche di identificare, in ogni tracciato, diversi pattern di ripolarizzazione che prendessero in considerazione le diverse componenti nel loro insieme.

I dati ecocardiografici sono stati ricavati dall'ecocardiogramma disponibile temporalmente più vicino all'elettrocardiogramma analizzato. Per quanto riguarda la storia clinica sono stati considerati solo gli eventi clinici successivi alla data dell'elettrocardiogramma analizzato. Il follow-up in qualche caso è stato completato telefonicamente. Nei pazienti che hanno sperimentato un arresto cardiaco rianimato o una scarica appropriata dell'ICD o che sono andati incontro a trapianto cardiaco il follow-up è stato considerato concluso alla data dell'evento.

I possibili parametri elettrocardiografici di stratificazione prognostica sono stati poi messi in correlazione con l'effettiva storia naturale e gli eventi clinici dei singoli pazienti, limitatamente al periodo di osservazione.

## DEFINIZIONI

In questo studio sono state utilizzate le seguenti definizioni:

### *Definizioni cliniche:*

- *Cardiomiopatia ipertrofica:* ipertrofia ventricolare sinistra non spiegabile in termini di sovraccarico emodinamico, con spessore del SIV diastolico  $\geq 15$ mm all'ecocardiogramma nell'adulto.
- *Ostruzione ventricolare sinistra:* presenza di un gradiente pressorio di base all'efflusso ventricolare sinistro  $\geq 30$ mmHg.
- *Evoluzione dilatativo-ipocinetica o fase end-stage:* dimensione ventricolare telediastolica superiore al valore di riferimento per area di superficie corporea e per età di oltre il 95% dell'intervallo di confidenza ed FE  $\leq 50\%$ .
- *Scompenso cardiaco:* ricovero per scompenso cardiaco documentato e posteriore al primo ECG disponibile analizzato.
- *Morte per scompenso cardiaco:* decesso nel contesto di insufficienza cardiaca documentata, con edema polmonare o precedenti ricoveri per scompenso cardiaco o fase end-stage.
- *Morte improvvisa:* improvvisa perdita di coscienza e morte entro 1 ora in pazienti in condizioni cliniche precedentemente stabili; oppure morte inaspettata in assenza di testimoni.
- *Tachicardia ventricolare non sostenuta (TVNS):* salva di almeno 3 battiti ectopici ventricolari consecutivi a FC  $> 120$ bpm.
- *Tachicardia ventricolare sostenuta (TVS):* tachicardia ventricolare di almeno 30 battiti.
- *Shock appropriato dell'ICD:* erogazione di shock in corso di Tachicardia o Fibrillazione ventricolare.

### ***Definizioni elettrocardiografiche:***

- *Indice di Sokolow arti:* somma dell'onda R in DI e dell'onda S in DIII > 25mm; oppure onda R in aVL > 11mm.
- *Indice di Sokolow precordiali:* somma dell'onda S in V1 e dell'onda R massima in V5 o V6 > 35mm, oppure somma dell'onda S in V2 e dell'onda R massima in V5 o V6 > 43mm.
- *Indice di Cornell:* somma dell'onda S in V3 e dell'onda R in aVL > 20mm nelle donne e > 28mm negli uomini.
- *Pseudonecrosi:* presenza di onde Q > 0,03 msec e > un quarto dell'onda R in almeno due derivazioni contigue; oppure mancata crescita dell'onda R nelle derivazioni precordiali.
- *Ipertrafia ventricolare destra:* deviazione assiale destra; oppure rapporto onda R/onda S > 1; oppure alterazioni secondarie della ripolarizzazione nelle precordiali destre.
- *Onde T patologiche:* onde T negative dove il QRS è positivo; oppure presenza di onde T iperacute giganti in soggetti adulti >30anni; oppure onde T bifasiche in derivazioni diverse da V1-V2.
- *Onde T negative giganti:* ampiezza negativa  $\geq 5$ mm.
- *Onde T positive giganti:* ampiezza positiva  $\geq 10$ mm.
- *Ripolarizzazione precoce:* in assenza di sottoslivellamenti del tratto ST speculari, la presenza di sopraslivellamento del tratto ST al punto J con concavità verso l'alto nelle derivazioni precordiali da V1 a V3.
- *Sopraslivellamento del tratto ST:* al punto J sopraslivellamento  $\geq 1$  mm ad eccezione delle derivazioni V1-V2-V3.
- *Pattern di ripolarizzazione con sopraslivellamento del tratto ST e/o onde T positive giganti ipervagotoniche:* presenza di sopraslivellamento del tratto ST senza sottoslivellamento ST nelle derivazioni speculari e non in V1, V2 o V3 e/o presenza di T positive giganti e con morfologia simmetrica in almeno 2 derivazioni diverse. Se il sopraslivellamento del tratto ST ha aspetto "funny" è considerato anche se presente nelle derivazioni V1, V2 o V3.

### ***End-point combinati:***

- MORTE IMPROVVISA (evento 1): morte improvvisa, arresto cardiaco rianimato, tachicardia ventricolare sostenuta, shock appropriato erogato dal defibrillatore intracavitario.

- MORTE CMPI-relata (evento2): morte improvvisa, morte per scompenso cardiaco, morte per ictus cardioembolico e trapianto cardiaco.

## ANALISI STATISTICA

I dati continui sono espressi come media  $\pm$  1 deviazione standard, mentre i dati dicotomici sono espressi come numero di pazienti e percentuale sul numero totale. I dati continui sono poi stati confrontati con lo Student's t test o con il test dell'analisi della varianza in caso il campione fosse diviso in più di due sottogruppi, mentre quelli dicotomici sono stati confrontati con il chi-square test.

Per valutare il ruolo prognostico di alcune delle variabili elettrocardiografiche sono stati costruiti due modelli multivariati di rischio proporzionale di Cox: uno per l'end-point combinato "morte improvvisa" e uno per l'end-point combinato "morte CMPI-relata". Nei modelli sono state inserite le variabili risultate statisticamente significative all'analisi univariata, poi esse sono state selezionate in modo graduale con conservazione solo delle variabili che avevano un livello di significatività con  $p < 0,05$  e che, quindi, possono essere considerate predittrici indipendenti di morte improvvisa o di morte CMPI-relata.

Successivamente è stato costruito un modello di rischio di morte improvvisa correlata ai fattori di rischio classici della cardiomiopatia ipertrofica, che è poi stato comparato con un modello che prendesse in considerazione, oltre ai fattori di rischio noti, anche alcune caratteristiche elettrocardiografiche risultate significative all'analisi multivariata. I due modelli sono stati confrontati tra loro tramite il likelihood-ratio test. I fattori di rischio classici che sono stati inseriti nel modello comprendono familiarità per morte improvvisa, arresto cardiaco rianimato, sincopi non spiegate, tachicardie ventricolari non sostenute all'ECG Holter e spessore parietale massimo  $\geq 30$ mm.

Le curve di sopravvivenza libera da morte improvvisa sono state costruite con il metodo Kaplan-Meier e sono state graficate fino a 20 anni di follow-up.

## RISULTATI

### *Popolazione dello studio*

La popolazione di questo studio comprende 841 pazienti di età compresa tra 2 e 85 anni. L'età media al momento del primo tracciato elettrocardiografico esaminato era  $48 \pm 17$  anni. 531 pazienti erano maschi (66%) e 34 (4%) avevano meno di 18 anni. L'età media dei 34 pazienti pediatrici alla prima valutazione era  $13 \pm 4$  anni.

La familiarità per cardiomiopatia ipertrofica era presente in 337 pazienti (40%) , mentre quella per morte improvvisa era presente in 177 pazienti (21%). 81 pazienti (10%) avevano sperimentato almeno una sincope non spiegata prima della data del primo tracciato elettrocardiografico analizzato, mentre 213 pazienti (25%) avevano avuto documentati episodi di tachicardia ventricolare non sostenuta all'ECG Holter (vedi tabella 1).

La popolazione comprende 282 (34%) pazienti con forma ostruttiva e 559 pazienti con (66%) forma non ostruttiva di cui 72 (9%) forme apicali. 48 pazienti (6%) presentavano alla prima valutazione l'evoluzione dilatativa-ipocinetica (vedi tabella 1).

Il follow-up è durato in media  $7,1 \pm 7,1$  anni (mediana 4,6 anni). Durante questo periodo 150 (18%) pazienti sono morti, di questi 26 (4%) sono deceduti per cause non cardiache, 43 (5%) sono morti per scompenso cardiaco e 40 (5%) sono morti per morte improvvisa. Gli altri sono deceduti per morte cardiaca o morte cardioembolica. Inoltre 6 (1%) pazienti hanno avuto un arresto cardiaco rianimato e 14 (2%) sono andati incontro al trapianto cardiaco. Di 137 (16%) pazienti con defibrillatore intracavitario (4 in prevenzione secondaria dopo arresto cardiaco rianimato e gli altri 133 in prevenzione primaria) 16 (12%) pazienti hanno ricevuto almeno una scarica appropriata. Dei pazienti che hanno ricevuto una scarica appropriata tutti avevano ricevuto il defibrillatore in prevenzione primaria, tranne uno (vedi Tabella 2).

### *Principali alterazioni elettrocardiografiche riscontrate nella popolazione*

I pazienti che hanno presentato alla prima valutazione un elettrocardiogramma normale sono 47 (6%), mentre gli altri 794 (94%) avevano un elettrocardiogramma con rilievi patologici. Le alterazioni elettrocardiografiche più frequentemente rilevate in questa popolazione sono la presenza di almeno un criterio di ipertrofia ventricolare sinistra,

riscontrata in 484 pazienti (58%), la presenza di aspetti di pseudonecrosi, repertata in 294 casi (35%), e la presenza di alterazioni della ripolarizzazione ventricolare, riscontrate in 664 pazienti (79%). Tra le alterazioni della ripolarizzazione più frequenti sono state riscontrate la presenza di sottoslivellamento del tratto ST, riscontrato in 502 pazienti (60%), oppure la presenza di sopraslivellamento del tratto ST o di T negative giganti, riscontrate rispettivamente in 273 (32%) e 194 (23%) pazienti (vedi tabella 3).

### ***Correlazioni fra le alterazioni elettrocardiografiche e caratteristiche cliniche/ecocardiografiche***

Suddividendo la popolazione in sottogruppi in base alla presenza/assenza di una caratteristica elettrocardiografica e confrontando i dati con lo Student's t test (dati continui) o con il Chi Square test (dati dicotomici), sono state identificate le seguenti differenze statisticamente significative.

I pazienti con elettrocardiogramma normale presentano più frequentemente un minor spessore massimo del setto interventricolare ( $p = 0,0001$ ) rispetto ai pazienti con elettrocardiogramma patologico.

I pazienti con almeno un criterio di ipertrofia ventricolare sinistra, rispetto ai pazienti senza evidenza di ipertrofia, presentano più spesso ostruzione all'efflusso ventricolare sinistro ( $p = 0,0001$ ), familiarità per cardiomiopatia ipertrofica ( $p = 0,030$ ) e maggior spessore del setto interventricolare ( $p = 0,035$ ). Inoltre questi pazienti sono più frequentemente maschi, anche se si tratta solo di una tendenza statistica ( $p = 0,058$ ).

I pazienti che presentano bassi potenziali all'elettrocardiogramma, invece, hanno più raramente ostruzione all'efflusso ventricolare sinistro ( $p = 0,008$ ) ed una tendenza statistica ad un minor spessore del setto interventricolare ( $p = 0,067$ ).

I pazienti che presentano all'elettrocardiogramma aspetti di pseudonecrosi sono più giovani ( $p = 0,0001$ ), hanno più spesso familiarità per morte improvvisa ( $p = 0,025$ ) ed hanno meno forme di cardiomiopatia ipertrofica apicale ( $p = 0,001$ ).

La presenza e l'entità del sottoslivellamento del tratto ST sono, invece, correlate allo spessore del massimo del setto interventricolare ( $p = 0,0001$ ), che è tanto maggiore quanto più è pronunciato il sottoslivellamento del tratto ST. Inoltre tanto maggiore è l'entità del sottoslivellamento tanto più frequente è la forma di cardiomiopatia ipertrofica apicale ( $p =$

0,0001). Tanto il sottoslivellamento è meno marcato, invece, tanto più i soggetti sono giovani ( $p = 0,036$ ) e tanto più hanno familiarità per cardiomiopatia ipertrofica ( $p = 0,026$ ).

La presenza di alterazioni della ripolarizzazione si associa ad un aumento della frequenza di forme di cardiomiopatia ipertrofica apicale ( $p = 0,009$ ).

I pazienti che hanno onde T negative giganti sono più spesso maschi ( $p = 0,011$ ), hanno più spesso familiarità per morte improvvisa ( $p = 0,038$ ), ma soprattutto hanno più spesso forme apicali di ipertrofia ( $p = 0,0001$ ).

La presenza di soprasslivellamento del tratto ST, invece, si associa ad un'età più giovane ( $p = 0,001$ ) al sesso maschile ( $p = 0,045$ ), ad un maggior spessore massimo del setto interventricolare ( $p = 0,043$ ) e ad un aumentato diametro telediastolico del ventricolo sinistro ( $p = 0,0001$ ).

I pazienti che presentano onde T positive giganti ipervagotoniche sono più spesso maschi ( $p = 0,004$ ) ed hanno più frequentemente forme ostruttive ( $p = 0,0001$ ). Inoltre questi pazienti hanno meno frequentemente forme apicali ( $p = 0,009$ ).

I pazienti che presentano il pattern di ripolarizzazione con soprasslivellamento del tratto ST e/o T positive giganti sono più spesso giovani ( $p = 0,0001$ ), maschi ( $p = 0,0001$ ) ed hanno forme ostruttive ( $p = 0,0001$ ). Inoltre tale pattern di ripolarizzazione si associa ad una maggiore frequenza di pazienti con frazione di eiezione  $< 50\%$  ( $p = 0,005$ ).

La presenza di blocco di branca sinistra si associa ad un'età maggiore ( $p = 0,0001$ ), alla familiarità per morte improvvisa ( $p = 0,008$ ), ad un maggior volume telediastolico del ventricolo sinistro ( $p = 0,0001$ ) e ad una frazione di eiezione  $< 50\%$  ( $p = 0,0001$ ). Il blocco di branca destra, invece, si associa solo ad un'età maggiore ( $p = 0,030$ ). La presenza di emblocco anteriore sinistro si associa ad un maggior spessore del setto interventricolare ( $p = 0,028$ ) ed alle forme apicali ( $p = 0,036$ ). Inoltre è presente una tendenza statistica che indica una lieve associazione dell'emblocco anteriore sinistro con un'età più avanzata ( $p = 0,058$ ) e una frazione di eiezione  $< 50\%$  ( $p = 0,063$ ).

I dati ecografici della massa ventricolare e del rapporto tra lo spessore del setto interventricolare e lo spessore della parete posteriore del ventricolo erano disponibili solo per i 274 pazienti del centro di Bologna, quindi le analisi statistiche sono state effettuate considerando solo questi pazienti. Esse hanno evidenziato che la presenza di un ECG patologico ( $p = 0,015$ ), di almeno un criterio di ipertrofia ventricolare sinistra ( $p = 0,025$ ), di

alterazioni della ripolarizzazione ( $p = 0,009$ ) e di sottoslivellamento del tratto ST ( $p = 0,004$ ) si associano ad una maggiore massa ventricolare. Inoltre anche il pattern di ripolarizzazione con sopraslivellamento del tratto ST e/o T positive ipervagotoniche si associa ad un aumento della massa ventricolare ( $p = 0,0001$ ). Infine la presenza di aspetti di pseudonecrosi ( $p = 0,014$ ) e di sottoslivellamento ( $p = 0,043$ ) o sopraslivellamento del tratto ST ( $p = 0,0001$ ) si associano ad un più alto rapporto SIV/PP (vedi tabella 4).

### ***Caratterizzazione elettrocardiografica delle forme apicali***

Dal punto di vista elettrocardiografico i pazienti con la forma apicale della cardiomiopatia ipertrofica rispetto ai pazienti con le altre forme presentano più frequentemente onde T negative, in particolare onde T negative giganti ( $p = 0,0001$ ) e i pattern di ripolarizzazione con onde T negative e sottoslivellamento del tratto ST  $\geq 2\text{mm}$  ( $p = 0,0001$ ) o  $< 2\text{mm}$  ( $p = 0,052$ ). Inoltre le forme apicali si associano più spesso alla presenza di aspetti di pseudonecrosi, in particolare con discordanza del vettore QRS ( $p = 0,009$ ) e ad emblocco anteriore sinistro ( $p = 0,038$ ). C'è inoltre evidenza statisticamente significativa che le forme apicali si associno più frequentemente ad assi cardiaci compresi o tra  $0^\circ$  e  $+90^\circ$  ( $p = 0,004$ ) o tra  $-1^\circ$  e  $-90^\circ$  ( $p = 0,005$ ).

### ***Caratterizzazione elettrocardiografica dell'evoluzione end-stage***

I pazienti che presentano l'evoluzione ipocinetico-dilatativa presentano più spesso degli altri un aumento della durata del QRS ( $p = 0,0001$ ), il blocco di branca sinistra ( $p = 0,0001$ ), aspetti di pseudonecrosi, in particolare senza discordanza del vettore QRS ( $p = 0,025$ ), segni elettrocardiografici di impegno dell'atrio destro ( $p = 0,034$ ) e il pattern di ripolarizzazione con sopraslivellamento del tratto ST e/o T positive ipervagotoniche ( $p = 0,005$ ).

### ***Significato prognostico delle variabili elettrocardiografiche***

Confrontando il sottogruppo dei pazienti vivi rispetto a quelli che, durante il follow-up, sono andati incontro agli eventi clinici inclusi nell'end-point combinato "morte improvvisa" (evento 1), si è evidenziato che i pazienti deceduti avevano più frequentemente familiarità per cardiomiopatia ipertrofica ( $p = 0,037$ ) e per morte improvvisa ( $p = 0,014$ ). Inoltre i pazienti morti avevano più spesso presentato almeno un episodio di sincope non spiegata

anteriore alla data del primo tracciato elettrocardiografico considerato (0,0001). Questi pazienti avevano anche maggior spessore massimo del setto interventricolare ( $p = 0,018$ ). Dal punto di vista elettrocardiografico i pazienti deceduti avevano più spesso dei pazienti vivi il pattern di ripolarizzazione con sopraslivellamento del tratto ST e/o T positive ipervagotoniche ( $p = 0,006$ ). I pazienti deceduti tendono anche ad essere più giovani e ad avere episodi di tachicardia ventricolare non sostenuta all'ECG Holter, anche se in questo studio si tratta solo di una tendenza statistica e non di una evidenza. I rispettivi livelli di significatività sono, infatti,  $p = 0,076$  per l'età e  $p = 0,079$  per gli episodi di TVNS (vedi tabella 6).

Prendendo in considerazione, invece, i pazienti che durante il follow-up hanno sviluppato gli eventi clinici inclusi nell'end-point combinato "morte CMPI-relata" (evento 2), si è evidenziato che essi, rispetto ai pazienti vivi, avevano più frequentemente familiarità per cardiomiopatia ipertrofica ( $p = 0,019$ ) e per morte improvvisa ( $p = 0,001$ ). Inoltre avevano più spesso episodi di TVNS documentati all'ECG Holter ( $p = 0,018$ ). Dal punto di vista elettrocardiografico i pazienti deceduti per morte CMPI-relata avevano una durata del QRS maggiore ( $p = 0,052$ ) e una durata del QTc aumentata ( $p = 0,037$ ). Inoltre tali pazienti presentano più spesso blocco di branca sinistra ( $p = 0,001$ ), emiblocco anteriore sinistro ( $p = 0,054$ ) ed il pattern di ripolarizzazione con sopraslivellamento del tratto ST e/o T positive ipervagotoniche ( $p = 0,0001$ ) (vedi tabella 7).

E' stata eseguita un'analisi univariata delle variabili clinico-anamnestiche, ecografiche ed elettrocardiografiche per entrambi gli end-point combinati.

Per quanto riguarda l'end-point combinato "morte improvvisa" le variabili che hanno mostrato un'associazione significativa sono la familiarità per cardiomiopatia ipertrofica ( $p = 0,056$ ), la familiarità per morte improvvisa ( $p = 0,002$ ), la presenza di una sincope non spiegata in anamnesi ( $p = 0,0001$ ), il diametro telediastolico del ventricolo sinistro ( $p = 0,039$ ), la frazione di eiezione  $< 50\%$  ( $p = 0,0001$ ), la durata del QRS ( $p = 0,003$ ), la durata del QRS  $\geq 120\text{ms}$  ( $p = 0,008$ ), il criterio di Cornell per ipertrofia ventricolare sinistra ( $0,057$ ), il blocco di branca sinistra ( $0,005$ ) ed il pattern di ripolarizzazione con sopraslivellamento del tratto ST e/o T positive giganti ( $p = 0,044$ ).

Per quanto riguarda, invece, l'end-point combinato "morte CMPI-relata", le variabili che hanno mostrato un'associazione statisticamente significativa sono l'età ( $p = 0,0001$ ), il sesso

maschile ( $p = 0,067$ ), la familiarità per morte improvvisa ( $p = 0,001$ ), la presenza di una sincope non spiegata in anamnesi ( $0,008$ ), il diametro telediastolico del ventricolo sinistro ( $p = 0,0001$ ), la frazione di eiezione  $< 50\%$  ( $p = 0,0001$ ), la durata del QRS ( $p = 0,0001$ ), la durata del QRS  $\geq 120\text{ms}$  ( $p = 0,002$ ), la presenza di una durata patologica del QTc ( $P = 0,002$ ), la presenza di criteri elettrocardiografici di impegno dell'atrio destro ( $p = 0,002$ ) e di impegno dell'atrio sinistro ( $p = 0,030$ ), il criterio di Cornell per ipertrofia ventricolare sinistra ( $p = 0,003$ ), il blocco di branca sinistra ( $p = 0,0001$ ) e il pattern di ripolarizzazione con soprasslivellamento del tratto ST e/o T positive giganti ( $p = 0,022$ ).

All'analisi multivariata, invece, sono risultate indipendentemente associate all'end-point combinato "morte improvvisa" le variabili: sincope ( $p = 0,004$ ), durata del QRS  $\geq 120\text{ms}$  ( $p = 0,017$ ) e il pattern di ripolarizzazione soprasslivellamento del tratto ST e/o T positive giganti ( $p = 0,048$ ).

Le variabili, che all'analisi multivariata si sono dimostrate predittrici indipendenti per l'end-point combinato "morte CMPI-relata", sono: età ( $p = 0,0001$ ), familiarità per morte improvvisa ( $p = 0,007$ ), durata del QRS ( $p = 0,0001$ ), QTc patologico ( $p = 0,040$ ), il sovraccarico dell'atrio destro ( $p = 0,0001$ ) e il pattern di ripolarizzazione con soprasslivellamento del tratto ST e /o T positive giganti ( $p = 0,004$ ).

Infine si è confrontata, in termini di sopravvivenza libera da morte improvvisa, la predittività di un modello che considerasse i classici fattori di rischio di morte improvvisa nella cardiomiopatia ipertrofica (arresto cardiaco rianimato, familiarità per morte improvvisa, sincope non spiegata, TVNS all'ECG Holter e spessore del setto interventricolare  $\geq 30\text{mm}$ ) con la predittività di un modello che oltre ai fattori di rischio classici considerasse anche la durata del QRS  $\geq 120\text{ms}$  e il pattern di ripolarizzazione con soprasslivellamento del tratto ST e/o T positive giganti. In entrambi i modelli i pazienti sono stati divisi in 3 tre gruppi a seconda che avessero 0, 1 o  $\geq 2$  fattori di rischio. La long-rank per i 3 gruppi è risultata significativa in entrambi i casi. Confrontando i modelli costruiti sulla base delle curve di sopravvivenza relative ai due pool di fattori di rischio, si ottiene un significativo aumento in termini di predittività nel caso di utilizzo dei fattori di rischio "nuovi" rispetto ai classici (likelihood test  $p = 0,002$ ) (vedi figure).

## DISCUSSIONE

Questo studio ha evidenziato come le alterazioni elettrocardiografiche siano un elemento distintivo della cardiomiopatia ipertrofica, essendo presenti nella maggioranza dei pazienti. Tali alterazioni sono infatti assenti solo nel 6% dei casi, dato che conferma i risultati dello studio recentemente pubblicato da McLeod et Al. <sup>(64)</sup>. Tali alterazioni, inoltre, sono peculiari e caratteristiche e sono diverse da quelle che possono essere osservate nell'ipertrofia ventricolare sinistra secondaria a sovraccarico emodinamico (ipertensione arteriosa, stenosi aortica ecc.). Gli elementi più frequentemente riscontrati nei tracciati elettrocardiografici analizzati sono, infatti, rappresentati dalla presenza di almeno un criterio di ipertrofia ventricolare sinistra, ma soprattutto dalla presenza di onde Q di pseudonecrosi con discordanza dei vettori Q/T e da alterazioni stranoidi della ripolarizzazione, che comprendono l'eventuale presenza di onde T negative giganti, onde T positive giganti, sopra- o sottoslivellamenti del tratto ST. Anche queste evidenze confermano quelle già precedentemente pubblicate in letteratura <sup>(46)</sup>. La presenza di queste particolari alterazioni può essere spiegata considerando la particolare distribuzione topografica dell'ipertrofia ventricolare sinistra nella malattia, con zone circoscritte marcatamente ipertrofiche (cardiomiopatia apicale) o con sbilanciamento antero-posteriore dell'ipertrofia (cardiomiopatia ipertrofica asimmetrica). Anche l'espansione dello spazio interstiziale causata dalla fibrosi o l'aumento del volume cellulare e il disarray miocitario possono giocare un ruolo importante nella genesi di queste alterazioni elettrocardiografiche. Infine tali alterazioni possono anche essere in parte effetti diretti della proteina mutata.

L'analisi delle correlazioni clinico-morfologiche delle caratteristiche elettrocardiografiche ha confermato alcuni dati già ampiamente conosciuti in letteratura come la presenza di un'associazione tra onde T negative giganti e forme di ipertrofia apicale. Nella nostra popolazione, però, a questo aspetto non si associa, come invece ci si potrebbe aspettare, un ridotto rapporto SIV/PP rispetto alle forme classiche. Questo può probabilmente dipendere dal fatto che, a differenza delle forme giapponesi, che presentano ipertrofia diffusa solo dell'apice ventricolare, le forme europee sono caratterizzate piuttosto da un'ipertrofia medio-apicale. Poiché i dati del rapporto SIV/PP erano disponibili solo per i 274 pazienti di Bologna, la media di tale rapporto è stata calcolata considerando solo questi pazienti.

Questo ovviamente potrebbe aver influito su questo risultato.

Inoltre nella nostra popolazione i pazienti che al primo tracciato presentavano aspetti di pseudonecrosi sono risultati essere generalmente più giovani e con familiarità per morte cardiaca improvvisa. Queste caratteristiche potrebbero denotare un substrato genetico con precoce manifestazione (per lo meno elettrocardiografica). Al contrario la presenza di sottoslivellamento del tratto ST e la sua entità correlano con età più avanzata e con assenza di familiarità per cardiomiopatia ipertrofica.

Dalle analisi prognostiche è emerso che 2 aspetti elettrocardiografici correlano in modo indipendente e statisticamente significativo con il rischio di morte cardiaca improvvisa, ovvero la durata del QRS  $\geq 120$  ms e il pattern di ripolarizzazione con sopraslivellamento del tratto ST e/o T positive ipervagotoniche. In questo studio è altresì emerso che questi due fattori di rischio, se associati agli altri fattori di rischio classici per il rischio di morte improvvisa, permettono di predire in modo più accurato sia la probabilità di morte improvvisa, considerando i pazienti con 2 o più di due fattori di rischio, sia la sopravvivenza libera da malattia, considerando i pazienti senza fattori di rischio. Tra il modello di sopravvivenza che comprende i 5 classici fattori di rischio e quello che comprende anche i nuovi elementi elettrocardiografici è presente una differenza di predittività statisticamente significativa (likelihood test  $p = 0,002$ ). Il nuovo modello, pertanto, permette una migliore stratificazione del rischio di morte improvvisa nel singolo paziente, potendo, quindi, facilitare la decisione di impiantare o meno un defibrillatore intracavitario in prevenzione primaria.

Questo studio ha anche evidenziato che alcune caratteristiche elettrocardiografiche possono predire la morte CMPI-relata. Gli elementi ECG che correlano in modo indipendente e statisticamente significativo con il rischio di morte CMPI-relata sono la durata del QRS, la durata del QTc, la presenza di segni elettrocardiografici di sovraccarico dell'atrio destro e il pattern di ripolarizzazione con sopraslivellamento del tratto ST e/o T positive giganti ipervagotoniche.

La peculiarità di questo studio è che i tracciati elettrocardiografici sono stati analizzati in modo complessivamente critico e non esclusivamente metrico, sottolineando l'importanza di una lettura integrata dell'elettrocardiogramma e dell'ecocardiogramma in associazione alla storia clinica e anamnestica in un'epoca sempre più protesa, invece, verso metodiche

diagnostiche complesse e costose.

**TABELLA 1.**  
**CARATTERISTICHE GENERALI DELLA POPOLAZIONE OGGETTO**  
**DELLO STUDIO ALLA PRIMA OSSERVAZIONE**

N° pz considerati	841
• Pz adulti $\geq$ 18 anni	807 (96%)
• Pz pediatrici < 18 anni	34 (4%)
Maschi : Femmine	531 : 310
Età (anni)	48 $\pm$ 17 range 2-85
Età pediatrica (< 18 anni)	13 $\pm$ 4 range 2-17
Familiarità CMPI	337 (40%)
Familiarità Sudden Death	177 (21%)
Ostruzione (di base e/o da sforzo)	282 (34%)
Sincope non spiegata	81 (10%)
TVNS (ECG-Holter 24 ore)	213 (25%)
Spessore massimo (cm)	2,1 $\pm$ 0,54 range 0,8-4,2
SIV (cm)	1,9 $\pm$ 0,54 range 0,8-4,2
• SIV $\leq$ 15 mm	128 (15%)
• SIV 16-19 mm	266 (32%)
• SIV 20-24 mm	265 (32%)
• SIV 25-29 mm	109 (13%)
• SIV $\geq$ 30 mm	64 (8%)
Parete posteriore (cm)	1,2 $\pm$ 0,26 range 0,7-2,3
Diametro VS <sub>n</sub> TD (cm)	4,5 $\pm$ 0,68 range 0,2-8,1
FE < 50	48 (6%)
Forme apicali	72 (9%)

**TABELLA 2**  
**EVENTI DEL FOLLOW-UP CORRELATI ALLA CARDIOMIOPATIA**  
**IPERTROFICA**

Durata del follow-up:	7,1 $\pm$ 7,15 anni
Tutti i pazienti (tot 841)	Mediana: 4,62 range 0-34,6 anni
Morte per qualsiasi causa	150 (18%)
Morte CMPI-relata	131 (16%)
Morte improvvisa o DC shock appropriato o arresto cardiaco rianimato (evento 1)	62 (7%)
Arresto cardiaco rianimato	6 (1%)
DC-shock appropriato	16 (2%)
Morte improvvisa	40 (5%)
Trapianto cardiaco	14 (2%)

**TABELLA 3.**  
**FREQUENZA DELLE SINGOLE VARIABILI**  
**ELETTROCARDIOGRAFICHE**

	Numero (%)
ECG normale	47 (6%)
IVsn $\geq 1$ criterio	484 (58%)
Bassi voltaggi	31 (4%)
Pseudonecrosi	294 (35%)
Ripolarizzazione alterata	664 (79%)
T negative giganti	194 (23%)
Sopralivellamento ST	273 (32%)
T positive ipervagotoniche	131 (16%)
Spralivellamento ST e/o T positive ipervagotoniche	134 (16%)
Sottolivellamento ST	502 (60%)
Sottolivellamento ST < 2 mm	342 (41%)
Sottolivellamento ST $\geq 2$ mm	160 (19%)
BBDx	59 (7%)
EAS	138 (16%)
BBSx	49 (6%)
ECG "bizzarro":	
• Onde Q di necrosi con discordanza Q/T	220 (26%)
• Impegno atriale destro e massiva ipertrofia Vsn (Sokolw >50)	11 (1%)
• Onde T negative giganti ( <u>con QT non allungato</u> ) nelle derivazioni antero-laterali (DI,AVL, V1-V6):	
- T $\geq 5$ mm	103 (12%)
- T $\geq 10$ mm	90 (11%)
• Ipertrofia Vsn massiva:	
- Sokolow $\geq 50$	118 (14%)
- Sokolow $\geq 70$	25 (3%)
• Ipertrofia Vsn con abnorme rapporto R/S in V1	22 (3%)

TABELLA 4.

CARATTERIZZAZIONE CLINICA ED ECOCARDIOGRAFICA DELLE SINGOLE VARIABILI ELETTROCARDIOGRAFICHE.

	ECG normale			Ipertrofia $\geq 1$ criterio			Bassi voltaggi			
	SI	NO	P value	SI	NO	P value	SI	NO	P value	
	N° pz	47 (6%)	794 (94%)		484 (58%)	357 (42%)		31 (4%)	810 (96%)	
<i>Età (anni)</i>	46 ± 16	49 ± 17	0,239	48 ± 17	49 ± 16	0,388	48 ± 16	49 ± 17	0,747	
<i>Maschi</i>	26 (55%)	505 (64%)	0,323	202 (60%)	239 (67%)	<b>0,058</b>	21 (68%)	510 (63%)	0,725	
<i>Ostruzione</i>	11 (23%)	271 (34%)	0,176	195 (40%)	87 (24%)	<b>0,0001</b>	3 (10%)	279 (34%)	<b>0,008</b>	
<i>Fam. CMPI</i>	24 (51%)	353 (44%)	0,463	201 (42%)	176 (49%)	<b>0,030</b>	18 (58%)	359 (44%)	0,185	
<i>Fam SD</i>	7 (14%)	170 (21%)	0,378	99 (20%)	78 (22%)	0,686	9 (29%)	168 (21%)	0,375	
<i>SI/Max (cm)</i>	1,6 ± 0,40	1,9 ± 0,40	<b>0,0001</b>	1,96 ± 0,58	1,88 ± 0,49	<b>0,035</b>	1,75 ± 0,45	1,93 ± 0,54	0,067	
<i>FE &lt; 50%</i>	0 (0%)	48 (6%)	0,158	24 (5%)	24 (7%)	0,347	4 (13%)	44 (5%)	0,172	
<i>VSn TD (cm)</i>	4,5 ± 0,43	4,6 ± 0,61	0,268	4,5 ± 0,73	4,49 ± 0,62	0,834	4,39 ± 0,58	4,50 ± 0,69	0,381	
<i>Forma apicale</i>	2 (4%)	70 (9%)	0,414	45 (9%)	27 (8%)	0,445	2 (6%)	70 (9%)	0,920	
<i>Massa (gr/m<sup>2</sup>)*</i>	149 ± 25	193 ± 69	<b>0,015</b>	198 ± 72	179 ± 60	<b>0,025</b>	166 ± 34	192 ± 69	0,215	
<i>SI/PP*</i>	1,5 ± 0,50	1,6 ± 0,50	0,452	1,57 ± 0,48	1,60 ± 0,53	0,629	1,38 ± 0,38	1,59 ± 0,50	0,170	
	<b>Alterata Ripolarizzazione</b>						<b>Sottolivellamento ST</b>			
	<b>Pseudonecrosi</b>			<b>Alterata Ripolarizzazione</b>			<b>Sottolivellamento ST</b>			
	SI	NO	P value	SI	NO		< 2mm	≥ 2mm	NO	
N° pz	294 (35%)	547 (65%)		664 (79%)	177 (21%)		342 (41%)	160 (19%)	339 (40%)	
<i>Età (anni)</i>	45 ± 17	50 ± 16	<b>0,0001</b>	48 ± 17	50 ± 15	0,155	49 ± 16	51 ± 17	47 ± 17	
<i>Maschi</i>	175 (60%)	356 (65%)	0,129	427 (64%)	104 (59%)	0,203	220 (64%)	105 (66%)	205 (60%)	
<i>Ostruzione</i>	103 (35%)	179 (33%)	0,548	220 (33%)	62 (35%)	0,700	123 (36%)	55 (34%)	104 (31%)	
<i>Fam. CMPI</i>	145 (49%)	232 (42%)	0,065	293 (44%)	84 (47%)	0,480	150 (44%)	59 (37%)	168 (50%)	
<i>Fam. SD</i>	75 (26%)	102 (19%)	<b>0,025</b>	133 (20%)	44 (25%)	0,195	64 (19%)	30 (19%)	83 (24%)	
<i>SI/Max (cm)</i>	1,97 ± 0,53	1,90 ± 0,55	0,075	1,94 ± 0,55	1,87 ± 0,51	0,127	1,98 ± 0,52	2,02 ± 0,63	1,83 ± 0,51	
<i>FE &lt; 50%</i>	20 (7%)	28 (5%)	0,397	39 (6%)	9 (5%)	0,826	18 (5%)	10 (6%)	20 (6%)	
<i>VSn TD (cm)</i>	4,44 ± 0,71	4,53 ± 0,67	0,069	4,52 ± 0,73	4,42 ± 0,48	0,085	4,52 ± 0,68	4,54 ± 0,88	4,45 ± 0,57	
<i>Forma apicale</i>	12 (4%)	60 (11%)	<b>0,001</b>	66 (10%)	6 (3%)	<b>0,009</b>	26 (8%)	29 (18%)	17 (5%)	
<i>Massa (gr/m<sup>2</sup>)*</i>	189 ± 67	191 ± 69	0,822	196 ± 70	169 ± 55	<b>0,009</b>	199 ± 71	207 ± 77	174 ± 57	
<i>SI/PP*</i>	1,69 ± 0,51	1,53 ± 0,49	<b>0,014</b>	1,59 ± 0,50	1,58 ± 0,49	0,896	1,64 ± 0,48	1,66 ± 0,62	1,49 ± 0,46	

	<i>T negative giganti</i>			<i>Sopravvillamento ST</i>			<i>T positive ipervagotomiche</i>		
	SI	NO	<i>P value</i>	SI	NO	<i>P value</i>	SI	NO	<i>P value</i>
N°	194 (23%)	647 (77%)		273 (32%)	568 (68%)		131 (16%)	710 (84%)	
<i>Età (anni)</i>	50 ± 16	48 ± 17	0,146	46 ± 18	50 ± 16	<b>0,001</b>	46 ± 16	49 ± 17	0,061
<i>Maschi</i>	138 (71%)	393 (61%)	<b>0,011</b>	186 (68%)	345 (61%)	<b>0,045</b>	98 (75%)	433 (61%)	<b>0,004</b>
<i>Ostruzione</i>	65 (34%)	217 (34%)	0,938	94 (34%)	188 (33%)	0,760	78 (60%)	204 (29%)	<b>0,0001</b>
<i>Fam. CMPI</i>	83 (43%)	294 (45%)	0,568	111 (41%)	266 (47%)	0,107	59 (45%)	318 (45%)	0,966
<i>Fam. SD</i>	30 (15%)	147 (23%)	<b>0,038</b>	59 (22%)	118 (21%)	0,850	35 (27%)	142 (20%)	0,106
<i>SIV<sub>max</sub> (cm)</i>	1,92 ± 0,60	1,93 ± 0,53	0,823	1,98 ± 0,55	1,90 ± 0,53	<b>0,043</b>	1,99 ± 0,54	1,91 ± 0,54	0,120
<i>FE &lt; 50%</i>	10 (5%)	38 (6%)	0,840	15 (5%)	33 (6%)	0,979	11 (8%)	37 (5%)	0,215
<i>VSn TD</i>	4,56 ± 0,75	4,47 ± 0,66	0,107	4,62 ± 0,72	4,45 ± 0,66	<b>0,0001</b>	4,46 ± 0,95	4,50 ± 0,63	0,557
<i>Forma apicale</i>	47 (24%)	25 (4%)	<b>0,0001</b>	24 (9%)	48 (8%)	0,973	3 (2%)	69 (10%)	<b>0,009</b>
<i>Massa (gr/m2)*</i>	196 ± 78	188 ± 63	0,377	197 ± 68	190 ± 68	0,624	233 ± 78	181 ± 62	<b>0,0001</b>
<i>SIV/PP*</i>	1,64 ± 0,68	1,56 ± 0,46	0,262	1,70 ± 0,55	1,57 ± 0,49	<b>0,0001</b>	1,51 ± 0,44	1,60 ± 0,51	0,253
<b>Sopravvillamento ST e/o T positive ipervagotomiche</b>									
<b>BBDx</b>									
N° pz	134 (16%)	707 (84%)		59 (7%)	782 (93%)		49 (6%)	792 (94%)	
<i>Età (anni)</i>	43 ± 17	50 ± 16	<b>0,0001</b>	53 ± 17	48 ± 17	<b>0,030</b>	57 ± 14	48 ± 17	<b>0,0001</b>
<i>Maschi</i>	106 (79%)	425 (60%)	<b>0,0001</b>	34 (58%)	497 (64%)	0,441	29 (59%)	500 (63%)	0,687
<i>Ostruzione</i>	66 (49%)	216 (31%)	<b>0,0001</b>	19 (42%)	263 (34%)	0,935	19 (39%)	263 (33%)	0,519
<i>Fam. CMPI</i>	65 (49%)	312 (44%)	0,401	25 (42%)	352 (45%)	0,797	25 (51%)	350 (44%)	0,432
<i>Fam. SD</i>	27 (20%)	150 (21%)	0,871	16 (27%)	161 (21%)	0,307	18 (37%)	157 (20%)	<b>0,008</b>
<i>SIV<sub>max</sub> (cm)</i>	1,98 ± 0,53	1,92 ± 0,54	0,237	1,96 ± 0,53	1,92 ± 0,54	0,583	1,93 ± 0,50	1,93 ± 0,54	1,000
<i>FE &lt; 50%</i>	15 (11%)	33 (5%)	<b>0,005</b>	4 (7%)	44 (6%)	0,938	10 (20%)	37 (5%)	<b>0,0001</b>
<i>VSn TD</i>	4,54 ± 0,94	4,49 ± 0,62	0,436	4,40 ± 0,62	4,51 ± 0,69	0,235	4,87 ± 0,84	4,48 ± 0,67	<b>0,0001</b>
<i>Forma Apicale</i>	7 (5%)	65 (9%)	0,224	5 (5%)	67 (9%)	0,829	3 (6%)	69 (9%)	0,715
<i>Massa (gr/m2)*</i>	215 ± 79	180 ± 62	<b>0,0001</b>	189 ± 65	191 ± 68	0,899	227 ± 95	189 ± 67	0,071
<i>SIV/PP*</i>	1,59 ± 0,48	1,58 ± 0,51	0,883	1,57 ± 0,61	1,59 ± 0,49	0,863	1,51 ± 0,38	1,59 ± 0,50	0,601
<b>BBSn</b>									

**TABELLA 5.**  
**CARATTERISTICHE ELETTROCARDIOGRAFICHE DEI PAZIENTI CON**  
**CARDIOMIOPATIA IPERTROFICA APICALE ED EVOLUZIONE END-STAGE**

	<i>APICALI</i>			<i>END-STAGE (FE ≤ 50%)</i>		
	<i>SI</i>	<i>NO</i>	<i>P value</i>	<i>SI</i>	<i>NO</i>	<i>P value</i>
<i>N° pazienti</i>	72 (9%)	769 (91%)		48 (6%)	793 (94%)	
<i>ECG normale</i>	70 (97%)	723 (94%)	0,393	0 (0%)	47 (6%)	0,158
<i>Durata QRS (ms)</i>	97 ± 17	102 ± 23	0,072	120 ± 28	100 ± 22	<b>0,0001</b>
<i>Durata QTc</i>	430 ± 31	431 ± 35	0,851	435 ± 41	431 ± 34	0,435
<i>Bassi potenziali</i>	2 (3%)	29 (4%)	0,920	4 (8%)	27 (3%)	0,172
<i>T negative</i>	69 (94%)	558 (73%)	<b>0,0001</b>	37 (77%)	591 (75%)	0,822
<i>T negative giganti</i>	46 (64%)	147 (19%)	<b>0,0001</b>	10 (20%)	184 (23%)	0,840
<i>Sopralivellamento del tratto ST e/o T positive ipervagotoniche</i>	7 (10%)	127 (17%)	0,181	15 (31%)	119 (15%)	<b>0,005</b>
<i>T negative con sottolivellamento ST &lt;2mm</i>	26 (36%)	279 (36%)	<b>0,052</b>	18 (37%)	287 (36%)	0,977
<i>T negative con sottolivellamento ST ≥ 2 mm</i>	29 (40%)	126 (16%)	<b>0,0001</b>	9 (19%)	146 (18%)	0,894
<i>Impegno atrio Sn</i>	17 (24%)	202 (26%)	0,726	16 (33%)	204 (26%)	0,319
<i>Impegno atrio Dx</i>	6 (8%)	71 (9%)	0,969	9 (19%)	68 (9%)	<b>0,034</b>
<i>EASn</i>	5 (7%)	132 (17%)	<b>0,038</b>	13 (27%)	125 (16%)	0,063
<i>BBSn</i>	3 (4%)	46 (6%)	0,715	11 (23%)	38 (5%)	<b>0,0001</b>
<i>BBDx</i>	5 (7%)	54 (7%)	0,829	4 (8%)	55 (7%)	0,938
<i>Pseudonecrosi</i>	12	282	<b>0,001</b>	20 (42%)	274 (35%)	0,397
<i>Pseudonecrosi senza discordanza del vettore QRS</i>	3 (4%)	71 (9%)	0,217	9 (19%)	65 (8%)	<b>0,025</b>
<i>Pseudonecrosi con discordanza del vettore QRS</i>	9 (13%)	211 (27%)	<b>0,009</b>	11 (23%)	209 (26%)	0,721
<i>R/S in VI &gt; 1</i>	3 (4%)	48 (6%)	0,655	4 (8%)	48 (6%)	0,743
<i>Ipertrofia VSn ≥ 1 criterio</i>	44 (61%)	439 (57%)	0,592	24 (50%)	460 (58%)	0,347
<i>Asse QRS da 0 a +90</i>	47 (65%)	361 (47%)	<b>0,004</b>	19 (40%)	390 (49%)	0,253
<i>Asse QRS da +91 a +180</i>	13 (18%)	163 (21%)	0,635	7 (15%)	169 (21%)	0,352
<i>Asse QRS da -90 a -179</i>	0 (0%)	16 (2%)	0,433	2 (4%)	14 (3%)	0,523
<i>Asse da -1 a -90</i>	7 (10%)	194 (25%)	<b>0,005</b>	16 (33%)	185 (23%)	0,160

**TABELLA 6.**  
**CARATTERISTICHE A CONFRONTO VIVI-MORTI**

	<i>Pazienti vivi</i>	<i>Pazienti morti per morte improvvisa (evento1)</i>	<i>P value</i>
<i>N° pazienti</i>	779 (93%)	62 (7%)	
<i>Età (anni)</i>	49 ± 17	45 ± 16	0,076
<i>Maschi</i>	489 (63%)	41 (62%)	0,696
<i>Fam. CMPI</i>	339 (44%)	36 (58%)	<b>0,037</b>
<i>Fam. SD</i>	154 (20%)	21 (34%)	<b>0,014</b>
<i>Sincope</i>	66 (8%)	14 (23%)	<b>0,0001</b>
<i>TVNS</i>	191 (25%)	22 (35%)	0,079
<i>Ostruzione</i>	265 (34%)	17 (27%)	0,358
<i>SIV ≥ 3 cm</i>	57 (7%)	7 (11%)	0,375
<i>SIV</i>	1,91 ± 0,54	2,08 ± 0,58	<b>0,018</b>
<i>ECG normale</i>	46 (6%)	1 (2%)	0,259
<i>QRS (ms)</i>	101 ± 23	104 ± 21	0,320
<i>QTc (ms)</i>	431 ± 35	430 ± 30	0,827
<i>Bassi potenziali</i>	26 (3%)	5 (8%)	0,121
<i>T negative giganti con sottolivellamento ST &lt; 2mm</i>	64 (8%)	4 (6%)	0,804
<i>T negative giganti con sottolivellamento ST ≥ 2mm</i>	97 (12%)	6 (10%)	0,660
<i>T positive ipervagotoniche e/o Sopralivellamento ST</i>	116 (21%)	18 (29%)	<b>0,006</b>
<i>Pseudonecrosi (Onde Q)</i>	268 (34%)	26 (42%)	0,290
<i>EASn</i>	125 (16%)	13 (21%)	0,407
<i>BBSn</i>	42 (5%)	7 (11%)	0,104
<i>BBDx</i>	56 (7%)	3 (5%)	0,661

**TABELLA 7.**  
**CARATTERISTICHE A CONFRONTO VIVI-MORTI**

	<i>Pazienti Vivi</i>	<i>Pazienti morti per morte CMPI-relata (evento2)</i>	<i>P value</i>
<i>N° pazienti</i>	710	131	
<i>Età</i>	48 ±17	49±16	0,628
<i>Maschi</i>	452 (64%)	79 (60%)	0,464
<i>Fam. CMPI</i>	306 (43%)	71 (54%)	<b>0,019</b>
<i>Fam. SD</i>	135 (19%)	42 (32%)	<b>0,001</b>
<i>Sincope</i>	64 (9%)	17 (13%)	0,158
<i>TVNS</i>	169 (24%)	44 (34%)	<b>0,018</b>
<i>Ostruzione</i>	234 (33%)	35 (27%)	0,159
<i>SIV ≥ 3cm</i>	51 (7%)	13 (10%)	0,277
<i>ECG normale</i>	43 (6%)	4 (3%)	0,169
<i>QRS</i>	101 ±23	105 ±23	<b>0,052</b>
<i>QTc</i>	430 ±33	436 ±41	<b>0,037</b>
<i>Bassi potenziali</i>	25 (4%)	6 (5%)	0,554
<i>T negative giganti con sottolivellamento ST &lt; 2mm</i>	254 (36%)	51 (39%)	0,490
<i>T negative giganti con sottolivellamento ST ≥ 2mm</i>	127 (18%)	28 (21%)	0,410
<i>T positive ipervagotoniche e/o Sopralivellamento ST</i>	98 (14%)	36 (28%)	<b>0,000</b>
<i>Pseudonecrosi (Onde Q)</i>	248 (35%)	46 (35%)	0,967
<i>EASn</i>	109 (15%)	29 (22%)	<b>0,054</b>
<i>BBSn</i>	33 (5%)	16 (12%)	<b>0,001</b>
<i>BBDx</i>	51 (7%)	8 (6%)	0,658

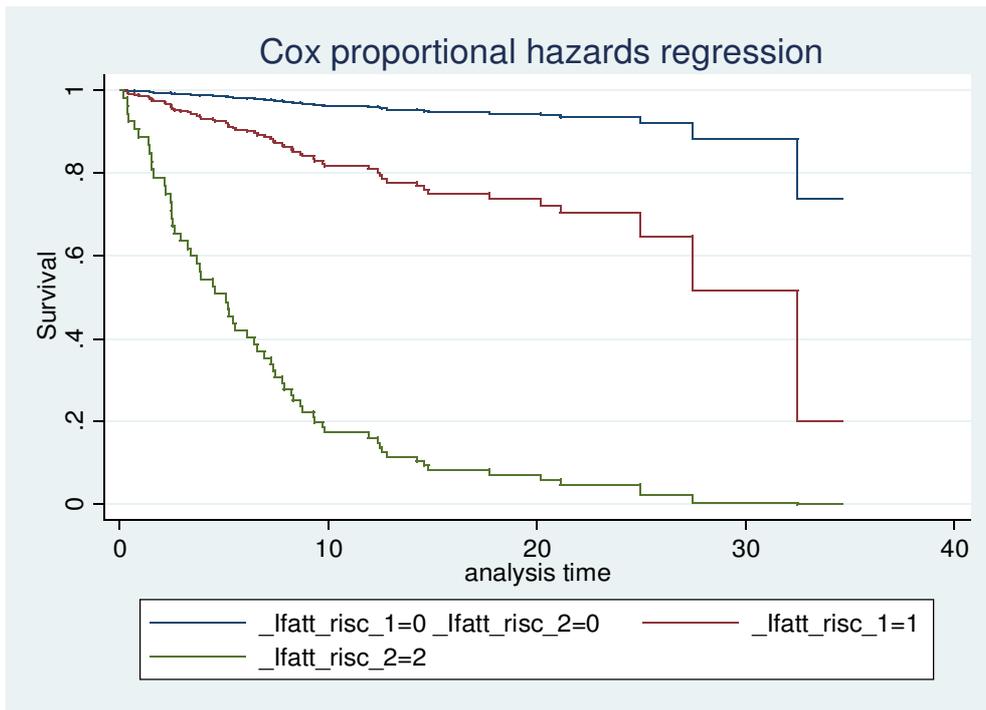
**TABELLA 8.**  
**ANALISI UNIVARIATA**

Variabile	SUDDEN DEATH (Evento 1)			MORTE CMPI-RELATA (Evento 2)		
	Categoria	H.R. (95% C.I.)	P VALUE	H.R. (95% C.I.)	P VALUE	
<i>Età</i>	Continua	1,001 (0,985-1,017)	0,882	1,024 (1,013-1,037)	0,000	
<i>Maschi</i>	Dicotomica	1,041 (0,615-1,745)	0,879	1,395 (0,982-1,982)	0,063	
<i>Fam. CMPI</i>	Dicotomica	2,268 (1,343-3,830)	0,056	1,313 (0,931-1,852)	0,121	
<i>Fam. SD</i>	Dicotomica	1,640 (0,988-2,724)	0,002	1,919 (1,328-2,773)	0,001	
<i>Sincope</i>	Dicotomica	3,540 (1,933-6,480)	0,000	2,021 (1,205-3,309)	0,008	
<i>TVNS</i>	Dicotomica	1,115 (0,655-1,899)	0,688	0,981 (0,678-1,419)	0,920	
<i>Spessore max (cm)</i>	Continua	1,074 (0,670-1,649)	0,744	1,113 (0,833-1,489)	0,468	
<i>Spessore SIV ≥ 30 mm</i>	Dicotomica	1,216 (0,552-2,679)	0,627	1,071 (0,603-1,903)	0,815	
<i>SIV/PP</i>	Continua	1,565 (0,747-3,284)	0,235	1,096 (0,669-1,795)	0,715	
<i>VSnTD</i>	Continua	1,634 (1,025-2,604)	0,039	2,072 (1,499-2,867)	0,000	
<i>FE &lt; 50</i>	Dicotomica	4,093 (2,080-8,053)	0,000	4,485 (2,627-6,667)	0,000	
<i>Ostruzione</i>	Dicotomica	1,114 (0,633-1,963)	0,707	1,252 (0,846-1,851)	0,260	
<i>QRS</i>	Continua	1,010 (1,003-1,018)	0,003	1,012 (1,007-1,017)	0,000	
<i>QR &gt; 120ms</i>	Dicotomica	2,229 (1,237-4,016)	0,008	2,01 (1,33-4,91)	0,002	
<i>QTc patologico</i>	Dicotomica	1,319 (0,783-2,223)	0,298	1,722 (1,215-2,441)	0,002	
<i>Bassi voltaggi</i>	Dicotomica	2,174 (0,869-5,438)	0,097	1,259 (0,554-2,859)	0,583	
<i>Impegno Atrio Dx</i>	Dicotomica	1,368 (0,785-2,387)	0,269	2,237 (1,352-3,702)	0,002	
<i>Impegno Atrio Sn</i>	Dicotomica	1,359 (0,582-3,171)	0,478	1,515 (1,040-2,208)	0,030	
<i>N° T negative</i>	Continua	0,998 (0,908-1,098)	0,976	1,007 (0,943-1,075)	0,833	
<i>T negative giganti</i>	Continua	0,546 (0,267-1,113)	0,096	0,769 (0,498-1,189)	0,238	
<i>Sottolivellamento ST</i>	Dicotomica	1,213 (0,717-2,052)	0,471	1,272 (0,886-1,826)	0,191	
<i>Sottolivellamento ST max</i>	Continua	0,947 (0,721-1,243)	0,695	1,101 (0,929-1,306)	0,265	
<i>T positive ipervagotomiche</i>	Dicotomica	1,081 (0,573-2,041)	0,809	1,256 (0,829-1,903)	0,281	
<i>N° T positive ipervagotomiche</i>	Continua	1,055 (0,829-1,343)	0,661	1,152 (0,996-1,332)	0,057	
<i>Pseudonecrosi</i>	Dicotomica	1,329 (0,799-2,212)	0,273	0,954 (0,665-1,368)	0,799	
<i>Discordanza vettori Q/T</i>	Dicotomica	1,154 (0,669-1,989)	0,606	0,878 (0,593-1,301)	0,517	
<i>R/S VI &gt; 1</i>	Dicotomica	0,518 (0,126-2,123)	0,361	0,389 (0,391-1,800)	0,653	
<i>Cornell</i>	Dicotomica	1,014 (0,995-1,034)	0,134	1,017 (1,003-1,030)	0,013	

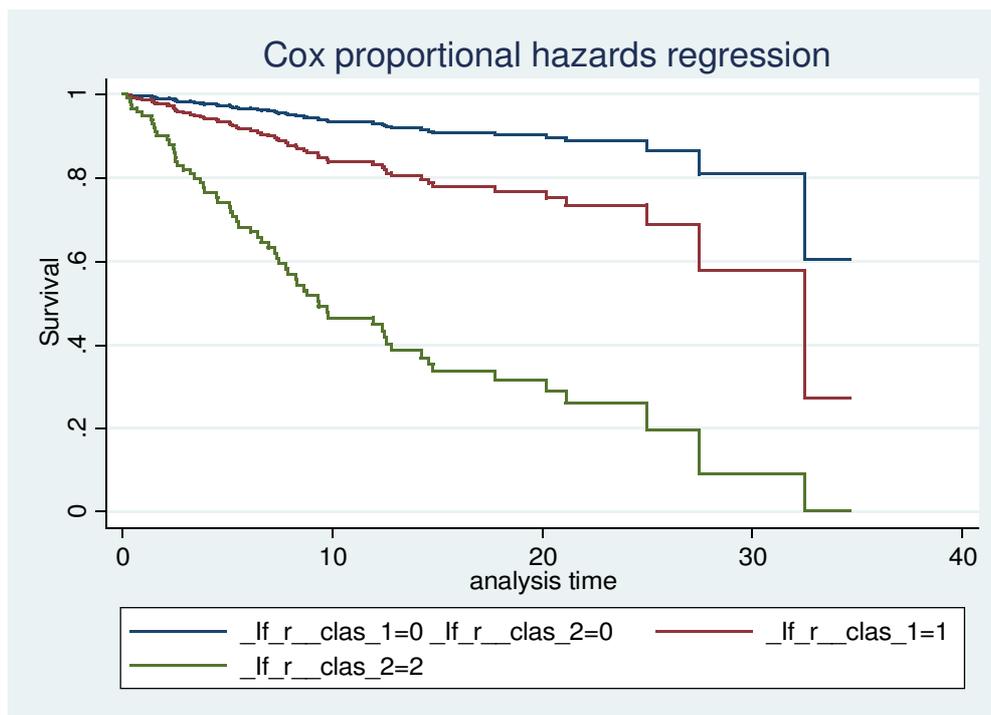
**TABELLA 9.**  
**ANALISI MULTIVARIATA.**

<b>MORTE IMPROVVISA (evento 1)</b>		
	<i>H.R. (C.I. 95%)</i>	<i>P value</i>
<i>Fam. SD</i>	1.665 (0.954-2.906)	0.073
<i>Sincope</i>	2.582 (1.354-4.924)	<b>0.004</b>
<i>Bassi potenziali</i>	2.090 (0.821-5.319)	0.122
<i>T negative giganti</i>	0.550 (0.266-1.138)	0.107
<i>QRS<math>\geq</math> 120ms</i>	2.105 (1.142-3,879)	<b>0.017</b>
<i>Sopralivellamento del tratto ST e/o T positive ipervagotoniche</i>	1.756 (1.006-3.066)	<b>0.048</b>
<b>MORTE CMPI-RELATA (evento 2)</b>		
	<i>H.R. (C.I. 95%)</i>	<i>P value</i>
<i>Età</i>	1.025 (1.012-1,038)	<b>0.0001</b>
<i>Sesso Maschile</i>	1.379 (0.954-1.994)	0.087
<i>Fam. SD</i>	1.703 (1.157-2.507)	<b>0.007</b>
<i>QRS</i>	1.011 (1.005-1.018)	<b>0.0001</b>
<i>QTc patologico</i>	1.463 (1.018-2.104)	<b>0.040</b>
<i>Sovraccarico Atrio Destro</i>	2.708 (1.618-4.533)	<b>0.0001</b>
<i>Sopralivellamento del tratto ST e/o T positive giganti</i>	1.820 (1.213-2.732)	<b>0.004</b>

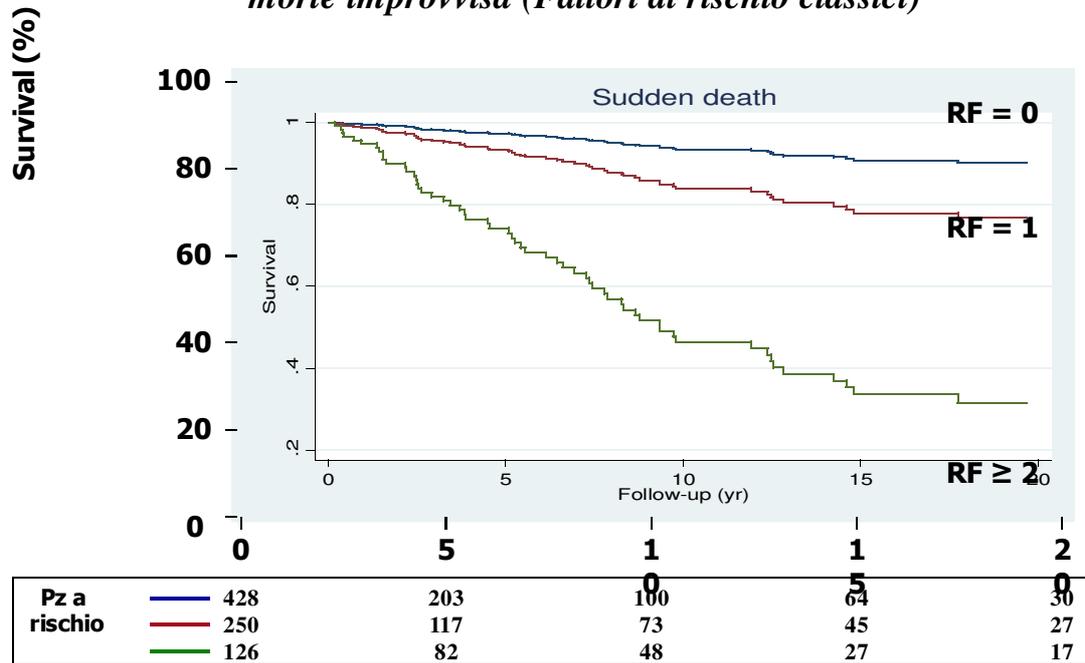
***Funzione di sopravvivenza libera da morte improvvisa***  
***Modello di regressione di Cox con i fattori di rischio “classici”***



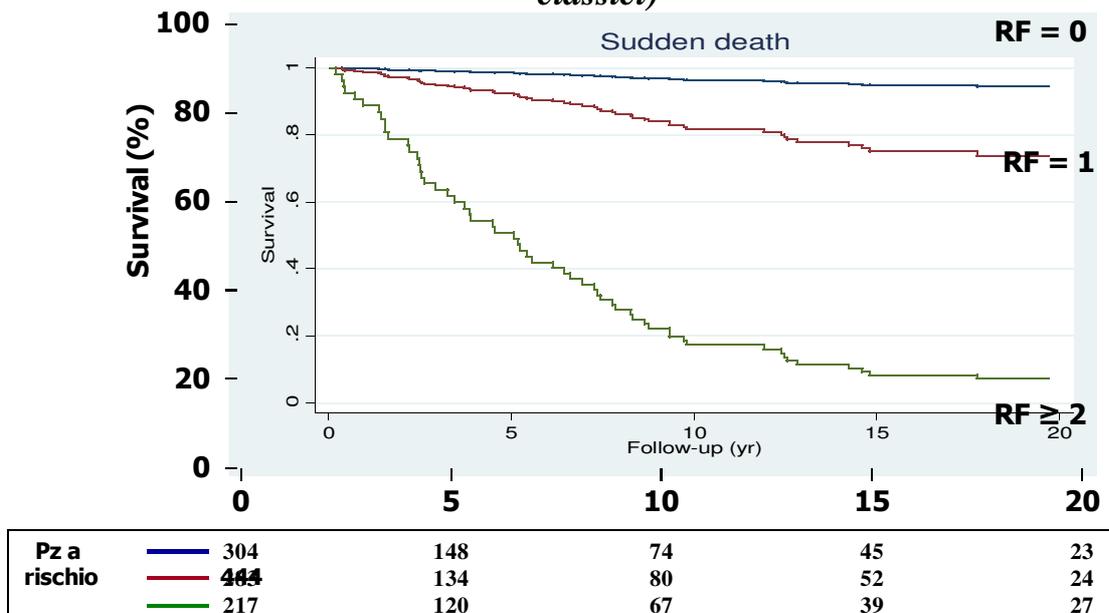
***Modello di sopravvivenza libera da morte improvvisa***  
***Modello di regressione di Cox con i fattori di rischio “nuovi” + fattori di rischio***  
***“classici”***



*Curve di Kaplan-Meier relative alla sopravvivenza libera da morte improvvisa (Fattori di rischio classici)*



*Curve di Kaplan-Meier relative alla sopravvivenza libera da morte improvvisa (Fattori di rischio nuovi + fattori di rischio classici)*



## Confronto tra i due modelli di sopravvivenza libera da malattia

### Fattori di rischio "Classici"

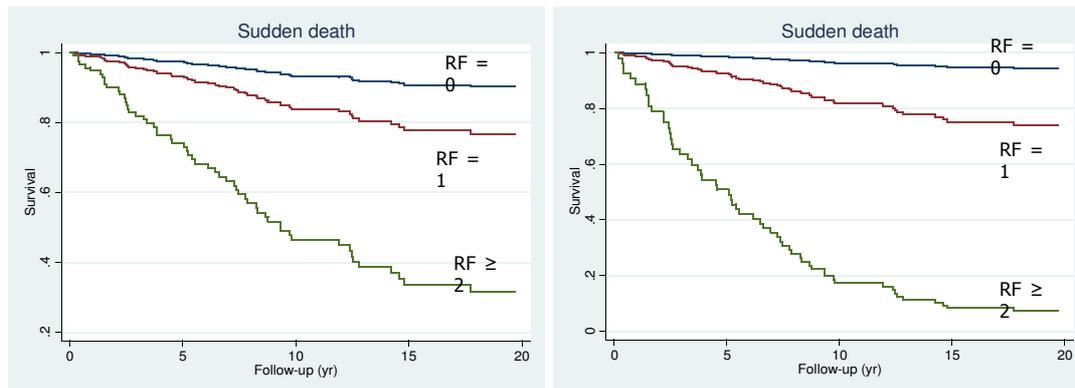
(Familiarità per morte improvvisa, precedente arresto cardiaco, spessore parietale  $\geq 30$  mm, sincopi non spiegate, TVNS)

### Fattori di rischio "Classici" + fattori di rischio ECG

(QRS  $\geq 120$ ms, sopralivellamento del tratto ST e/o T positive giganti)

$$K^2 \ 12 \rightarrow 22$$

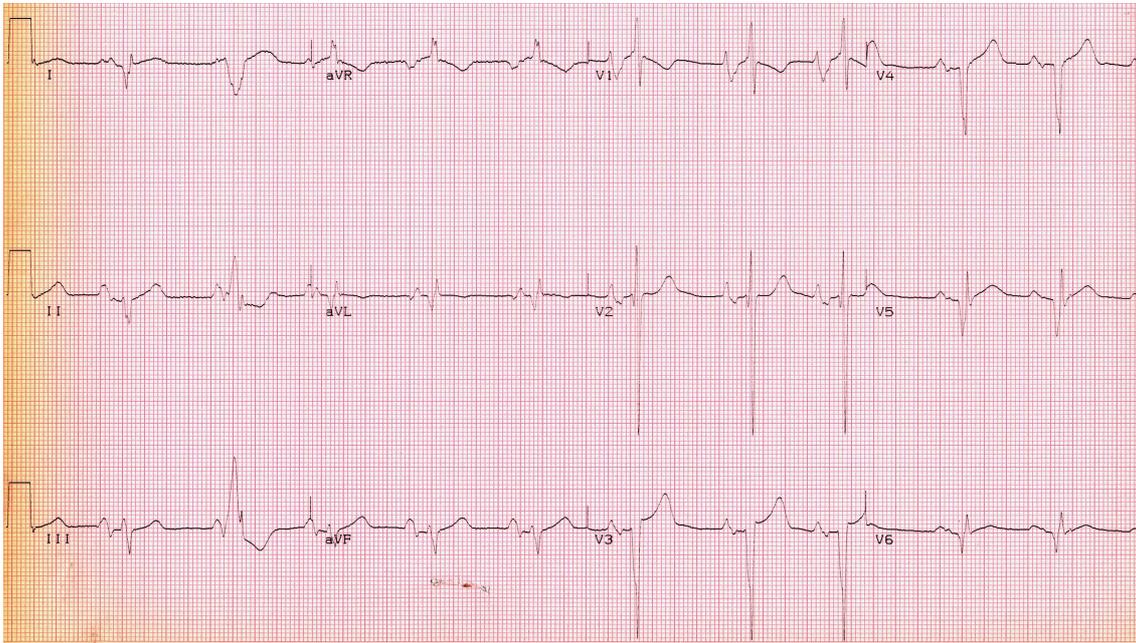
$p = 0.002$



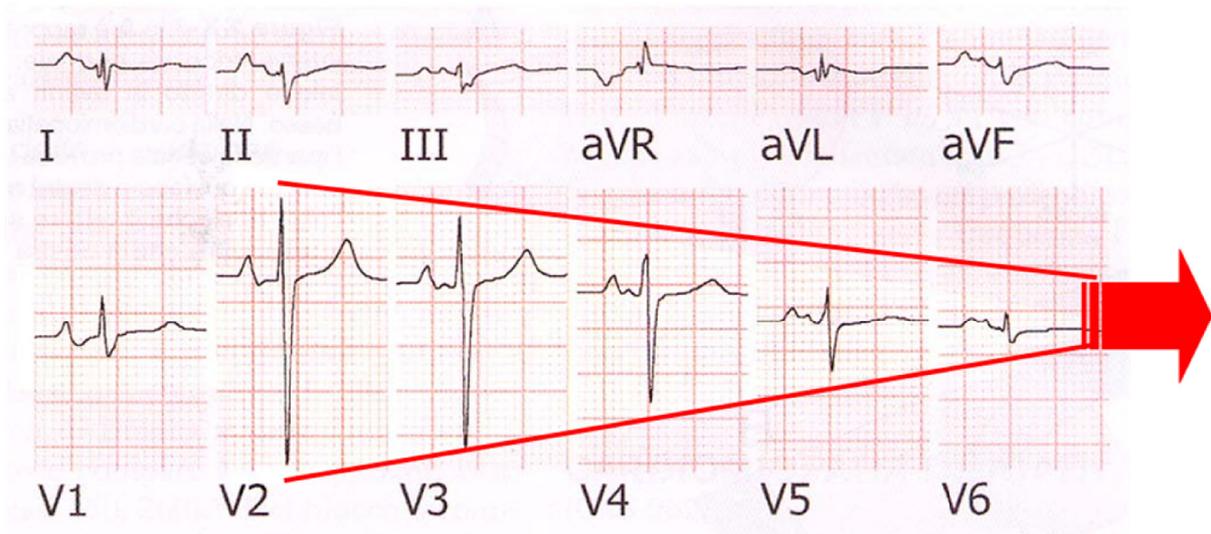


## ICONOGRAFIA

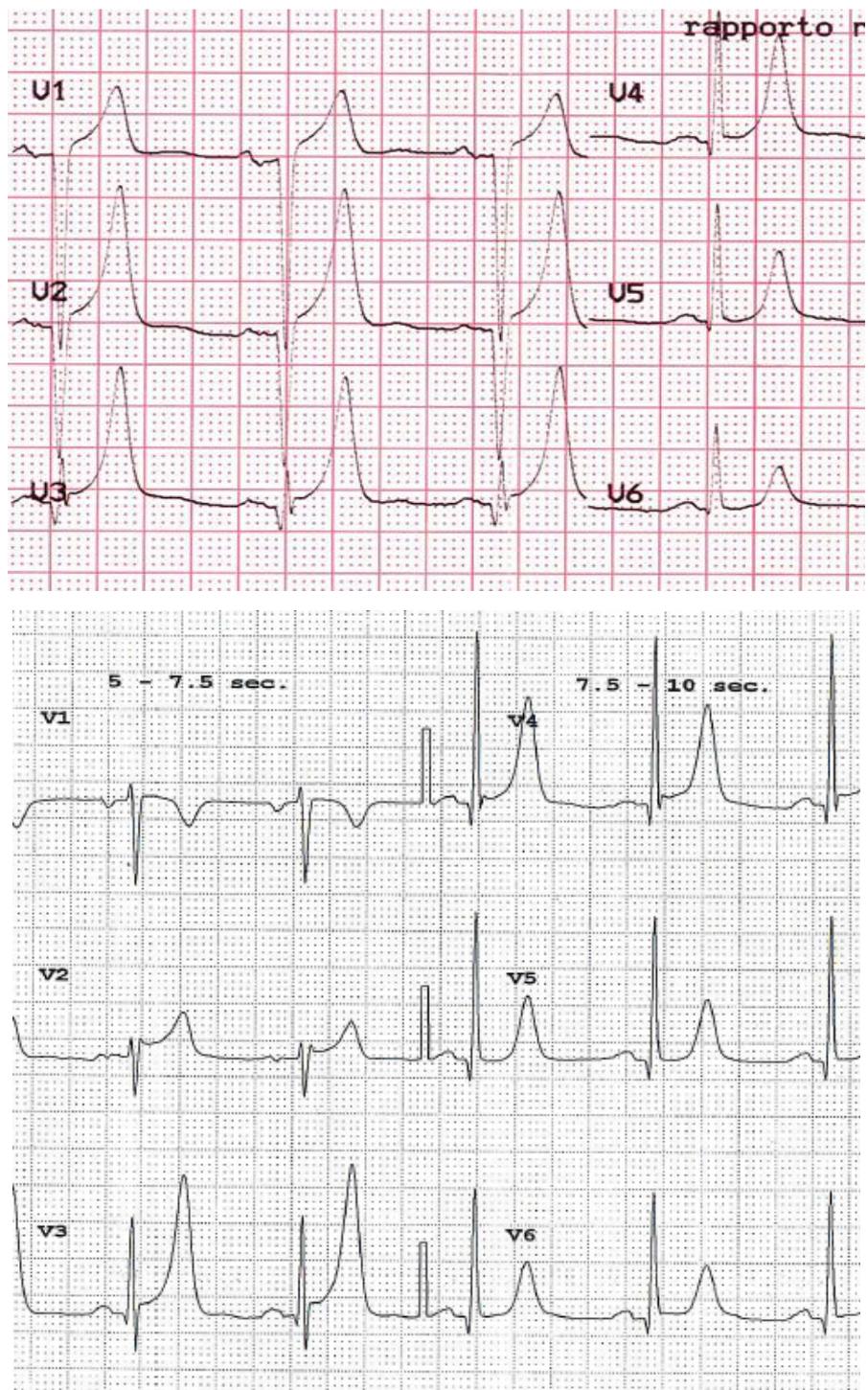
### *Traccati ECG con alterazioni caratteristiche della malattia*



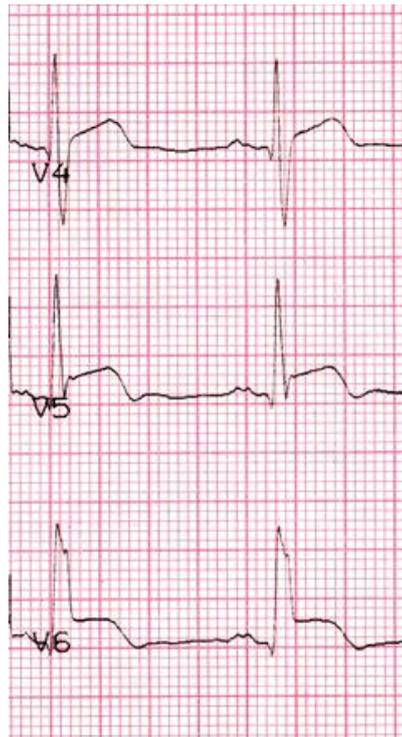
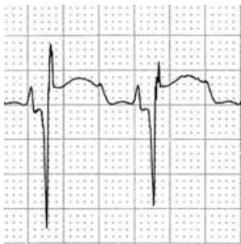
**FIG. 1** Esempio di tracciato elettrocardiografico caratterizzato da uno sbilanciamento anteriore dei vettori iniziali della ripolarizzazione ventricolare, indicato dalla presenza di un'onda R molto ampia nelle derivazioni V1-V2.



**FIG. 2** Esempio di tracciato elettrocardiografico che presenta il “segno della freccia”, ovvero congiungendo gli apici dell’onda R nelle derivazioni precordiali e quelli dell’onda S si ottiene una figura simile ad una freccia. E’ causato da un aumento dell’ampiezza dell’onda R in V1-V3 e una scarsa progressione dell’onda S da V1 a V6. E’ un segno di sbilanciamento anteriore dei vettori iniziali della ripolarizzazione ventricolare.



*FIG. 3* Esempi di tracciati elettrocardiografici con T positive giganti ipervagotoniche ( $\geq 10\text{mm}$  e con morfologia simmetrica “a tenda”).

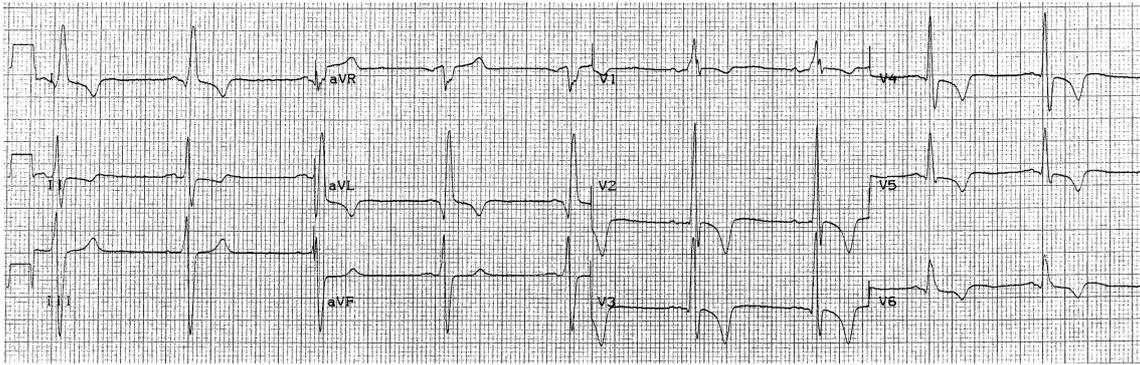


**FIG. 4**

**A.** Tracciato elettrocardiografico caratterizzato da segni di sovraccarico dell'atrio destro in presenza di criteri per ipertrofia ventricolare sinistra. E' presente anche un sopralivellamento del tratto ST in V1-V2-V3.

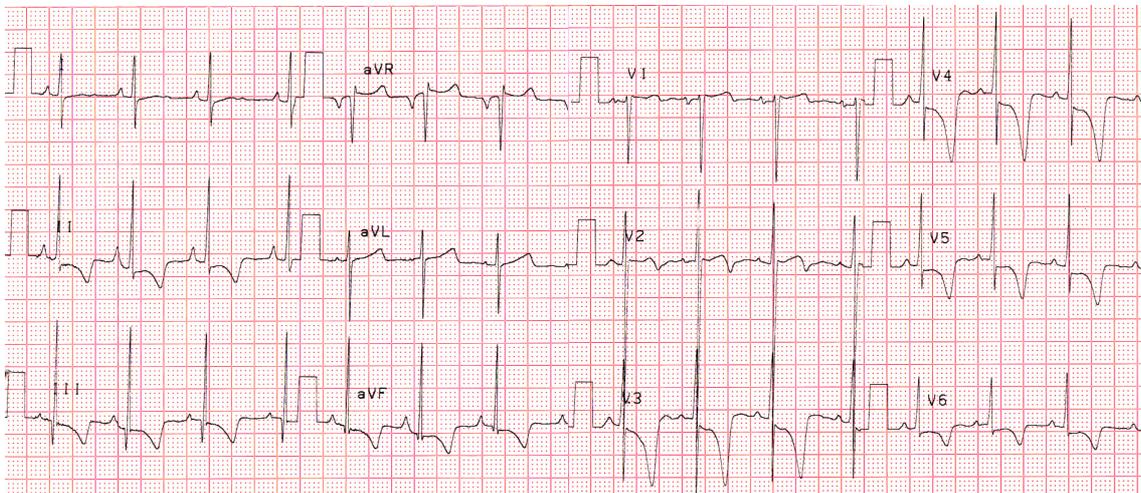
**B.** Particolare di A, che mostra il sopralivellamento del tratto ST in V1-V2-V3.

**C.** Particolare di un tracciato elettrocardiografico con sopralivellamento del tratto ST in V4-V5-V6.



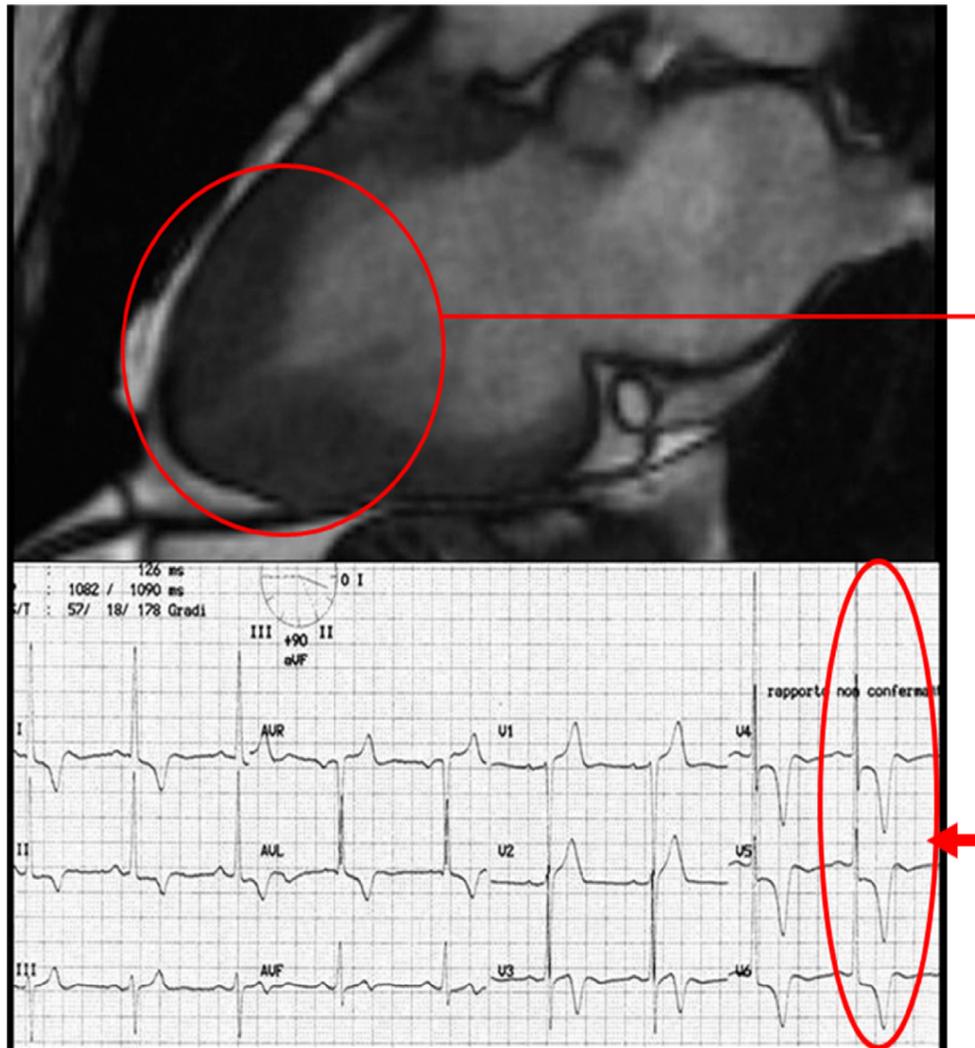
**FIG. 5** Tracciato elettrocardiografico con onde T negative in DI e aVL e onde Q di pseudo necrosi in DII e DIII.

---

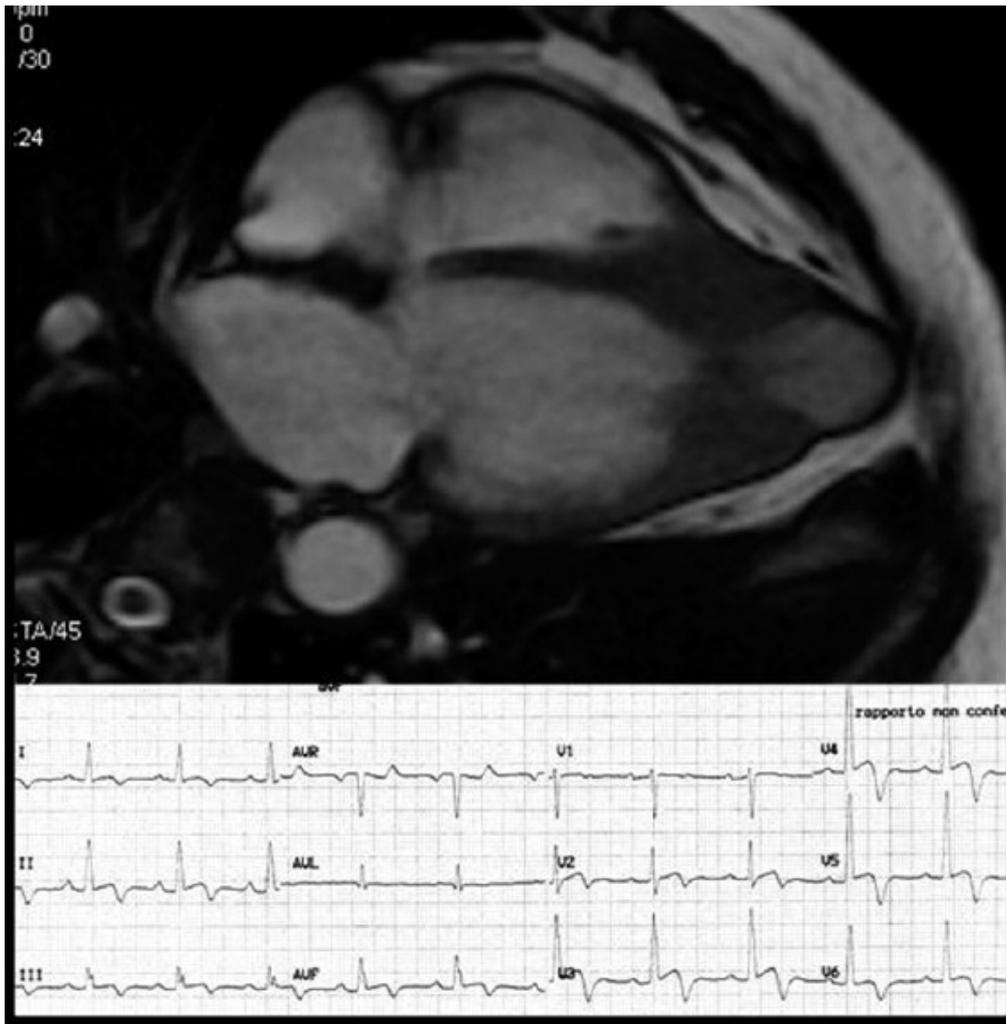


**FIG. 6** Tracciato elettrocardiografico che presenta onde T negative giganti ( $\geq 5\text{mm}$ ) da V3 A V5 e onde T negative nelle derivazioni inferiori DII, DIII e aVF.

---

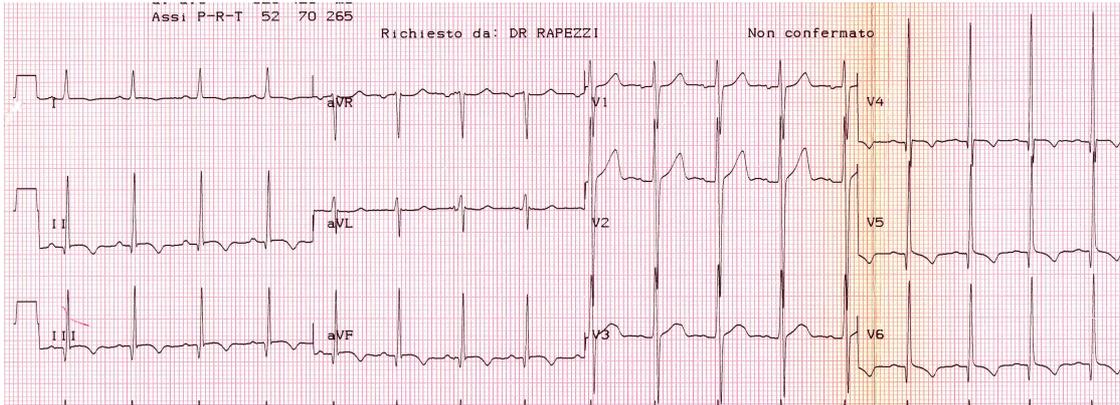


*FIG. 7* Tracciato elettrocardiografico con onde T negative giganti ( $\geq 5\text{mm}$ ) da V3 a V6 e in DI e aVL, associate alla presenza di ipertrofia apicale del ventricolo sinistro, mostrata dall'immagine di RM cardiaca sovrastante.

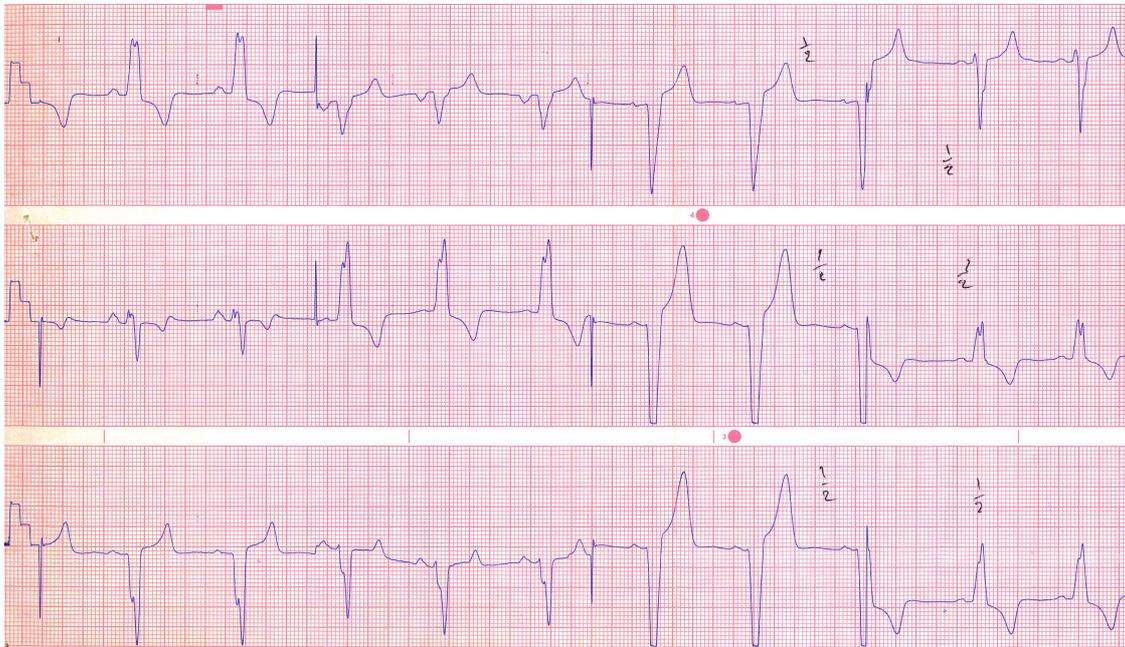


*FIG. 8* Tracciato elettrocardiografico con segni di ipertrofia ventricolare sinistra, sopralivellamento del tratto ST in V2-V3-V4 e onde T negative da V2 a V6 e in DI, DII, DIII e aVF. Le alterazioni sono correlate alla presenza di aneurisma ventricolare apicale, come mostrato dall'immagine di RM cardiaca sovrastante.

---

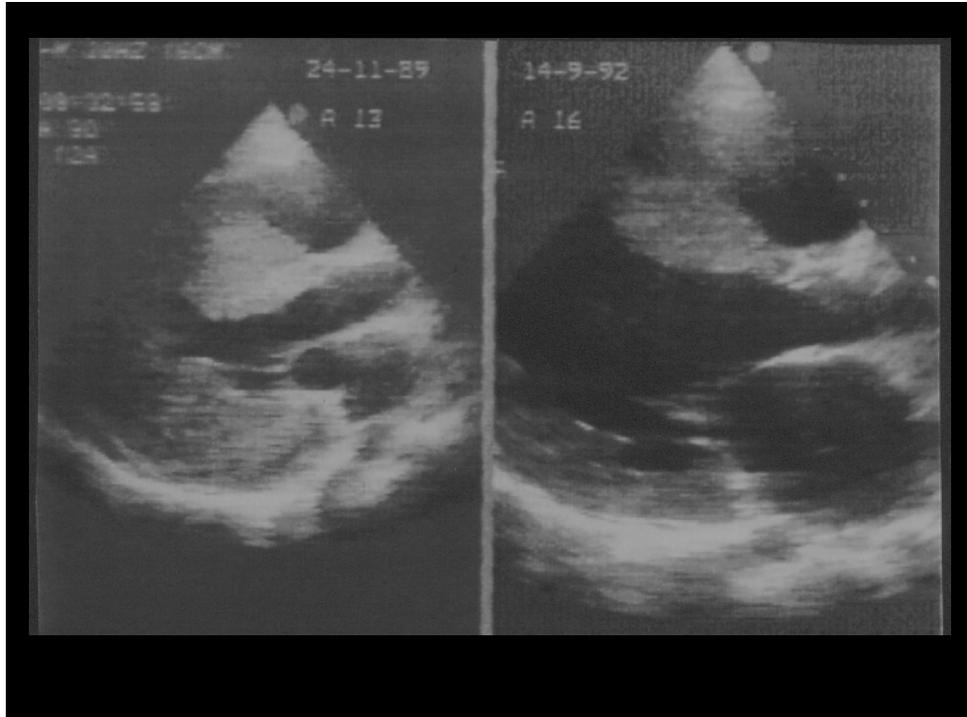


**FIG. 9** Tracciato elettrocardiografico caratterizzato dalla presenza di segni di ipertrofia ventricolare sinistra e onde Q di pseudonecrosi in sede inferiore (DII, DIII, a VF) e laterale (V4-V5-V6).



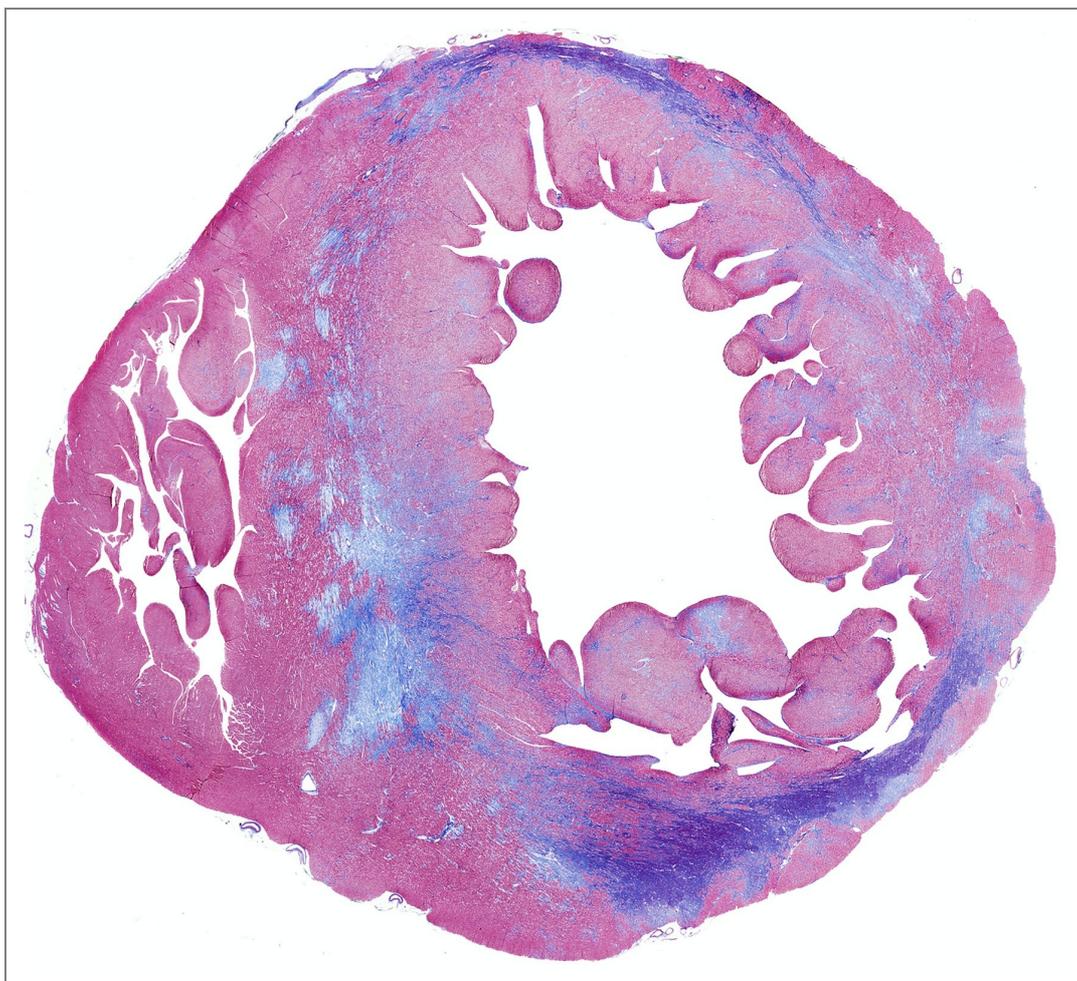
**FIG. 10** Tracciato elettrocardiografico caratterizzato dalla presenza dei criteri del Blocco di Branca Sinistra con allungamento del QRS ( $\geq 120\text{ms}$ ) e onde T positive giganti in V2-V3.

*Immagini ecografiche ed anatomopatologiche caratteristiche delle forme dilatativo-  
ipocinetiche della cardiomiopatia ipertrofica*



*FIG. 11* Ecocardiogramma 2D che mostra una dilatazione del ventricolo sinistro e un assottigliamento della parete ventricolare, caratteristiche morfologiche tipiche dell'evoluzione dilatativo-ipocinetica della cardiomiopatia ipertrofica.

---



*FIG. 12* Preparato anatomopatologico di un cuore di un paziente con evoluzione dilatativo-ipocinetica della malattia. Da notare la dilatazione del ventricolo sinistro e l'assottigliamento delle pareti cardiache. Tale condizione si associa clinicamente alla presenza di una disfunzione contrattile con conseguente riduzione della frazione di eiezione.

---

## **BIBLIOGRAFIA:**

1. Maron BJ, McKenna WJ, Danielson GK, Kappenberger LJ, Kuhn HJ, Seidman CE, Shah PM, Spencer WH, Spirito P, Ten Cate FJ, Wigle ED: ACC/ESC clinical expert consensus document on hypertrophic cardiomyopathy: A report of the American College of Cardiology Task Force on Clinical Expert Consensus Documents and European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Committee to Develop an Expert Consensus Document on Hypertrophic Cardiomyopathy). *J Am Coll Cardiol* 2003; 42:1687-1713.
2. Liviu CP, Barron ME, Maron BJ: Hypertrophic Cardiomyopathy. *Anesthesiology* 2006; 104:183-192.
3. Elliott P, McKenna WJ: Hypertrophic Cardiomyopathy. *Lancet* 2004; 363:1881-1891.
4. Nistri S, Olivotto I, Girolami F, Torricelli F, Cecchi F, Magdi HY: Looking for Hypertrophic Cardiomyopathy in the Community: Why Is It Important? *J. of Cardiovasc. Trans. Res.* 2009; 2:392-397.
5. Ramaraj R: Hypertrophic Cardiomyopathy Etiology, Diagnosis and Treatment. *Cardiology* 2008; 16:172-180.
6. Landstrom AP, Ackerman MJ: Mutation Type is not clinically useful in predicting prognosis in Hypertrophic Cardiomyopathy. *Circulation* 2010; 122:2441-2450.
7. Ali MJ: Hypertrophic Cardiomyopathy: from genetics to treatment. *Eur J Clin Invest* 2010; 40:360-369.
8. Ho CY: Genetics and Clinical Destiny: Improving Care in Hypertrophic Cardiomyopathy. *Circulation* 2010; 122:2430-2440.
9. Monteiro S, Costa S, Monteiro P, Gonçalves L, Providência: Miocardiopatia Hipertrofica – Estado de Arte em 2007. *Rev Port Cardiol* 2008; 27:625-637.

10. Towbin JA: Hypertrophic cardiomyopathy. The Author. Journal compilation 2009; 32:S23-S31.
11. Watkins H, Ashrafian H, McKenna WJ: The genetics of hypertrophic cardiomyopathy: Teare redux. *Heart* 2008; 94:1264-1268.
12. Olivetto I, Girolami F, Nistri S, Rossi A, Rega L, Garbini F, Grifoni C, Cecchi F, Yacoub MH: The Many Faces of Hypertrophic Cardiomyopathy: From Developmental Biology to Clinical Practice. *J. of Cardiovasc. Trans. Res.* 2009; 2:349-367.
13. Maron BJ: Hypertrophic Cardiomyopathy. *Lancet* 1997; 350:127-133.
14. Cecchi F, Sgalambro A, Baldi M, Sotgia B, Antonucci D, Camici PG, Sciagrà R, Olivetto I: Microvascular Dysfunction, Myocardial Ischemia and Progression to Heart Failure in patients with Hypertrophic Cardiomyopathy. *J. Of Cardiovasc. Trans. Res.* 2009; 2:452-461.
15. Maron MS, Olivetto I, Betocchi S, Casey SA, Lesser JR, Losi MA, Cecchi F, Maron BJ: Effect of Left Ventricular Outflow Tract Obstruction on Clinical Outcome in Hypertrophic Cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2003; 348:295-303.
16. Kizilbash AM, Heinle SK, Grayburn PA: Spontaneous variability of left ventricular outflow tract gradient in hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Circulation* 1998; 97:461-466.
17. 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; 105:2992-2997.
18. DeMaria AN, Wisenbaugh TW, Smith MD, Harrison MR, Berk MR: Doppler echocardiographic evaluation of diastolic dysfunction. *Circulation* 1991; 84[suppl I]:I-288-I-295.
19. Spirito P, Maron BJ, Chiarella F, Bellotti P, Tramarin R, Pozzoli M, Vecchio C: Diastolic abnormalities in patients with hypertrophic cardiomyopathy: relation to magnitude of left

- ventricular hypertrophy. *Circulation* 1985; 72:310-316.
20. Gwathmey JK, Warren SE, Briggs GM, Copelas L, Feldman MD, Phillips PJ, Callahan M Jr, Schoen FJ, Grossman W, Morgan JP: Diastolic dysfunction in hypertrophic cardiomyopathy. *J. Clin. Invest.* 1991; 87:1023-1031.
  21. Ho CY: Hypertrophic cardiomyopathy: preclinical and early phenotype. *J. of Cardiovasc. Trans. Res.* 2009; 2:462-470.
  22. Sherif FN, Bachinsky LL, Meyer D, Hill R, Zoghbi WA, Tam JW, Quiñones MA, Roberts R, Marian AJ: Tissue Doppler imaging consistently detects myocardial abnormalities in patients with hypertrophic cardiomyopathy and provides a novel means for an early diagnosis before and independently of hypertrophy. *Circulation* 2001; 104:128-130.
  23. Mc Kenna WJ, Harris L, Deanfield J: Syncope in hypertrophic cardiomyopathy. *Br Heart J* 1982; 47:177-179.
  24. Williams L, Freneaux M: Syncope in hypertrophic cardiomyopathy: mechanisms and consequences for treatment. *Europace* 2007; 9:817-822.
  25. Gilligan DM, Nihoyannopoulos P, Chan WL, Oakley CM: Investigation of a hemodynamic basis for syncope in hypertrophic cardiomyopathy. Use of a head-up tilt test. *Circulation* 1992; 85:2140-2148.
  26. 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; 282:650-655.
  27. Maron BJ, Olivetto I, Spirito P, Casey SA, Bellone P, Gohman TE, Graham KJ, Burton A, Cecchi F: Epidemiology of hypertrophic cardiomyopathy-related death: revisited in a large non-referral based patient population. *Circulation* 2000; 102:858-864.
  28. Biagini E, Coccolo F, Ferlito M, Perugini E, Rocchi G, Bacchi-Reggiani L, Lofiego C, Boriani G, Prandstraller D, Picchio FM, Branzi A, Rapezzi C: Dilated-Hypokinetic

evolution of hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46:1543-1550.

29. Harris KM, Spirito P, Maron MS, Zenovich AG, Formisano F, Lesser JR, Mackey-Bojack S, Manning WJ, Udelson JE, Maron BJ: Prevalence, clinical profile and significance of left ventricular remodelling in the end-stage phase of hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2006; 114:216-225.
30. Maron BJ: Sudden death in hypertrophic cardiomyopathy. *J. of Cardiovasc. Trans. Res.* 2009; 2:368-380.
31. Maron BJ: Risk stratification and Role of implantable defibrillators for prevention of sudden death in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circ J* 2010; 74:2271-2282.
32. Spirito P, Autore C, Rapezzi C, Bernabò P, Badagliacca R, Maron MS, Bongioanni S, Coccolo F, Estes MNA, 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.
33. Gimeno JR, Tomé-Esteban M, Lofiego C, Hurtado J, Pantazis A, Mist B, Lambiase P, McKenna WJ, Elliott PM: Exercise-induced ventricular arrhythmias and risk of sudden death in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *European Heart Journal* 2009; 30:2599-2605.
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; 342:1778-1785.
35. Spirito P, Maron BJ: Relation between extent of left ventricular hypertrophy and occurrence of sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy. *JACC* 1990; 15:1521-1526.
36. Olivetto I, Cecchi F, Casey SA, Dolara A, Traverse JH, Maron BJ: Impact of atrial fibrillation on the clinical course of hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2001; 104:2517-2524.

37. Fuster V, Van der Zee S, Miller MA: Evolving anatomic, functional and molecular imaging in early detection and prognosis of hypertrophic cardiomyopathy. *J. of Cardiovasc. Trans. Res.* 2009; 2:398-406.
38. Maron MS: The current and emerging role of cardiovascular magnetic resonance imaging in hypertrophic cardiomyopathy. *J. of Cardiovasc. Trans. Res.* 2009; 2:415-425.
39. Marian AJ: Contemporary treatment of hypertrophic cardiomyopathy. *Texas Heart Institute Journal* 2009; 36:194-204.
40. Marian AJ: Experimental therapies in hypertrophic cardiomyopathy. *J. of Cardiovasc. Trans. Res.* 2009; 2:483-492.
41. Fananapazir L, Chang AC, Epstein SE, McAreavey D: Prognostic determinants in hypertrophic cardiomyopathy. Prospective evaluation of a therapeutic strategy based on clinical, Holter, hemodynamic and electrophysiological findings. *Circulation* 1992; 86:730-740.
42. 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; 36:2212-2218.
43. Christiaans I, van Engelen K, van Langen IM, Birnie E, Bonsel GJ, Elliott PM, Wilde AAM: Risk stratification for sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy: systematic review of clinical risk markers. *Europace* 2010; 12:313-321.
44. O'Mahony C, Elliott P: The quest for perfection: the contribution of the electrocardiogram to the prevention of sudden death in hypertrophic cardiomyopathy. *Europace* 2009; 11:548-549.
45. Maron BJ, Shen WKS, Link MS, Epstein AE, Almquist AK, Daubert JP, Bardy GH, Favale S, Rea RF, Boriani G, Estes III MNA, Spirito P: Efficacy of implantable cardioverter-defibrillators for the prevention of sudden death in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2000; 342:365-373.

46. Savage DD, Seides SF, Clark CE, Henry WL, Maron BJ, Robinson FC, Epstein SE: Electrocardiographic findings in patients with obstructive and non obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1978; 402-408.
47. Dritsas A, Sbarouni E, Gilligan D, Nihoyannopoulos P, Oakley CM: QT-interval abnormalities in hypertrophic cardiomyopathy. *Clin Cardiol.* 1992; 15:739-742.
48. Buja G, Miorelli M, Turrini P, Melacini P, Nava A: Comparison of QT dispersion in hypertrophic cardiomyopathy between patients with and without ventricular arrhythmias and sudden death. *Am. J Cardiol.* 1993; 72:973-976.
49. Miorelli M, Buja G, Melacini P, Fasoli G, Nava A: QT-Interval variability in hypertrophic cardiomyopathy patients with cardiac arrest. *Int J Cardiol.* 1994; 45:121-127.
50. Yi Gang, Elliott P, McKenna WJ, Prasad K, Sharma S, Hua Guo X, Camm AJ, Malik M: QT dispersion and risk factors for sudden cardiac death in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Am. J Cardiol.* 1998; 82:1514-1519.
51. Yi G, Poloniecki J, Dickie S, Elliott P, Malik M, McKenna WJ: Is QT dispersion associated with sudden cardiac death in patients with hypertrophic cardiomyopathy? *A.N.E.* 2001; &: 209-215.
52. Maron BJ, Leyhe III MJ, Casey SA, Gohman TE, Lawler CM, Crow RS, Maron MS, Hodges M: Assessment of QT dispersion as a prognostic marker for sudden death in a regional nonreferred hypertrophic cardiomyopathy cohort. *Am. J Cardiol.* 2001; 87:114-115.
53. Sakata K, Shimizu M, Ino H, Yamaguchi M, Terai H, Hayashi K, Kiyama M, Hayashi T, Inoue M, Mabuchi H: QT dispersion and left ventricular morphology in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Heart* 2003; 89:882-886.
54. Kawasaky T, Azuma A, Kuribayashi T, Shiraishi H, Sawada T, Sugihara H, Nakagawa M: Determinant of QT dispersion in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *PACE* 2003; 26:819-326.

55. Bayrak F, Kahveci G, Mutlu B, Degertekin M, Demirtaş E: Usefulness of surface electrocardiogram in predicting the clinical course of patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Anadolu Kardiyol. Derg.* 2007; 7:178-181.
56. Sherrid MV, Cotiga D, Hart D, Ehlert F, Haas TS, Shen WK, Link MS, Estes III NAM, Epstein AE, Semsarian C, Daubert JP, Winters SL, Giudici MC, Maron BJ: Relation of 12-lead electrocardiogram patterns to implanted defibrillator-terminated ventricular tachyarrhythmias in hypertrophic cardiomyopathy. *Am. J Cardiol.* 2009; 104:1722-1726.
57. Barletta G, Franchi F, Lazzeri C, Del Bene R, Michelucci A: Hypertrophic cardiomyopathy: electrical abnormalities detected by the extended-length ECG and their relation to syncope. *Int. J Cardiol.* 2004; 97:43-48.
58. Yi Gang, Prasad K, Elliott PM, Sharma S, Guo X, McKenna WJ, Malik M: T waves complexity in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *PACE* 1998; 21:2382-2386.
59. Montgomery JV, Harris KM, Casey SA, Zenovich AG, Maron BJ: Relation of electrocardiographic patterns to phenotypic expression and clinical outcome in hypertrophic cardiomyopathy. *Am. J Cardiol.* 2005; 96:270-275.
60. Ostman-Smith I, Wisten A, Nylander E, Bratt EL, de-Wahl Granelli A, Oulhaj A, Ljungstrom E: Electrocardiographic amplitudes: a new risk factor for sudden death in hypertrophic cardiomyopathy. *European Heart Journal* 2010; 31:439-449.
61. Michaelides AP, Stamatopoulos I, Antoniadis C, Anastasakis A, Kotsiopoulou C, Theopistou A, Misailidou M, Furlas C, Elliott PM, Stefanadis C: ST segment “hump” during exercise testing and the risk of sudden cardiac death in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2009; 14:158-164.
62. Haghjoo M, Mohammadzadeh S, Taherpour M, Faghfurian B, Fazelifar AF, Alizadeh A, Rad MA, Sadr-Ameli MA: ST-segment depression as a risk factor in hypertrophic cardiomyopathy. *Europace* 2009; 11:643-649.
63. Bongiovanni S, Bianchi F, Migliardi A, Gnavi R, Giay Pron P, Casetta M, Conte MR:

- Relation of QRS duration to mortality in a community-based cohort with hypertrophic cardiomyopathy. *Am. J Cardiol.* 2007; 100:503-506.
64. McLeod CJ, Ackerman MJ, Nishimura RA, Tajik AJ, Gersh BJ, Ommen SR: Outcome of patients with hypertrophic cardiomyopathy and a normal electrocardiogram. *Am. J Cardiol.* 2009; 54:229-233.
65. Sato T, Nakamura K, Yamanari H, Yoshinouchi T, Ohe T: Relationship between electrocardiographic features and distribution of Hypertrophy in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Jpn Circ J* 1998; 62:483-488.
66. Maron , Wolfson JK, Ciró E, Spirito P: Relation of electrocardiographic abnormalities and patterns of left ventricular hypertrophy identified by 2-dimensional echocardiography in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1983; 51:189-194.
67. Mori H, Ogawa S, Noma S, Fuji I, Hayashi J, Yamazaki H, Nakazawa H, Handa S, Nakamura Y. Pattern of myocardial hypertrophy as a possible determinant of abnormal Q waves in hypertrophic cardiomyopathy. *Jpn Circ J.* 1983 May;47(5):513-21.
68. Nishiyama S, Shiratori K, Nishimura S, Araki R, Nakanishi S, Yamaguchi H, Kuwayama M: Correlation between left ventricular wall thickness and the depth of negative T waves in apical hypertrophic cardiomyopathy. *J Cardiogr* 1984; 14:281-288.
69. Lemery R, Kleinbenne A, Nihoyannopoulos P, Alfonso F, McKenna WJ: Q waves in hypertrophic cardiomyopathy in relation to the distribution and severity of right and left ventricular hypertrophy. *J AM Coll Cardiol* 1990; 16:368-374.
70. Haissaguerre M, Derval N, Sacher F et al : Sudden cardiac arrest associated with early repolarization. *N Engl J Med* 2008; 358:2016-23.
71. Rosso R, Kogan E, Belhassen B et al : J-point elevation in survivors of primary ventricular fibrillation and matched control subjects. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52:1231-8.
72. Merchant FM, Noseworthy PA, Weiner RB, Singh SM, Ruskin JN, Reddy VY : Ability of terminal QRS notching to distinguish benign from malignant electrocardiographic forms of early repolarization. *Am J Cardiol* 2009; 104:1402-1406.

73. Tikkanen JT, Anttonen O, Junttila MJ, Aro AL, Kerola T, Rissanen HA, Reunanen A, Huikuri HV : Long-term outcome associated with early repolarization on electrocardiography. *N Engl J Med* 2009; 361:2529-37.
74. Nunn LM, Bhar-Amato J, Lowe MD, Macfarlane PW, Rogers P, McKenna WJ, Elliott PW, Lambiase PD : Prevalence of J-point elevation in sudden arrhythmic death syndrome families. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58:286-90.
75. Haruta D, Matsuo K, Tsuneto A et al : Incidence and prognostic value of early repolarization pattern in the 12-lead electrocardiogram. *Circulation* 2011; 123:2931-2937.
76. Benito B, Guasch E, Rivard L, Nattel S : Clinical and mechanistic issues in early repolarization. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56:1177-86.
77. Castel CH, Keane WM : Electrocardiographic “peri-infarction block”: a clinical and pathologic correlation. *Circulation* 1965; 31:403-8.