

**UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI NAPOLI**  
**“FEDERICO II”**



**FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA**

**Dottorato di Ricerca in Fisiopatologia Clinica e Medicina  
Sperimentale  
(27° CICLO)**

**TESI SPERIMENTALE**

*Valutazione delle relazioni tra le pressioni di riempimento  
ventricolare sinistro e la fibrosi miocardica nei pazienti con  
ipertensione arteriosa non complicata*

**Relatore:**

**Ch.mo Prof.  
Maurizio Galderisi**

**Candidata:**

**Dott.ssa  
Carla Contaldi**

ANNO ACCADEMICO 2013-2014

# INDICE

• <b>INTRODUZIONE</b>	<b>4</b>
▪ Fibrosi e Disfunzione Diastolica	5
▪ Valutazione della fibrosi miocardica	7
• <b>SCOPO DEL LAVORO</b>	<b>14</b>
• <b>METODI</b>	<b>15</b>
▪ Popolazione studiata	15
▪ Ecocardiografia Doppler	16
▪ Ecocardiografia Speckle Tracking	17
▪ Imaging MRI	19
▪ Analisi delle immagini MRI	19
▪ Analisi statistica	20
• <b>RISULTATI</b>	<b>21</b>
▪ Popolazione	21
▪ Pressioni di riempimento ventricolari sinistre e LGE	21
▪ Parametri di funzione diastolica e LGE	22
▪ Parametri di funzione diastolica e LGE	22
▪ Predittori indipendenti di E/e'	22
• <b>DISCUSSIONE</b>	<b>23</b>
▪ LGE nei pazienti con ipertensione arteriosa non complicata	
▪ Disfunzione diastolica nei pazienti	23

con ipertensione arteriosa e LGE	
▪ Disfunzione sistolica subclinica nei pazienti con ipertensione arteriosa e LGE	24
▪ Predittori indipendenti di aumentate pressioni di riempimento nei pazienti con ipertensione arteriosa non complicata	24
• <b>CONCLUSIONI</b>	<b>26</b>
• <b>BIBLIOGRAFIA</b>	<b>27</b>
• <b>LEGENDA DELLE FIGURE</b>	<b>37</b>
• <b>TABELLA</b>	<b>38</b>
• <b>FIGURE</b>	<b>39</b>

## INTRODUZIONE

L'ipertensione arteriosa è il fattore di rischio più comune di insufficienza cardiaca.

La cardiopatia ipertensiva (HHD), definita come la presenza di ipertrofia ventricolare sinistra (LVH), è la risposta del cuore allo stress imposto al ventricolo sinistro dal progressivo aumento della pressione arteriosa (1,2).

E' caratterizzata da eccessivo accumulo delle fibre di collagene di tipo I e III all'interno dell'interstizio miocardico e circostanti arterie coronarie intramurale ed arteriole, riscontrabile in un certo numero di studi effettuati nei cuori autoptici umani (3-6) e biopsie umane endomiocardiche (7-10).

## FIBROSI E DISFUNZIONE DIASTOLICA

La fibrosi miocardica si verifica a causa di un intenso turnover di matrice extracellulare, dove la deposizione di collagene prevale sulla sua degradazione, come conseguenza di una serie di processi patologici mediati dalla meccanica neuro-ormonale (es. sistema renina-angiotensina-aldosterone) e dalle citochine (11-14).

Il livello sierico di propeptide carbossi-terminale del procollagene di tipo I o PICP (un peptide che è scisso dal procollagene di tipo I durante la sintesi delle fibrille che formano il collagene di tipo I da parte dell'enzima procollagene di tipo I proteasi carbossi-terminale o PCPase) è associato sia con l'accumulo di collagene fibrillare di tipo I (10,15) che con l'attivazione dell'enzima PCPase (16), valutata istologicamente. L'accumulo, la distribuzione, la configurazione, la disorganizzazione delle fibre di collagene (crosshatching), e il rapporto collagene di tipo I / collagene di tipo III sono responsabili di disfunzione diastolica ventricolare sinistra (LVDD) (11, 17), e potrebbero rappresentare un substrato per la generazione di tachiaritmie ventricolari maligne (18). Recentemente, alcune evidenze (19,20) indicano l'aumento di pressioni di riempimento del ventricolo sinistro (LVFP) in fasi molto precoci di coinvolgimento cardiaco. In una nostra esperienza preliminare (21), questo si verifica in pazienti con alterato rilasciamento e velocità di decelerazione dell'onda E molto prolungato. Il rapporto tra il picco della velocità di afflusso trans mitralico (E), misurato con Doppler pulsato, ed il picco della velocità precoce dell'anulus mitralico (e'), misurato con Doppler tessutale (TDI), rapporto E / e', è utile per valutare in

modo non invasivo il valore delle LVFP. Un  $E/e' \geq 13$  predice accuratamente elevate LVFP come risultato di LVDD avanzata (22). In pazienti con un grado minore di LVDD la diminuzione della velocità  $e'$  non è necessariamente accompagnata da una maggiore velocità  $E$ , riflettendo un aumento significativo delle LVFP. In questo gruppo di pazienti, l'aumento delle dimensioni dell'atrio sinistro può essere indicativo di un sovraccarico cronico a causa di una significativa LVDD (23). Nei pazienti con HP non complicata, è stato dimostrato che LVDD è strettamente connessa con disfunzione ventricolare sinistra sistolica longitudinale e può predisporre a un aumento sostanziale LVFP, che è un importante determinante di sintomi e segni e di prognosi (19,20). Pertanto, è stato dimostrato che, in pazienti con HP non complicata, lo strain longitudinale globale (GLS) è ridotta ed è fortemente associata a LVDD (24).

In questi pazienti con ipertensione non complicata, LVDD e questa subclinica compromissione della funzione sistolica del ventricolo sinistro potrebbero essere correlati a una fibrosi miocardica precoce, causata da ipertensione arteriosa sistemica, ma non legata ad LVH. Pertanto, è importante identificare un metodo non invasivo sensibile e specifico per identificare e quantificare la fibrosi miocardica in HP, che possa valutare il rimodellamento tessutale miocardico in presenza di sovraccarico pressorio, migliorando la nostra comprensione sulla progressione dell'insufficienza cardiaca.

## VALUTAZIONE DELLA FIBROSI MIOCARDICA

Il gold standard per la quantificazione del contenuto di collagene interstiziale miocardico è la biopsia endomiocardica. Questa metodica consente la valutazione quantitativa assoluta della frazione di volume di collagene (CVF) in campioni di tessuto con morfometria quantitativa con picrosirius rosso che colora specificamente il collagene fibrillare sotto luce polarizzata (25).

E', tuttavia, invasiva, di precisione limitata nel caso di fibrosi localizzata (26) e non può quantizzare il coinvolgimento fibrotico dell'intero ventricolo sinistro. Le tecniche di imaging per la valutazione della fibrosi miocardica sono l'ecocardiografia e la risonanza magnetica (MRI).

L'integrated backscatter (IBS) è una particolare tecnica di imaging ecocardiografico composto da echi di bassa ampiezza, omnidirezionali, provenienti dall'eterogeneità di tessuto all'interno del miocardio (27). E' stato dimostrato che la matrice extracellulare rappresenta una fonte importante di retrodiffusione ultrasonica miocardica, che negli esseri umani è direttamente correlata al contenuto di collagene miocardico (28,29), in quanto l'intensità del segnale è diverso dal tessuto muscolare. Nell'ipertrofia secondaria, IBS correla con gli indici di funzione diastolica (30,31). Intensità IBS del setto è aumentata nei pazienti con cardiomiopatia ipertrofica (HCM) e correla con progressivo aumento dei parametri Doppler di rigidità da camera e con una maggiore prevalenza di importanti aritmie cardiache (32).

Il gold standard non-invasivo per la quantificazione della fibrosi miocardica è la risonanza magnetica. Nelle immagini MRI cardiache, l'intensità del segnale di pixel si basa sul rilassamento dei protoni dei nuclei di idrogeno nel campo magnetico statico, usando tipicamente scanner di 1.5 o 3.0-Tesla. Ci sono 2 parametri di rilassamento di MRI: 1) il tempo di rilassamento T1: il tempo di rilassamento longitudinale o tempo di rilassamento spin-reticolo, che corrisponde alla costante di decadimento di tempo specifico affinché i protoni recuperino circa il 63% del loro valore di magnetizzazione longitudinale all'equilibrio; 2) il tempo di rilassamento T2: il tempo di rilassamento trasversale o spin-spin tempo di rilassamento che corrisponde al tempo necessario affinché la magnetizzazione trasversale dei protoni scenda a circa il 37% del suo valore originale. Entrambi i tempi di rilassamento T1 e T2 dipendono dall'ambiente molecolare delle molecole d'acqua all'interno del tessuto, per cui i tempi di rilassamento T1 e T2 variano notevolmente da un tipo di tessuto ad un altro, ma anche all'interno dello stesso tessuto a seconda del suo stato fisiopatologico (infiammazione, edema, fibrosi). Agenti di contrasto al gadolinio, ioni metallici paramagnetici incapsulati in un chelante che previene gli effetti tossici, riducono il tempo T1 di rilassamento dei tessuti adiacenti, come il sangue e il miocardio. Di conseguenza, la concentrazione tissutale di gadolinio locale induce differenze di intensità del segnale nelle immagini T1-pesate. I principali parametri di tessuto che influenzeranno l'intensità finale del segnale in queste immagini sono: la perfusione locale, il volume extracellulare della distribuzione, gli spazi interstiziali e cellulari e la cinetica di wash-in e wash-out del mezzo di contrasto (33,34).



L'aumento della concentrazione di gadolinio all'interno del tessuto fibrotico basato sulla combinazione di un aumentato volume di distribuzione per l'agente di contrasto ed un washout prolungato correlato alla densità capillare diminuita nel tessuto miocardico fibrotico (33,35), provocano accorciamento T1 che appare come segnale luminoso di alta intensità nell'immagine MRI ottenute con convenzionali sequenze gradient echo inversion-recovery (36). La tecnica di Late Gadolinium Enhancement (LGE) con MRI evidenzia regioni di cicatrice o fibrosi, piccole di 0,16 g, come area di segnale di alta intensità (37).

Pertanto, la quantificazione del LGE esplora il volume della matrice extracellulare, ma questo volume è aumentato anche in altri processi patologici, quali infiammazione ed edema.

Esistono vari metodi per calcolare la quantità di LGE. Le tecniche più utilizzate sono una serie di algoritmi semi-automatici che identificano segnale di alta intensità di LGE dopo l'applicazione di una soglia in scala di grigi di un certo numero di deviazioni standard (SD) al di sopra della media dell' intensità del segnale all'interno di una remota regione di interesse (ROI) contenente normale "null" miocardio (cioè 2, 4, 5 o 6 [SD]) o di picco dell'intensità del miocardio con cicatrice (cioè full width at half maximum [FWHM]) (38). LGE MRI non può distinguere la fibrosi interstiziale (matrice) da quella di sostituzione, o dal disarray dei cardiomiociti (39) o dall' edema. Nei pazienti con malattia coronarica ed infarto miocardico pregresso, le zone di intensità del segnale di LGE intermedio (ad esempio "zona grigia") correlavano istologicamente con le regioni di "eterogeneità del tessuto" (miscela di

miociti isolati e fibrosi), mentre le regioni di maggiore intensità di segnale LGE correlavano con zone di infarto che comprendevano solo la fibrosi cicatriziale di sostituzione (40). Individuazione delle aree di eterogeneità del tessuto sono di potenziale importanza, in quanto queste regioni possono rappresentare un substrato più aritmogeno rispetto al nucleo dell' infarto (41).

---

Infine, mentre LGE MRI è il metodo più accurato per misurare la fibrosi miocardica di sostituzione, la sua sensibilità è limitata per la valutazione della fibrosi interstiziale diffusa, perché il contrasto dell'immagine si basa sulla differenza di intensità di segnale tra miocardio fibrotico e miocardio "normale", e tali differenze possono non esistere se il processo è diffuso. Studi istologici, infatti, indicano un aumento globale della fibrosi miocardica che le tecniche di imaging LGE attuali non possono rilevare. Rispetto alle immagini LGE, la tecnica T1-mapping MRI elimina le variazioni nella valutazione del segnale, misurando direttamente i tempi di rilassamento T1 (in millisecondi) su una scala standardizzata per ogni voxel di miocardio per caratterizzare il tessuto miocardico. La tecnica del T1 Mapping è stata sviluppata per quantizzare la fibrosi diffusa miocardica, non ischemica. In passato, il T1-Mapping con la Look-Locker (42) richiedeva una continua acquisizione di dati di immagine e quindi non era adatta all' applicazione cardiaca, perché il movimento cardiaco provoca uno spostamento significativo delle strutture cardiache durante l'acquisizione dell'immagine. Recentemente, le sequenze Lock-Locker modificate (MOLLI) hanno superato questi problemi di sincronizzazione (43). La sequenza prototipo Modified Look –Locker inversion recovery (MOLLI) usa un'acquisizione sincronizzata con

l'elettrocardiogramma, usando una tecnica single shot steady-state free-precession (SSFP) ed è costituita da 3 sequenze Inversion Recovery consecutive, con TI (tempo di inversione) crescenti, contenute in una sola apnea (circa 17 battiti cardiaci, circa 15-20 sec). Le immagini sono acquisite con uno specifico TD (Trigger Delay), per selezionare la tele-sistole. Una sequenza MOLLI è costituita da 11 immagini, ognuna con un TI diverso. Una curva di recupero esponenziale di intensità di segnale è creata per ogni differente TI (e quindi immagine). Le intensità di segnale, così ottenute, insieme ai rispettivi TI di ogni immagine sono raggruppati in un data-set ed analizzati post-processing per calcolare il valore T1 (tempo) del ventricolo (tutto o di un segmento) e del sangue (44, 45). Recentemente le nuove sequenze MOLLI brevi (Sh MOLLI) con tempi di acquisizione più brevi e meno dipendenti dalla frequenza cardiaca per tempi T1 lunghi, hanno fornito mappe T1 immediate, con alta risoluzione in minor tempo di apnea e con alta precisione (46). Il valore medio T1 pre-contrasto del miocardio normale è di  $977 \pm 63$  ms e il valore medio T1 post-contrasto di miocardio normale è circa  $483 \pm 20$  ms (65) a 1.5T. I valori T1 pre-contrasto di fibrosi miocardica (cicatrice infartuale) sono significativamente più lunghi di quelli del miocardio normale ( $1060 \pm 61$  vs  $987 \pm 34$  ms), anche se i valori pre-contrasto T1 di miocardio normale si sovrappongono a quelli del miocardio fibrotico (47). Valori T1 post-contrasto di cicatrice del miocardio (fibrosi sostituzione) sono significativamente più brevi di quelli del miocardio normale, a causa della ritenzione di gadolinio nel tessuto fibrotico. Messroghli et al. (47) hanno riportato valori T1 post-contrasto di circa  $390 \pm 20$  ms della cicatrice infartuale

cronica rispetto a  $483 \pm 23$  ms del miocardio normale dopo somministrazione di contrasto a  $0,15$  mmol / kg. In uno studio di risonanza magnetica in vitro di campioni di miocardio umano, Kehr et al. (48) hanno dimostrato che i valori T1 post-contrasto sia di fibrosi diffusa che di fibrosi di sostituzione erano significativamente diversi dal valore T1 post-contrasto del miocardio normale. Sebbene non vi fosse alcuna differenza significativa tra i valori T1 post-contrasto della fibrosi diffusa e della fibrosi di sostituzione, vi era una correlazione significativa tra il valore T1 ed contenuto di collagene del miocardio. La non concordanza tra i valori di T1 pre-contrasto (nativo) e il LGE per identificare la fibrosi di sostituzione focale può essere spiegato dal fatto che il LGE (come il t1 mapping post-contrasto) riflette solo lo spazio extracellulare mentre il T1 mapping nativo riflette i compartimenti intra ed extracellulare (49). È stato dimostrato che il tempo T1 post-contrasto potrebbe essere impiegato come indice di fibrosi diffusa, perché è più breve nei pazienti con insufficienza cardiaca e fibrosi miocardica, convalidato da biopsia miocardica, rispetto ai controlli (50). Successivamente, Flett et al. (51) hanno sviluppato una nuova tecnica, MRI con contrasto all'equilibrio, per quantificare la fibrosi miocardica diffusa nella stenosi aortica e in cardiomiopatia ipertrofica, convalidato da biopsia chirurgica del miocardio.

Il volume di distribuzione di contrasto miocardico è stato calcolato come :

$$Vd(m) = (1 - \text{ematocrito}) \times \frac{(1/T1)_{\text{miopost}} - (1/T1)_{\text{miopre}}}{(1/T1)_{\text{sangue post}} - (1/T1)_{\text{sangue pre}}}$$

Questa misura correlava fortemente con la fibrosi valutata con biopsia miocardica in

entrambe le patologie. In seguito, Schelbert et al. (52) hanno utilizzato la frazione di volume extravascolare extracellulare miocardica ( $V_e$ ) per quantificare diffusa fibrosi.

$V_e$  è stata misurata come indicato dalla Jerosch-Herod et al (53) :

$$\underline{V_e = (\Delta R1 \text{ miocardio} / \Delta R1 \text{ sangue} * p * (1 - \text{ematocrito})) - V_p}$$

dove  $R1$  è  $1/T1$ ,  $p$  è la densità specifica del miocardio (1.05) e  $V_p$  è la frazione di volume del plasma miocardico (0.045). Confrontando le misure di  $V_e$  in 10 volontari sani, è stato visto che  $V_e$  misurato dopo infusione costante o bolo di gadolinio non differisce in maniera significativa; quindi  $V_e$  del miocardio può essere misurata in modo affidabile e preciso 12-50 minuti dopo un semplice bolo di gadolinio e la sua misura può essere integrata in una CMR facilmente, senza prolungarne i tempi.

Tuttavia, il T1 mapping è ancora una tecnica emergente. Prima di poter essere utilizzata per applicazioni cliniche, necessita di validazione istologica, dell'identificare un metodo standardizzato che possa essere utilizzato in studi clinici su diversi e più grandi gruppi di pazienti e in contesti multicentrici.

## **Scopo dello studio**

Lo scopo dello studio è di esplorare le relazioni tra la fibrosi miocardica e le pressioni di riempimento ventricolare sinistro nei pazienti con ipertensione arteriosa non complicata.

## **Metodi**

### ***Popolazione studiata.***

Abbiamo arruolato consecutivamente 14 pazienti con ipertensione arteriosa sistemica non complicata (età media  $64 \pm 10$  anni; 36% donne) con rapporto transmitralico E/A  $< 1$ . L'ipertensione arteriosa sistemica è stata definita secondo le linee guida come pressione arteriosa  $> 140/90$  mmHg in più misurazioni (54). Abbiamo escluso pazienti con storia di sindrome coronarica acuta, angina, o procedure di rivascularizzazione o evidenza di anomalie della cinesi segmentaria con l'ecocardiografia, o storia di insufficienza cardiaca in base ai criteri di Framingham, con o senza ricovero precedente. Altri criteri di esclusione sono stati: valvulopatia aortica o mitralica emodinamicamente significativa, estesa calcificazione dell'anulus mitralico, cardiomiopatia ipertrofica, forme secondarie di cardiomiopatia, come cardiomiopatia restrittiva o cardiomiopatia infiltrativa, ictus, arteriopatia periferica, malattia renale cronica (filtrazione glomerulare stimata  $< 60$  ml/min / $1,73\text{m}^2$ ), anamnesi positiva per fibrillazione atriale o flutter, blocco atrio-ventricolare di II o III grado, impianto di pacemaker, e presenza di immagini ecocardiografiche di qualità inadeguata.

Pazienti con rapporto transmitralico E/A  $> 1$  sono stati esclusi dallo studio.

## ***Ecocardiografia Doppler***

Ogni paziente è stato sottoposto a studio ecocardiografico standard M-mode, Bidimensionale e Doppler e le misurazioni sono state effettuate secondo le attuali raccomandazioni (55). Lo Spessore diastolico relativo di parete (RWT) è stato stimato come il doppio dello spessore parete posteriore diviso il diametro telediastolico del ventricolo sinistro. I volumi telesistolici e telediastolici del ventricolo sinistro e la frazione di eiezione (FE) del ventricolo sinistro sono stati calcolati con il metodo biplano di Simpson (55).

Con riferimento alle linee guida 2013 per la gestione di ipertensione arteriosa (54), i pazienti con ipertrofia ventricolare sinistra, valutati per i valori  $\geq 115 \text{ g / m}^2$  per gli uomini e  $\geq 95 \text{ g / m}^2$  per le donne e/o valori  $\geq 50 \text{ g/m}^{2.7}$  per gli uomini e  $\geq 47 \text{ g/m}^{2.7}$  per le donne (56), sono stati esclusi dallo studio.

Con il Doppler pulsato abbiamo misurato a livello dei lembi mitralici, il picco di velocità del flusso durante il riempimento rapido (E) e durante la contrazione atriale (A), il loro rapporto (E/A) ed il tempo di decelerazione dell'onda E (DT).

La stima bidimensionale del volume dell'atrio sinistro è stata eseguita durante la telesistole del ventricolo sinistro ed il volume biplano è stato indicizzato per la superficie corporea (LAVI).

Con il TDI sono state misurate le velocità di picco  $e'$  ed  $s'$ , con il volume campione posto all'incrocio della valvola mitrale con il setto interventricolare e la parete laterale, ed è stato calcolato il loro valore medio. Abbiamo calcolato, inoltre, il



rapporto tra la velocità di picco E ed il valore medio della velocità di picco e' (E/e' ) (57).

### ***Ecocardiografia Speckle Tracking***

L' ecocardiografia Speckle Tracking è stata effettuata secondo metodi convalidati in tre cicli cardiaci consecutivi di immagini bidimensionali in proiezioni apicali quattro camere, tre camere, due camere e parasternale asse corto a livello basale, medio ed apicale (58-60), durante apnea con una registrazione elettrocardiografica stabile. Un frame rate tra 60 a 80 Hz è stato ottenuto acquisendo la cavità ventricolare sinistra con la scansione stretta e alla profondità più bassa possibile. Le stesse profondità di campo sono state mantenute per tutte le proiezioni. Le immagini sono state memorizzate digitalmente su disco rigido.

Un software di monitoraggio semiautomatico di valutazione dello strain bidimensionale (EchoPAC Analysis Tecnologie Avanzate; GE Healthcare), è stato applicato ad immagini bidimensionali in scala di grigi per consentire la quantificazione del movimento cardiaco fotogramma per fotogramma, seguendo i movimenti di "speckles" ultrasonici nel tessuto miocardico e ha fornito curve che esprimono la deformazione miocardica nel tempo. Il software è interattivo, perché l'interfaccia endocardica della cavità viene tracciata manualmente mentre viene generato automaticamente un secondo tracciato epicardico. Il software suddivide automaticamente ogni immagine in sei segmenti miocardici ed accetta segmenti di buona qualità di rilevamento, respingendo segmenti scarsamente localizzati,

permettendo allo stesso tempo all'osservatore di ignorare manualmente la propria decisione , utilizzando la valutazione visiva. Il tempo di chiusura della valvola aortica è definito nella proiezione apicale 3 camere ed è successivamente utilizzato come punto di riferimento nelle altre proiezioni. Per l'obiettivo del presente studio, il picco di deformazione longitudinale sistolico negativo è stato valutato in sei segmenti della parete postero-laterale e del setto anteriore (apicale 3 camere), del setto posteriore e della parete antero-laterale (apicale quattro camere), e della parete inferiore e della parete anteriore (apicale due camere).

Il GLS è stato calcolato durante la sistole facendo la media di tutti i valori di picco di deformazione longitudinale regionale ottenuti in ciascuna proiezione apicale prima della chiusura della valvola aortica (61).

Segmenti in cui non è stato possibile ottenere, nonostante la regolazione manuale , un'adeguata qualità di rilevamento, sono stati esclusi e i pazienti in cui una qualità di rilevamento non adeguata si è verificata in  $\geq 3$  segmenti sono stati esclusi dall'analisi.

## ***Imaging MRI***

I pazienti sono stati sottoposti a risonanza magnetica cardiaca con scanner di 1.5 Tesla. Le immagini Cine sono state acquisite in asse corto ed in asse lungo due, tre e quattro camere con sequenze di impulso steady state free precession (SSFP). Sezioni di 6 mm sono state acquisite sull'asse corto, dalla base all'apice del cuore. Ogni sezione è stata acquisita in apnea e la durata media di una apnea è stata di 10-14 secondi.

Un agente di contrasto al gadolinio, gadopentetatedimeglumine (Magnevist, gadopentetato dimeglumina, 0,1 mmol / kg) è stato somministrato per via endovenosa. Le immagini LGE sono state acquisite nella stesse proiezioni utilizzate per le immagini cine MRI 10 minuti dopo la somministrazione del contrasto e sono state acquisite utilizzando sequenze inversion recovery, come descritto in precedenza (62).

## ***Analisi delle immagini MRI***

Le seguenti misure sono state ottenute dalle sequenze Cine:

la massa del ventricolo sinistro, la frazione di eiezione del ventricolo sinistro, il volume dell'atrio sinistro indicizzato per la superficie corporea.

I bordi endocardici ed epicardici sono stati disegnati manualmente sulle immagini di LGE per la determinazione della massa miocardica, ponendo particolare attenzione ad escludere i muscoli papillari e le trabecolature dalla massa totale miocardica.

Il LGE è stato valutato manualmente slice per slice e foci bianchi brillanti di LGE sono stati identificati come scar focale mentre aree grigiastre di LGE sono state identificate come fibrosi diffusa.

### *Analisi Statistica*

I dati sono stati espressi come media  $\pm$  deviazione standard (SD).

Il test T di Student è stato usato quando ritenuto opportuno.

L'analisi del chi-square è stata usata per testare differenze tra variabili categoriali. È stato poi creato un modello di regressione lineare multipla con tecnica stepwise con E/e' come variabile dipendente ed DT, LAVI e s' come variabili indipendenti.

Un valore di probabilità  $<0.05$  è stato considerato significativo. Tutti i calcoli statistici sono stati ottenuti usando il programma SPSS per Windows, versione 20 (SPSS, Chicago, Illinois).

## **Risultati**

### ***Popolazione.***

La presenza di LGE è stata riscontrata in 4 pazienti con ipertensione arteriosa non complicata (29 %).

Diversi patterns di LGE sono stati visualizzati: presenza di foci bianchi brillanti di LGE subendocardico a livello del setto interventricolare medio in 1 paziente; aree grigiastre di LGE mesocardico a livello del setto interventricolare medio in 1 paziente; due aree brillanti di LGE a livello della giunzione tra setto e parete anteriore e tra setto e parete inferiore in 1 paziente; aree grigiastre diffuse di LGE nel miocardio a livello medio in 1 paziente.

Un esempio di pattern di distribuzione di LGE in un paziente è mostrato in Figura 1.

Le caratteristiche della popolazione totale dello studio e del gruppo di pazienti con LGE e del gruppo di pazienti senza LGE sono riportate in Tabella.

### ***Pressione di riempimento ventricolare sinistra e LGE .***

Il rapporto E/e' era significativamente più alto nei pazienti con LGE rispetto ai pazienti senza LGE ( $11.1 \pm 1.9$  vs  $7.2 \pm 2.3$ ;  $p=0.01$ ), Figura 2.

Aumentate pressioni di riempimento ventricolare sinistro (valutate come rapporto  $E/e' \geq 13$  o rapporto  $E/e' < 13$  con  $LAV I \geq 34$  ml/m<sup>2</sup>) erano presenti nel 75% dei pazienti con LGE ed assenti nei pazienti senza LGE ( $p=0.01$ ).

### ***Parametri di funzione diastolica e LGE.***

Il DT era significativamente maggiore nel gruppo di pazienti con LGE rispetto al gruppo di pazienti senza LGE ( $348.5 \pm 79$  vs  $269.3 \pm 47.8$  msec;  $p=0.03$ ), Figura 3, A.

Il gruppo di pazienti con LGE mostrava LAVI significativamente maggiore rispetto al gruppo di pazienti senza LGE ( $32.9 \pm 4.2$  vs  $25.1 \pm 4.1$  ml/m<sup>2</sup>,  $p=0.007$ ), Figura 3, B.

### ***Parametri di funzione sistolica e LGE.***

La FE del ventricolo sinistro non era significativamente diversa nel gruppo di pazienti con e senza LGE (Tabella), mentre il valore s' medio era significativamente inferiore nel gruppo di pazienti con LGE rispetto al gruppo di pazienti senza LGE ( $0.06 \pm 0.001$  vs  $0.08 \pm 0.02$  m/sec,  $p= 0.02$ ), Figura 4.

Il GLS, invece, sebbene inferiore nei pazienti con LGE rispetto ai pazienti senza LGE, non era significativamente differente nei due gruppi (Tabella).

### ***Predittori indipendenti di E/e'***

Per valutare i predittori indipendenti di E/e' nella popolazione in studio, abbiamo effettuato un'analisi di regressione lineare multipla stepwise. Il valore s' medio era il principale predittore ( $r$  parziale = - 0.75;  $p = 0.003$ ) di E/e'. Il DT e l'LAVI sono stati esclusi dal modello.

## **Discussione**

### ***LGE nei pazienti con ipertensione arteriosa non complicata.***

Il nostro studio mostra che il 29% dei pazienti con ipertensione arteriosa non complicata e pattern trans mitralico da alterato rilasciamento presenta aree di LGE alla MRI. Questi pazienti mostrano patterns di LGE enhancement diversi, sia ischemico che non ischemico, interessando sempre il setto interventricolare.

I nostri risultati sono parzialmente in accordo con studi precedenti in pazienti con ipertensione arteriosa e LVH, in cui il LGE era presente in circa il 50% dei pazienti, non mostrando un pattern specifico di distribuzione, con il 95% delle lesioni non subendocardiche (63).

### ***Disfunzione diastolica nei pazienti con ipertensione arteriosa non complicata e LGE.***

Recentemente è stato riscontrato la presenza di un aumento delle pressioni di riempimento del ventricolo sinistro in fasi molto precoci di coinvolgimento cardiaco (19,20) ed in una nostra esperienza preliminare (21) in pazienti con alterato rilasciamento e tempo di decelerazione dell'onda E molto prolungato (>218.1 msec).

In questo studio, il 75% dei pazienti con ipertensione arteriosa non complicata e LGE aveva pressioni di riempimento ventricolare aumentate ed i pazienti con LGE avevano un DT significativamente più lungo rispetto ai pazienti senza LGE.

Inoltre , il significativo aumento del volume dell'atrio sinistro nei pazienti con LGE rispetto ai pazienti senza LGE potrebbe essere indicativo di un sovraccarico cronico da disfunzione diastolica del ventricolo sinistro (23).

***Disfunzione sistolica subclinica nei pazienti con ipertensione arteriosa non complicata e LGE.***

Essendo nei pazienti con ipertensione non complicata già stata dimostrata una stretta correlazione tra disfunzione diastolica e disfunzione ventricolare sinistra sistolica longitudinale, che può predisporre a un aumento sostanziale delle pressioni di riempimento ventricolari sinistre, responsabile di sintomi e segni e di prognosi (19,20); abbiamo confrontato la funzione sistolica nei due gruppi di pazienti con e senza LGE. I pazienti con LGE avevano un valore medio di  $s'$  significativamente inferiore rispetto ai pazienti senza LGE, mentre il GLS, sebbene inferiore nel gruppo di pazienti con LGE, non raggiungeva la significatività statistica, forse a causa del piccolo campione di pazienti con LGE (solo 4).

***Predittori indipendenti di aumentate pressioni di riempimento nei pazienti con ipertensione arteriosa non complicata.***

In accordo a quanto evidenziato in una nostra precedente esperienza (21), l'  $s'$  era un predittore indipendente del rapporto  $E/e'$ .

Un campione maggiore di pazienti e la quantizzazione del LGE potranno essere utili per comprendere meglio quali parametri clinici ed ecocardiografici possano essere



predittori indipendenti di aumentate pressioni di riempimento ventricolari sinistre nei pazienti con ipertensione arteriosa non complicata.

## Conclusioni

Il 29% dei pazienti con ipertensione arteriosa non complicata mostra LGE alla MRI. I pazienti con LGE mostrano un maggior grado di disfunzione diastolica e di compromissione subclinica della funzione sistolica del ventricolo sinistro rispetto ai pazienti senza evidenza di LGE.

Questo studio è solo un'iniziale valutazione della presenza di fibrosi miocardica precoce e delle sue relazioni con le aumentate pressioni di riempimento nei pazienti con ipertensione arteriosa con complicata.

Un maggior numero di pazienti, la quantizzazione del LGE e la tecnica del T1-mapping saranno utili per caratterizzare e quantizzare meglio la fibrosi miocardica e comprendere meglio le sue relazioni con la disfunzione diastolica e la compromissione subclinica della funzione sistolica del ventricolo sinistro nei pazienti con ipertensione arteriosa con complicata.

## Bibliografia

1. Díez J. Hypertensive heart disease. *In*: Lip GYH, Hall JE, editors. Comprehensive hypertension. Philadelphia, PA: Mosby Elsevier; 2007; 621–631.
2. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM et al. Heart disease and stroke statistics: 2011 update – a report from the American Heart Association. *Circulation* 2011;123: e18–e209
3. Drazner MH. The progression of hypertensive heart disease. *Circulation*. 2011; 123: 327–334
4. Tanaka M, Fujiwara H, Onodera T et al. Quantitative analysis of myocardial fibrosis in normals, hypertensive hearts, and hypertrophic cardiomyopathy. *Br Heart J* 1986; 55: 575 –581.
5. Olivetti G, Melissari M, Balbi T et al. Myocyte cellular hypertrophy is responsible for ventricular remodeling in the hypertrophied heart of middle aged individuals in the absence of cardiac failure. *Cardiovasc Res* 1994; 28: 1199 –1208.
6. Rossi MA. Pathologic fibrosis and connective tissue matrix in left ventricular hypertrophy due to chronic arterial hypertension in humans. *J Hypertens* 1998; 16: 1031– 1041
7. Ciulla M, Paliotti R, Hess DB, Tjahja E, Campbell SE, Magrini F et al. Echocardiographic patterns of myocardial fibrosis in hypertensive patients:

- Endomyocardial biopsy versus ultrasonic tissue characterization. *J Am Soc Echocardiogr* 1997; 10: 657– 664.
8. Schwartzkop B, Brehm M, Mundhenke M, Strauer BE. Repair of coronary arterioles after treatment with perindopril in hypertensive heart disease. *Hypertension* 2000; 36: 220– 225.
  9. Brilla CG, Funck RC, Rupp H. Lisinopril-mediated regression of myocardial fibrosis in patients with hypertensive heart disease. *Circulation* 2000; **102**: 1388– 1393.10
  10. Querejeta R, Varo N, López B et al. Serum carboxy-terminal propeptide of procollagen type I is a marker of myocardial fibrosis in hypertensive heart disease. *Circulation* 2000; 101: 1729– 1735.
  11. Spinale FG. Bioactive peptide signaling within the myocardial interstitium and the matrix metalloproteinases. *Circ Res* 2002;91:1082–1084.
  12. MacKenna D, Summerour SR, Villarreal FJ. Role of mechanical factors in modulating cardiac fibroblast function and extracellular matrix synthesis. *Cardiovasc Res* 2000; 46:257–263
  13. Díez J. Mechanisms of cardiac fibrosis in hypertension. *J Clin Hypertens* 2007; 9: 546 – 550.
  14. Berk BC, Fujiwara K, Lehoux S. ECM remodeling in hypertensive heart disease. *J Clin Invest* 2007; 117: 568 – 575.

15. Querejeta R, Lopez B, Gonzalez A et al. Increased collagen type I synthesis in patients with heart failure of hypertensive origin: relation to myocardial fibrosis. *Circulation* 2004; 110: 1263–1268
16. López B, González A, Beaumont J et al. Identification of a potential cardiac antifibrotic mechanism of torasemide in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 859 – 867
17. Sugihara N, Genda A, Shimizu M et al. Quantitation of myocardial fibrosis and its relation to function in essential hypertension and hypertrophic cardiomyopathy. *Clin Cardiol* 1988; 11:771-778
18. Nadruz W. Myocardial remodeling in hypertension. *J Hum Hypertens* 2014 May 8
19. Dini FL, Galderisi M, Nistri S et al. Abnormal left ventricular longitudinal function assessed by echocardiographic and tissue Doppler imaging is a powerful predictor of diastolic dysfunction in hypertensive patients: the SPHERE study. *International Journal of Cardiology* 2013; 168: 3351-3352
20. Ballo P, Nistri S, Cameli M et al. Association of left ventricular longitudinal and circumferential systolic dysfunction with diastolic function in hypertension: a nonlinear analysis focused on the interplay with left ventricular geometry. *J Cardiac Fail* 2014; 20:110-120
21. F. Lo Iudice, R. Esposito, M. Lembo, C. Santoro, PC. Ballo, S. Mondillo, G. De Simone, M. Galderisi. Very long deceleration time of E velocity predicts left

ventricular filling pressure increase in hypertensive patients with pattern of delayed relaxation. Abstract accepted by EUROECHO 2014

22. Nagueh S, Appleton CP, Gillebert TC, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *Eur J Echocardiogr* 2009;10:165–93.
23. Tsang TS, Barnes ME, Gersh BJ et al. Left atrial volume as a morphophysiologic expression of left ventricular diastolic dysfunction and relation to cardiovascular risk burden. *Am J Cardiol* 2002;90:1284–9.
24. Galderisi M, Lomoriello VS, Santoro A et al. Differences of Myocardial Systolic Deformation and Correlates of Diastolic Function in Competitive Rowers and Young Hypertensives: A Speckle-Tracking Echocardiography Study. *J Am Soc Echocardiogr* 2010; 23:1190-8
25. De Leeuw N, Ruiter DJ, Balk AH, de Jonge N, Melchers WJ, Galama JM. Histopathologic findings in explanted heart tissue from patients with end-stage idiopathic dilated cardiomyopathy. *Transpl Int.* 2001; 14:299–306
26. Schwarz F, Mall G, Zebe H, et al. Quantitative morphologic findings of the myocardium in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 1983; 51:501–506
27. Di Bello V. Ultrasonic myocardial tissue characterization: a methodological review. *Ital Heart J* 2001; 2:333-43
28. O'Donnell M, Mimbs JW, Miller JG. The relationship between collagen and ultrasonic attenuation in myocardial tissue. *J Acoust Soc Am* 1979;65:512-7;

29. Mimbs JW, O'Donnell M, Bauwens D, Miller JW, Sobel BE. The dependence of ultrasonic attenuation and backscatter on collagen content in dog and rabbit hearts. *Circ Res* 1980; 47:49-58)
30. Maceira AM, Barba J, Beloqui O, Diez J. Ultrasonic backscatter and diastolic function in hypertensive patients. *Hypertension* 2002;40:239-43.20;
31. Kozakova M, Buralli S, Palombo C, Bernini G, Moretti A, Favilla S, et al. Myocardial ultrasonic backscatter in hypertension: relation to aldosterone and endothelin. *Hypertension* 2003;41: 230-6
32. Losi MA, Betocchi S, Chinali M et al. Myocardial Texture in Hypertrophic Cardiomyopathy. *J Am Soc Echocardiogr* 2007;20: 1253-1259
33. Croisille P, Revel D, Saeed M. Contrast agents and cardiac MR imaging of myocardial ischemia: from bench to bedside. *Eur Radiol.* 2006; 16:1951–1963
34. Judd RM, Atalay MK, Rottman GA, Zerhouni EA. Effects of myocardial water exchange on T1 enhancement during bolus administration of MR contrast agents. *Magn Reson Med.* 1995; 33:215–223
35. Kim RJ, Chen EL, Lima JA, Judd RM. Myocardial Gd-DTPA kinetics determine MRI contrast enhancement and reflect the extent and severity of myocardial injury after acute reperfused infarction. *Circulation.* 1996; 94:3318–3326
36. Gottlieb I, Macedo R, Bluemke DA et al. Magnetic resonance imaging in the evaluation of non-ischemic cardiomyopathies: current applications and future perspective. *Heart Fail Rev* 2006; 11: 313-23

37. Wu E, Judd RM, Vargas JD et al. MR imaging of the myocardium using nonionic contrast medium: signal-intensity changes in patients with subacute myocardial infarction. *AJR Am J Roentgenol* 1993; 160: 963-70
38. Aquaro GD, Positano V, Pingitore A, Strata E, Di Bella G, Formisano F, Spirito P, Lombardi M: Quantitative analysis of late gadolinium enhancement in hypertrophic cardiomyopathy. *J Cardiovasc Magn Reson* 2010, 12:21
- 
39. Kim RJ, Judd RM: Gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging in hypertrophic cardiomyopathy: in vivo imaging of the pathologic substrate for premature cardiac death? *J Am Coll Cardiol* 2003, 41:1568-72
40. Schmidt A, Azevedo CF, Cheng A and all. Infarct tissue heterogeneity by magnetic resonance imaging identifies enhanced cardiac arrhythmia susceptibility in patients with left ventricular dysfunction. *Circulation* 2007, 115:2006-14
- 
41. Yan AT, Shayne AJ, Brown KA and all. Characterization of the peri-infarct zone by contrast enhanced cardiac magnetic resonance imaging is a powerful predictor of post-myocardial infarction mortality. *Circulation* 2006, 114:32-9.
42. Look DC, Locker DR. Time saving in measurement of NMR and EPR relaxation times. *Rev Sci Instrum* 1970; 41: 250-51)
43. Messroghli DR, Radjenovic A, Kozerke S et al. Modified Look-Locker inversion recovery (MOLLI) for high-resolution T1 mapping of the heart. *Magn Reson Med* 2004; 52: 141- 146



44. Messroghli DR, Pleinn S, Higgins DM et al. Human myocardium: single-breath-hold MR T1 mapping with high study. *Radiology* 2006; 238: 1004-1023
45. Messroghli DR, Greiser A, Frohlich M, Dietz R, Schulz-Menger J. Optimization and validation of a fully-integrated pulse sequence for modified look-locker inversion-recovery (MOLLI) T1 mapping of the heart. *J Magn Reson Imaging* 2007, 26:1081-1086
46. Piechnik SK, Ferreira VM, Dall'Armellina E, et al. Shortened Modified Look-Locker Inversion recovery (ShMOLLI) for clinical myocardial T1-mapping at 1.5 and 3 T within a 9 heartbeat breathhold. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2010;19(12):69
47. Messroghli DR, Walters K, Plein S, et al. Myocardial T1 mapping: application to patients with acute and chronic myocardial infarction. *Magn Reson Med*. 2007; 58:34–40
48. Kehr E, Sono M, Chugh SS, Jerosch-Herold M. Gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging for detection and quantification of fibrosis in human myocardium in vitro. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2008; 24:61–68
49. Dass S, Suttie JJ, Piechnik SK, et al. Myocardial tissue characterization using magnetic resonance non-contrast t1 mapping in hypertrophic and dilated cardiomyopathy. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2012;5(6):726–33.
50. Iles L, Pfluger H, Phrommintikul A et al. Evaluation of Diffuse Myocardial Fibrosis in Heart Failure With Cardiac Magnetic Resonance Contrast-Enhanced T1 mapping. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 1574-80)

51. Flett AS, Hayward MP, Ashworth MT, Hansen MS, Taylor AM, Elliott PM, McGregor C, Moon JC: Equilibrium contrast cardiovascular magnetic resonance for the measurement of diffuse myocardial fibrosis: preliminary validation in humans. *Circulation* 2010, 122:138- 144
52. Schelbert B, Testa SM, Meier CG et al. Myocardial extravascular extracellular volume fraction measurement by gadolinium cardiovascular magnetic resonance in humans: slow infusion versus bolus. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance* 2011; 13:1-14
53. Jerosch-Herold M, Sheridan DC, Kushner JD, Nauman D, Burgess D, Dutton D, Alharethi R, Li D, Hershberger RE: Cardiac magnetic resonance imaging of myocardial contrast uptake and blood flow in patients affected with idiopathic or familial dilated cardiomyopathy. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2008, 295:H1234-H1242)
54. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2013; 34: 2159-219
55. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of

cardiovascular imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015 Mar;16(3):233-71

56.de Simone G, Daniels SR, Devereux RB, Meyer RA, Roman MJ, de Divitiis O, et al. Left ventricular mass and body size in normotensive children and adults: assessment of allometric relations and impact of overweight. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20:1251e60

57.Dini FL, Galderisi M , Nistri S et all. Abnormal left ventricular longitudinal function assessed by echocardiographic and tissue Doppler imaging is a powerful predictor of diastolic dysfunction in hypertensive patients: the SPHERE study. *International Journal of Cardiology* 2013; 168: 3351-3352

58.Leitman M, Lysyansky P, Sidenko S et al. Two-dimensional strain-a novel software for real-time quantitative echocardiographic assessment of myocardial function. *J Am Soc Echocardiogr* 2004;17:1021-9.

59. Abraham TP, Dimaano VL, Liang HY. Role of tissue Doppler and strain echocardiography in current clinical practice. *Circulation* 2007;116: 2597-609.

60.Perk G, Tunick PA, Kronzon I. Non-Doppler two-dimensional strain imaging by echocardiography—from technical considerations to clinical applications. *J Am Soc Echocardiogr* 2007;20:234-43

61.Kalogeropoulos AP, Georgiopolou VV, Gheorghiade M, Butler J. Echocardiographic evaluation of left ventricular structure and function: new modalities and potential applications in clinical trials. *J Card Fail* 2012;18:159e72.

62. Simonetti O P, Kim RJ, Fieno DS et al. An improved MR imaging technique for the visualization of myocardial infarction. *Radiology* 2001; 218: 215-23
63. Rudolph A, Abdel-Aty H, Bohl S ET al. Noninvasive Detection of Fibrosis Applying Contrast-Enhanced Cardiac Magnetic Resonance in Different Forms of Left Ventricular Hypertrophy. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:284–91

## **Legenda delle figure.**

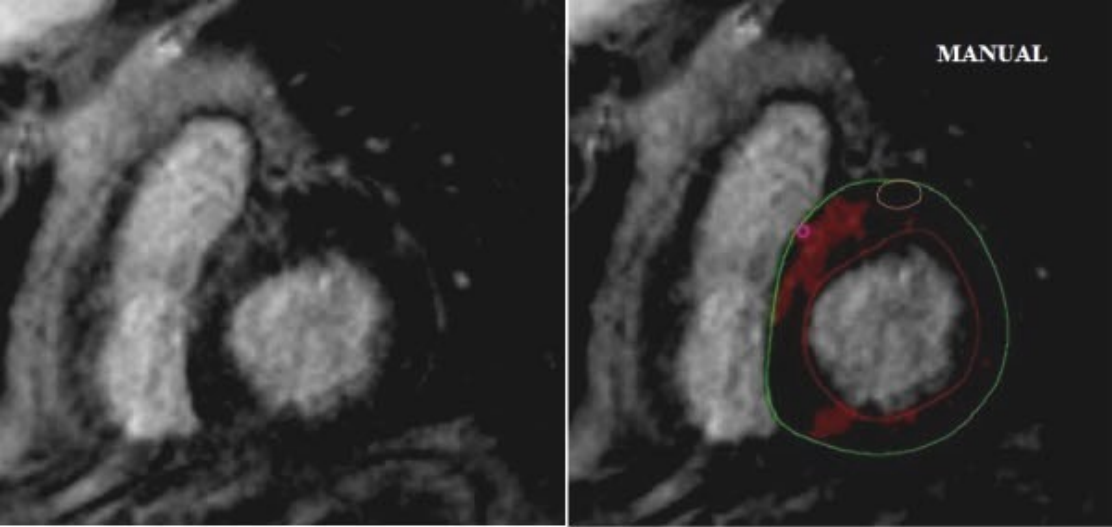
- 1- Esempio di pattern di distribuzione di LGE in un paziente con ipertensione arteriosa non complicata.
- 2-  $E/e'$  in pazienti con ipertensione arteriosa non complicata con e senza LGE.
- 3- DT (A) e LAVI (B) in pazienti con ipertensione arteriosa non complicata con e senza LGE.
- 4-  $s'$  in pazienti con ipertensione arteriosa non complicata con e senza LGE.

**Tabella . Caratteristiche della Popolazione dello Studio.**

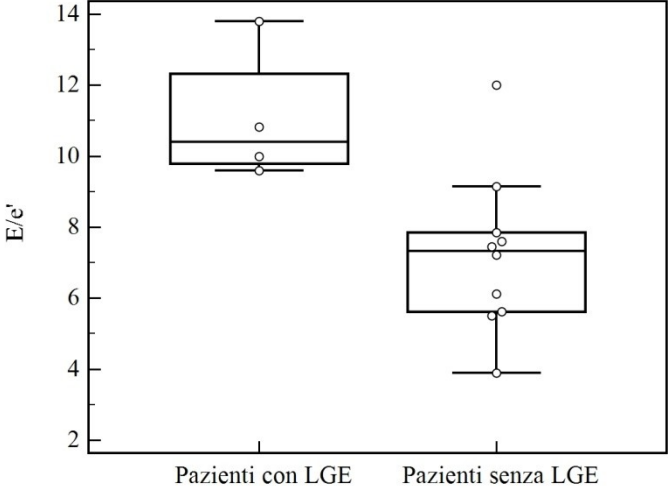
<b>Variabile</b>	<b>Popolazione totale (14)</b>	<b>Pazienti con LGE (4)</b>	<b>Pazienti senza LGE (10)</b>	<b>p</b>
<b>Età (anni)</b>	64 ± 10	68±6	62±11	0.325
<b>RWT</b>	0.39±0.07	0.42±0.05	0.38 ±0.08	0.405
<b>LVMHA (g/m<sup>2,7</sup>)</b>	41.1±13.07	44.8±2.1	36.6±7.0	0.04
<b>E/e'</b>	8.3 ±2.7	11.1± 1.9	7.2 ±2.3	0.011
<b>DT (msec)</b>	291.4±66.4	348.5 ± 79.0	269.3 ± 47.8	0.037
<b>LAVI (ml/m<sup>2</sup>)</b>	27.3±.4	32.9±4.2	25.1±4.1	0.007
<b>FE (%)</b>	62±4	64±3	61±5	0.200
<b>s'(m/sec)</b>	0.08±.02	0.06±0.01	0.08 ±0.02	0.023
<b>GLS (%)</b>	-19.8±2.1	-18.2±1.0	-20.3±2.1	0.124
<b>Pressione arteriosa media(mmHg)</b>	98.8 ±9.8	101.7±14.0	97.7±8.2	0.510
<b>Pressione arteriosa pulsatoria (mmHg)</b>	52.1± 13.8	61.3±19.3	48.5±10.0	0.123
<b>Midwall shortening (%)</b>	18.0±3.2	16.1±3.0	18.7±3.2	0.194
<b>Resistenze periferiche indicizzate (dynes*sec*cm<sup>-5</sup>*m<sup>2</sup>)</b>	3042.3±506.2	2886.8 ±388.0	3104.5±552.0	0.489

RWT= spessore relativo di parete; LVMHA= massa indicizzata del ventricolo sinistro; DT= tempo di decelerazione dell'onda E; LAVI= volume dell'atrio sinistro indicizzato per la superficie corporea; FE= frazione di eiezione del ventricolo sinistro; GLS= strain longitudinale globale del ventricolo sinistro

**Figura 1.**

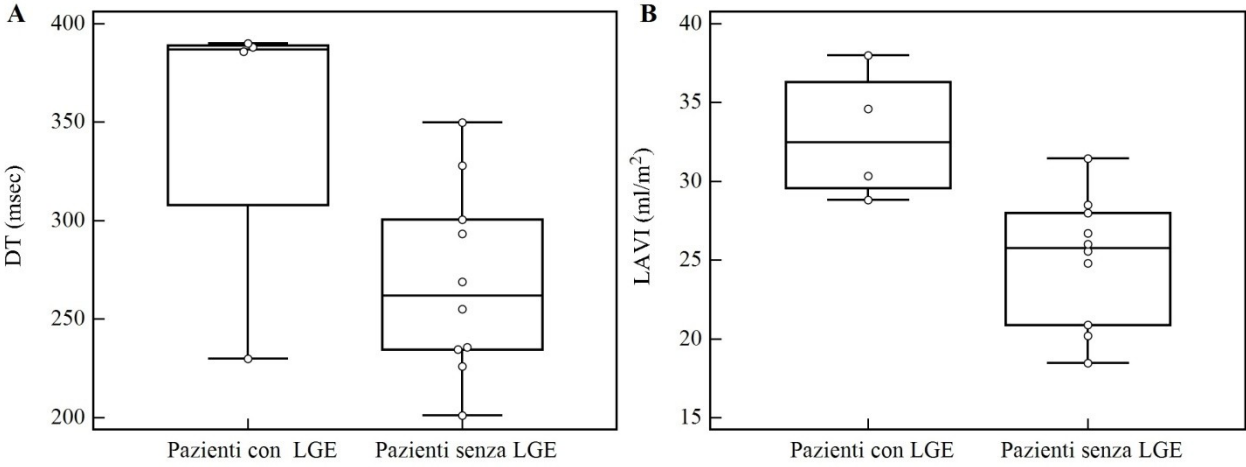


**Figura 2.**





**Figura 3.**



**Figura 4.**

