

**UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI NAPOLI FEDERICO II**



**DOTTORATO DI RICERCA IN**

**MEDICINA CLINICA E SPERIMENTALE**

*CURRICULUM IN SCIENZE CARDIOVASCOLARI E GERONTOLOGICHE*

**XXXIII Ciclo**

*(Anni 2018-2021)*

**Coordinatore: Prof. Francesco Beguinot**

**TESI DI DOTTORATO**

VALUTAZIONE DELLA MASSA VENTRICOLARE SINISTRA NELLA  
CARDIOMIOPATIA IPERTROFICA MEDIANTE ECOCARDIOGRAFIA  
2D: CONVALIDA CON LA RISONANZA MAGNETICA CARDIACA.

TUTOR/RELATORE

**Chiar.mo Prof.**

**NICOLA DE LUCA**

CORRELATORE

**Chiar.ma Prof.**

**MARIA ANGELA LOSI**

CANDIDATO

**Dott.ssa FABRIZIA GRIECO**

# INDICE

Introduzione.....	1
Metodi.....	4
Risultati.....	15
Discussione.....	17
Conclusioni.....	25
Bibliografia.....	26

## INTRODUZIONE

La cardiomiopatia ipertrofica (HCM) è una malattia ereditaria del miocardio, a trasmissione autosomica dominante (con penetranza variabile) caratterizzata da mutazioni di geni che codificano per proteine contrattili.

Tra le cardiomiopatie genetiche è la più comune, con una prevalenza di 1:500 nella popolazione generale [1].

I reperti anatomico-funzionali che la contraddistinguono sono: ipertrofia cardiaca, non spiegabile con le condizioni di carico, ventricolo sinistro non dilatato e FE normale o aumentata.

L'ipertrofia cardiaca è solitamente asimmetrica, con un maggior coinvolgimento, comunemente, a livello del setto interventricolare basale, al di sotto della valvola aortica.

Poiché innegabilmente esiste un'enorme variabilità nei modelli di ipertrofia, non rispecchiate dallo spessore massimo ventricolare sinistro, la massa del VS può essere ritenuta una misura più coerente dell'estensione complessiva dell'ipertrofia del VS.

Tuttavia, a causa della marcata eterogeneità della distribuzione ipertrofica del VS, l'ecocardiografia transtoracica rivela i suoi limiti nel misurare l'LVM, utilizzando le valutazioni geometriche tradizionali [2].

Dunque, un "surrogato" del grado di ipertrofia del VS, lo spessore massimo della parete del VS ecocardiografico, viene utilizzato per stratificare la prognosi della CMI [3].

In realtà la LVM può essere ottenuta in modo affidabile mediante imaging, con la Risonanza Magnetica Cardiaca. Infatti, un marcato aumento della LVM alla RM rappresenta un parametro più sensibile, anche se meno specifico, dello spessore massimo della parete del VS nel predire la mortalità correlata all'HCM [4].

Ciò nonostante, la sua rilevanza, in qualità di marker indipendente per la previsione di eventi avversi, non è stata ancora ben definita nella popolazione generale e nei casi di ipertrofia da sovraccarico di pressione [5-7].

Sebbene l'ecocardiografia 3D abbia dimostrato una discreta attendibilità nella valutazione della LVM nell'HCM [8-9] permangono

alcune sfide da affrontare, tra le quali la scarsa diffusione della stessa nella pratica clinica [10].

Per cui l'individuazione di un metodo ecocardiografico 2D, prontamente disponibile, riconosciuto e validato per valutare la massa nell'HCM, potrebbe migliorare la possibilità di raccogliere una quantità sufficiente di dati per esplorare questo problema su scala epidemiologica.

Lo scopo del presente studio è stato quello di convalidare una valutazione ecocardiografica quantitativa della LVM in pazienti con HCM, utilizzando le misure acquisite dalla RM come gold standard.

## METODI

La nostra popolazione in studio è composta da 73 pazienti afferiti consecutivamente presso il nostro ambulatorio, con diagnosi accertata di CMI, sottoposti a RMC ed ecocardiografia.

Il consenso informato fornitoci dal comitato etico locale (Comitato Etico, Federico II) è stato ottenuto da tutti i pazienti.

La diagnosi di HCM si basava sull'evidenza ecocardiografica di un aumento dello spessore parietale del VS, non spiegabile con le condizioni di carico.

I pazienti sono stati esclusi in caso di ecocardiogrammi subottimali.

In 7 pazienti, parenti di I grado degli affetti da HCM, la diagnosi di HCM si basava sulla presenza di un aumento dello spessore della parete del VS, altrimenti inspiegabile,  $\geq 13$  mm in uno o più segmenti del miocardio del VS. In 15 pazienti la patologia è stata diagnosticata accidentalmente durante lo screening familiare [11, 12].

Le caratteristiche della popolazione studiata sono riportate nella Tabella 1.

## RMC

L'imaging RMC è stata eseguita utilizzando uno scanner da 1.5 T (Giroscan Intera, Philips Medical System, Best, The Netherlands) dotato di un'ampiezza max del gradiente di 30 mT/m e una velocità di variazione max di 150 mT/m/ms.

L'acquisizione della RM è stata guidata dal segnale ECG ed ha incluso immagini cine 2D balanced turbo field echo multiphase-multislice, in asse corto, asse lungo verticale e asse lungo orizzontale; sono state eseguite anche immagini tre camere.

I volumi telediastolico e telesistolico del VS, la massa ventricolare sinistra e lo spessore della parete, sono stati calcolati da una workstation dedicata [13-14].

Per il calcolo della LVM, i bordi endocardici ed epicardici del miocardio ventricolare sinistro sono stati tracciati manualmente su immagini cine ad asse corto successive alla telediastole.

La porzione più basale telediastolica, è stata ispezionata visivamente e ove fosse presente miocardio ventricolare, è stato tracciato e successivamente incluso nella massa.

Particolare cura è stata profusa al fine di evitare di includere trabecole e muscoli papillari nel calcolo della LVM [15].

Il calcolo della massa è stato ottenuto dall'insieme del metodo dei dischi e moltiplicando il volume del muscolo miocardico per 1.05 g/cm<sup>3</sup> [16, 17].

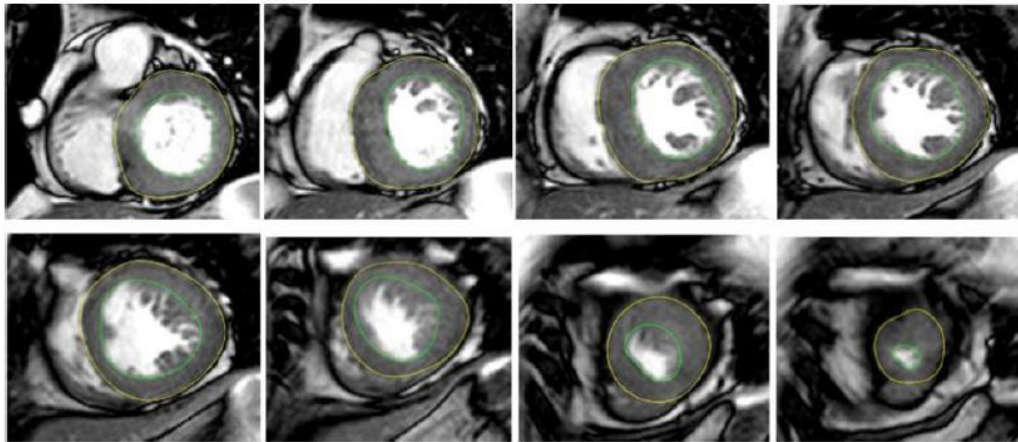
Le misurazioni della RM sono state eseguite due volte da un ricercatore esperto. In ciascun paziente è stato calcolato il rapporto tra LVM e Volume Telediastolico [18].



**Table 1** Characteristics of the studied population

Age (years)	52 ± 16
Sex female, <i>n</i> (%)	14 (23)
Body surface area (m <sup>2</sup> ) (mean ± SD)	1.9 ± 0.2
Proband, <i>n</i> (%)	47 (77)
Echocardiography	
Maximal LV wall thickness (mm) (mean ± SD)	20 ± 5
Biplane LV end-diastolic volume (ml) (mean ± SD)	85 ± 28
LV outflow gradient (mmHg) (mean ± SD)	23 ± 18
LV outflow obstruction (≥ 30 mmHg) (%)	15 (25%)
Mitral E/Eprime (mean ± SD)	11 ± 5
Left atrial volume index (mL/m <sup>2</sup> ) (mean ± SD)	38 ± 16
Cardiac magnetic resonance	
Maximal wall thickness (mm) (mean ± SD)	20 ± 5
LV end-diastolic volume (mL) (mean ± SD)	137 ± 33
LV mass (g) (mean ± SD)	145 ± 66
LV mass index (g/m <sup>2</sup> ) (mean ± SD)	77 ± 32
LV mass/LV end-diastolic volume	1.1 ± 0.4

LV, left ventricular



LVM assessed at cardiac magnetic resonance = 235 g

**Fig. 1** Cardiac magnetic resonance: left ventricular basal short-axis view and its relative end-diastolic endocardial and epicardial volumes of the same patient in Fig. 2. LVM = left ventricular mass

## ECOCARDIOGRAFIA

Sono stati eseguiti ecocardiogrammi completi utilizzando Philips IE33. L'ipertrofia del VS è stata valutata mediante ecocardiografia 2D [19]. La valutazione finale rappresentava la media di tre misurazioni.

L'LVM è stata calcolata da un operatore esperto, il quale non era a conoscenza dei dati acquisiti tramite RM.

Sono stati utilizzati due metodi:

1- Dalla proiezione asse lungo, applicando la formula suggerita dalla Società Americana di Ecocardiografia (  $aseLVM = 0,8 \times [1.04 [IVStd + LVIDd + PWTd]^3 - LVIDd^3] + 0.6 \text{ g} [20];$

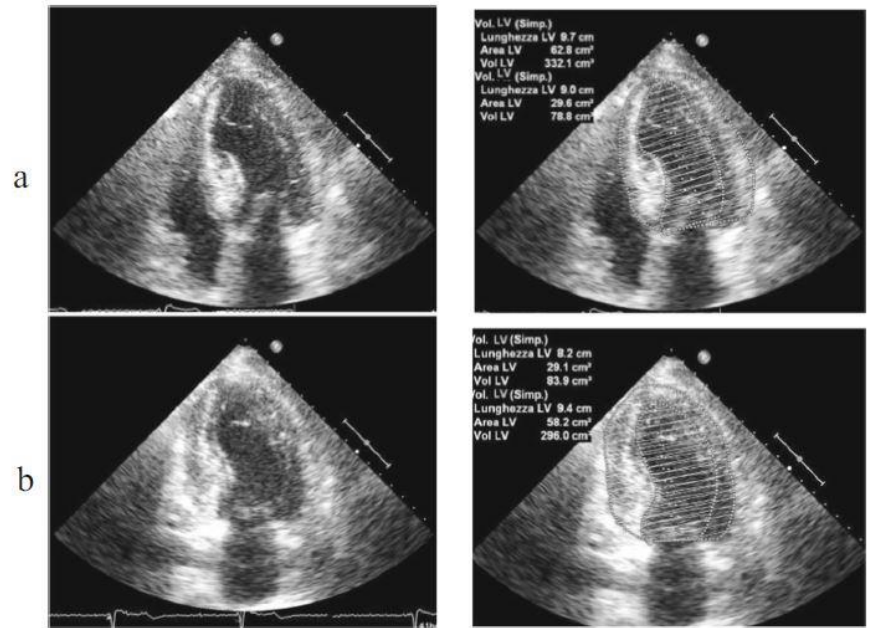
2- Tracciando i volumi epicardici ed endocardici del ventricolo sinistro in telediastole, misurandoli manualmente nelle proiezioni 4 e 2 camere, utilizzando il metodo Simpson; particolare cura è stata osservata per evitare di includere le trabecole (Fig.2).

L'LVM è stata valutata come segue:

$1.04 \times (\text{Volume epicardico VS} - \text{Volume endocardico VS})$  e successivamente denominato echoLVM.

Il rapporto  $echoLVM / LVEDD$  è stato classificato come alto come per il rapporto  $cmrLVM / LVEDV$ .

**Fig. 2** 2D echocardiography: left ventricular 4 (panel a) and 2 (panel b) chamber views and their relative endocardial and epicardial end-diastolic volumes of the same patient in Fig. 1. LVM = left ventricular mass



LVM assessed at 2D echocardiography = 237 g

**Table 2** Inter- and intraobserver variabilities of left ventricular mass in 10 patients

Echocardiographic LV mass measurement by biplane Simpson method						
	Observer 1	Observer 2	<i>p</i>	<i>r</i>	% precision	Repeatability coefficient
Intraobserver variability	122 ± 28	124 ± 29	0.92	0.92	6	6.89
Interobserver variability	122 ± 28	120 ± 23	0.88	0.99	6	6.95

LV, left ventricular

## STATISTICA

I dati sono espressi come media  $\pm$ DS.

L'analisi statistica è stata eseguita utilizzando SPSS versione 21.0 (IBM, Armonk, NY).

La variabilità intraosservatore di echoLVM è stata valutata su letture duplici ottenute dal medesimo osservatore.

La variabilità tra osservatori è stata valutata su letture duplici ottenute da un secondo osservatore.

La prima lettura di ciascun osservatore è stata presa in considerazione per l'analisi statistica della variabilità intraosservatore.

Il test t di Student delle differenze medie tra le letture (intraosservatore e interosservatore) ( $x_1-x_2$ ) è stato utilizzato per

determinare la significatività della differenza sistematica (bias) per ciascuna fonte di variabilità.

La percentuale bias è stata calcolata con la seguente equazione :

$$100 [(x_1-x_2)/(x_1+x_2)/2].$$

Sono stati calcolati anche i coefficienti di correlazione di Pearson per le misurazioni appaiate.

La precisione delle misurazioni (variabilità casuale) è stata calcolata come media del valore assoluto delle differenze  $[(\sum |x_1-x_2|)/n]$ , ove n= numero dei soggetti. La precisione della percentuale è stata come  $100 [(\sum |x_1-x_2|/n) / (x_1+x_2) / 2]$ , mentre il coefficiente di ripetibilità è stato determinato come  $1.96 *SD$  del valore assoluto delle differenze [21].

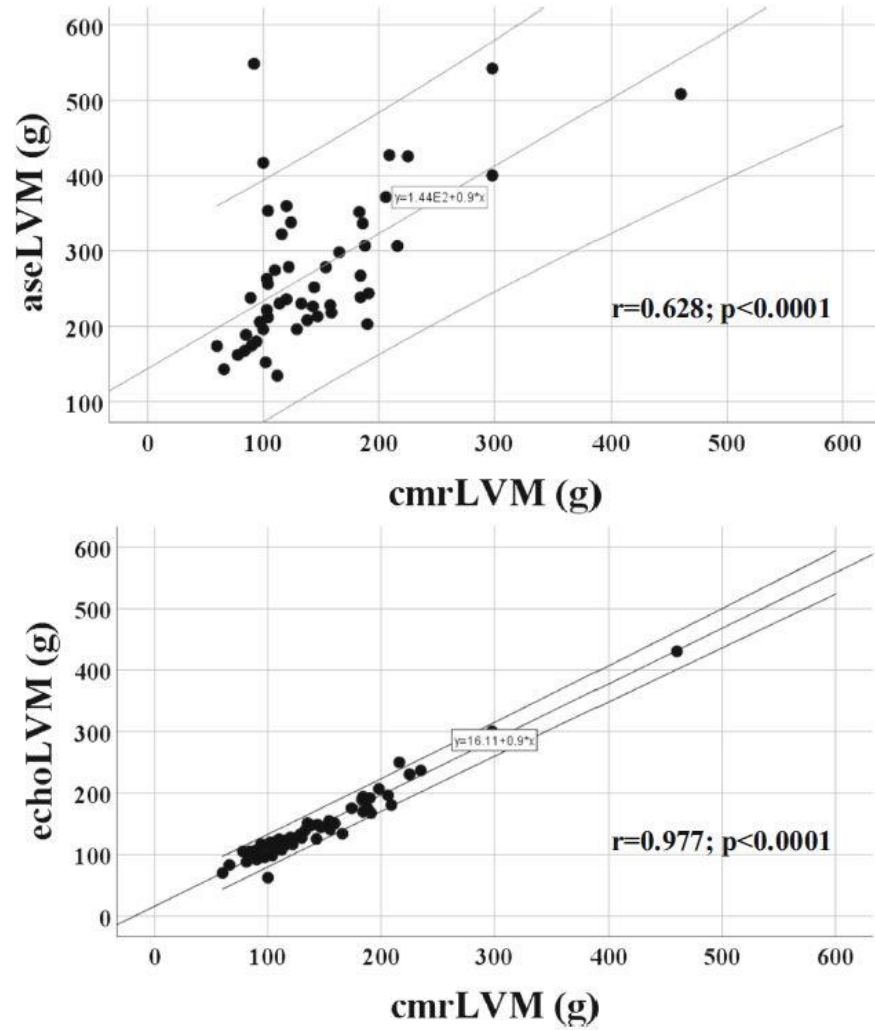
Al fine di valutare il grado di accuratezza della stima della massa del ventricolo sinistro, la correlazione intraclassa tra aseLVM e massa della RM e echoLVM e massa alla RM, è stata eseguita avvalendosi di due modelli random-effects [21].

Per esaminare l'applicabilità nella pratica clinica dell'echoLVM, abbiamo analizzato l'accuratezza per la definizione dell'ipertrofia del VS, utilizzando i cut points proposti da Chuang et al.

Ovvero, massa del VS / superficie corporea  $> 64\text{g/m}^2$  negli uomini e  $> 44\text{g/m}^2$  nelle donne [18].

Un alto rapporto massa VS/Vtd del VS è stato identificato utilizzando i cut points di Chuang et al. cioè  $> 0.95$  negli uomini e  $> 1.15$  nelle donne [18].

**Fig. 3** Scatterplot of left ventricular mass measured at nuclear magnetic resonance (cmrLVM) and of left ventricular mass measured by linear dimension (aseLVM), upper panel, and by 2D echocardiography by Simpson method (echoLVM), lower panel



**Table 3** Differences by paired *t* test between CMR and echo by biplane Simpson method

Variable	CMR	Echo (biplane)	<i>p</i>
LV mass (gr)	145 ± 66	147 ± 61	0.240
LV end-diastolic volume (mL)	137 ± 33	85 ± 28	< 0.0001
LV mass/LV end-diastolic volume ratio	1.1 ± 0.4	1.8 ± 0.8	< 0.0001

LV, left ventricular



## RISULTATI

Undici pazienti (15%) sono stati esclusi dallo studio a causa dell'ecocardiografia non ottimale, pertanto, il campione di popolazione finale era costituito da 61 pazienti (24% donne, età media  $52 \pm 16$  anni, range da 16 a 84 anni).

La TAB.2 evidenzia che la variabilità intra- ed interosservatore hanno mostrato una buona riproducibilità durante la valutazione di echoLVM.

Ai fini di questo studio, cmrLVM è stato considerato il gold standard.

CmrLVM era  $145 \pm 66$  g, aseLVM era  $276 \pm 100$  g, echoLVM era  $147 \pm 61$ g.

C'era dunque sì correlazione tra cmrLVM e aseLVM ( $r = 0.628$ ;  $p < 0.0001$ ) ma la correlazione era sostanzialmente più forte tra cmrLVM ed echoLVM ( $r = 0.77$  ;  $p < 0.0001$ ).

La correlazione intraclassa ha mostrato un'elevata affidabilità di echoLVM nella misurazione della massa ventricolare rispetto a cmrLVM ( $\rho = 0.987$  ;  $CI_s = 0.978-0.992$  ;  $p < 0.0001$ ).

Dunque, l'ipertrofia alla RM (cmrLVH) è stata identificata in 46 pazienti (75%), mentre l'ipertrofia all'ecocardiogramma (echoLVH) era presente in 51 pazienti (85%); l'ecocardiogramma ha identificato l'ipertrofia ventricolare sinistra con una sensibilità del 100%, una specificità del 60% ed un'accuratezza del 90%.

Il volume telediastolico (LVEDV) era significativamente maggiore alla RM rispetto ai dati desunti dall'ecocardiogramma, con il risultato di un rapporto cmrLVM / LVEDV inferiore rispetto al rapporto echoLVM / LVEDV (TAB.3).

Un elevato rapporto cmrLVM / LVEDV era presente in 23 pazienti (38%) mentre un alto rapporto echoLVM / LVEDV era presente in 53 pazienti (87%).

## DISCUSSIONE

Tale studio ha dimostrato per primo che la massa ventricolare sinistra può essere misurata accuratamente mediante ecocardiografia, in pazienti con HCM, avvalendosi di un metodo 2D puro.

Dalla metà degli anni '70, l'LVM stimata ecocardiograficamente [20] è stata utilizzata per definire l'ipertrofia del VS e ha dimostrato di impattare negativamente sulla prognosi cardiovascolare nella popolazione generale, così come nei pazienti ipertesi e con stenosi aortica [5].

La distribuzione asimmetrica dell'ipertrofia nella cardiomiopatia ipertrofica, impedisce l'applicazione della formula validata dalla necropsia, applicata a livello mondiale, suggerita dalle linee guida [22].

Di conseguenza, la RMC è stata eletta il gold standard per la valutazione della massa nella cardiomiopatia ipertrofica.

Ad oggi, il più corposo studio pubblicato inerente al valore prognostico della massa alla RM, ha incluso 264 pazienti con cardiomiopatia ipertrofica ed ha rivelato che l'indice LVM notevolmente aumentato era un parametro più sensibile, anche se meno specifico, dello spessore massimo della parete ventricolare sinistra, nel predire gli outcomes [23].

Tale studio ha dunque suggerito che la massa, individuata alla risonanza, potrebbe essere più rilevante per la valutazione del rischio nella cardiomiopatia ipertrofica e potrebbe condurre ad una revisione delle linee guida nella stratificazione del rischio nell'HCM attualmente basate sull'ecocardiografia [23-24].

Tuttavia, la RMC non viene utilizzata di routine, a causa di costi elevati e della scarsa disponibilità.

Infatti, consultando il Registro di Cardiomiopatia della Società Europea di Cardiologia, su 1739 pazienti con HCM, solo 588 (34%) aveva eseguito la RM, mentre 1684 (il 96%!) aveva eseguito un ecocardiogramma [25], suggerendo che, anche nei prossimi anni,

sarà difficile dimostrare il ruolo della massa VS stimata alla RM su larga scala.

Anche l'ecocardiografia 3D, dimostratasi esser superiore al 2D nella valutazione della massa, avvalendosi dei risultati desunti alla RMC in qualità di gold standard, è stata sinora esiguamente utilizzata nella pratica clinica, a causa di molte ragioni, quali l'assenza di procedure di standardizzazione nella formulazione dei dati, nella metodologia e per gli elevati costi [10].

Con l'intento di valicare tale considerevole lacuna, abbiamo applicato un metodo semplice, immediato, scevro da tecnicismi, per valutare la LVM mediante ecocardiografia 2D, dimostrando che "echoLVM" può esser valutato in oltre l'80 % dei pazienti con HCM.

Inoltre, l'analisi appaiata e la correlazione intraclasse hanno rivelato una buona sensibilità, specificità e accuratezza diagnostica nell'identificazione dell'ipertrofia del VS.

Il metodo adoperato per valutare i volumi epicardici ed endocarditi nel nostro articolo è stato il Simpson biplano. Questo perché il metodo area-lunghezza si è dimostrato non affidabile nella valutazione della massa nella cardiomiopatia ipertrofica [8].

Infatti, il suddetto metodo area-lunghezza considera solo il piano della parete mediale del VS, non tenendo conto della presenza di ipertrofia regionale localizzata alle pareti basali e/o apicali, che riscontriamo frequentemente nei pazienti con HCM.

D'altra parte, il metodo Simpson offre l'opportunità di valutare complessivamente le pareti ventricolari e costituisce notoriamente la più comune modalità per il calcolo del volume ecocardiografico 2D ed è raccomandato dalle linee guida [26], perché indipendente da una forma ventricolare prestabilita [27].

Va sottolineato che la RMC non è solo una tecnica di imaging essenziale per la quantificazione della massa cardiaca, ma anche uno strumento oltremodo prezioso per la valutazione della fibrosi

miocardica mediante il late gadolinium enhancement nei pazienti con HCM, che ci fornisce interessanti informazioni prognostiche.

Il nostro lavoro, dunque, non mira a sostituire la RMC, tuttavia, ad estendere la valutazione ecocardiografica, misurando la massa.

Il semplice approccio proposto dal nostro gruppo, se applicato su larga scala, potrebbe fornire informazioni sul ruolo della massa ventricolare sinistra nella stratificazione del rischio nei pazienti con HCM.

Il nostro articolo conferma che aseLVM non è il metodo di scelta per misurare LVM in presenza di una distribuzione asimmetrica della massa ventricolare sinistra [9,29].

Infatti, malgrado tra i due metodi la correlazione fosse discreta, permaneva una tendenza significativa a una LVM più grande individuata da aseLVM rispetto a quella calcolata alla risonanza, nei pazienti con ipertrofia asimmetrica.

Sebbene esuli dallo scopo primario della presente indagine, la nostra analisi conferma che la massa VS può essere normale nei pazienti con HCM.

Tuttavia, nonostante il 75% dei pazienti con ipertrofia ventricolare sinistra alla risonanza, il rapporto massa VS / volume telediastolico VS era anomalo solo nel 38% dei casi, mentre il rapporto massa VS / volume telediastolico VS all'ecocardiografia era anomalo, come atteso dal volume inferiore, nell'87% dei casi.

Lo spettro fisiopatologico della cardiomiopatia ipertrofica è caratterizzato da ipertrofia del VS, a scapito della dimensione della cavità ventricolare sinistra, il che contribuisce sia alla disfunzione diastolica che all'ostruzione del tratto di efflusso del ventricolo sinistro [30,31].

Gli studi volti a comprendere il ruolo di queste caratteristiche nelle implicazioni fisiopatologiche, nella presentazione clinica e nella prognosi dell'HCM, sono stati condotti mediante ecocardiografia [30-33].



La constatazione che il rapporto massa VS alla risonanza / volume telediastolico VS è anormale solo in un numero esiguo di pazienti, pone il quesito se tale tecnica, piuttosto che l'ecocardiografia sia in grado di indagare la fisiopatologia della malattia. Per farlo andrebbe valutato se questa differenza sostanziale rifletta meglio la fisiopatologia dell'HCM.

## LIMITAZIONI DELLO STUDIO

La principale limitazione in questo studio è che l'ottenimento della massa ventricolare sinistra, mediante ecocardiografia, potrebbe non essere fattibile in pazienti con finestre ecocardiografiche scadenti. Di conseguenza, la RMC resta il gold standard per la valutazione delle anomalie anatomiche e morfologiche nei pazienti con HCM [34].

## CONCLUSIONI

L' echoLVM può essere valutata, mediante ecocardiografia 2D in pazienti con HCM, risultando uno strumento pratico, immediato e potenzialmente efficace negli studi che indagano il ruolo prognostico della massa ventricolare sinistra nella cardiomiopatia ipertrofica.

## **Bibliografia.**

1. Maron, B. J., Gardin, J. M., Flack, J. M., Gidding, S. S., Kurosaki, T. T., & Bild, D. E. (1995). Prevalence of hypertrophic cardiomyopathy in a general population of young adults. Echocardiographic analysis of 4111 subjects in the CARDIA Study. Coronary Artery Risk Development in (Young) Adults. *Circulation.*, 92, 785–789.
2. Devereux, R. B., Alonso, D. R., Lutas, E. M., Gottlieb, G. J., Campo, E., Sachs, I., et al. (1986). Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings. *The American Journal of Cardiology*, 57, 450–458.
3. Spirito, P., Bellone, P., Harris, K. M., Bernabo, P., Bruzzi, P., & Maron, B. J. (2000). Magnitude of left ventricular hypertrophy and risk of sudden death in hypertrophic cardiomyopathy. *The New England Journal of Medicine.*, 342, 1778–1785.
4. Maron, M. S., Maron, B. J., Harrigan, C., Buross, J., Gibson, C.M.,

Olivotto, I., et al. (2009). Hypertrophic cardiomyopathy phenotype revisited after 50 years with cardiovascular magnetic resonance. *Journal of the American College of Cardiology*, 54, 220–228.

5. Manyari, D. E. (1990). Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. *The New England Journal of Medicine*, 323, 1706–1707.

6. Gerdts, E., Izzo, R., Mancusi, C., Losi, M. A., Manzi, M. V., Canciello, G., et al. (2018). Left ventricular hypertrophy offsets the sex difference in cardiovascular risk (the Campania Salute Network). *International Journal of Cardiology*, 258, 257–261.

7. Gerdts, E., Rossebo, A. B., Pedersen, T. R., Cioffi, G., Lonnebakken, M. T., Cramariuc, D., et al. (2015). Relation of left ventricular mass to prognosis in initially asymptomatic mild to moderate aortic valve stenosis. *Circulation. Cardiovascular Imaging*, 8, e003644.

8. Chang, S. A., Kim, H. K., Lee, S. C., Kim, E. Y., Hahm, S. H., Kwon, O. M., et al. (2013). Assessment of left ventricular mass in hypertrophic cardiomyopathy by real-time three-dimensional echocardiography using single-beat capture image. *Journal of the American Society of Echocardiography*, 26, 436–442.

9. Avegliano, G. P., Costabel, J. P., Asch, F. M., Sciancalepore, A., Kuschnir, P., Huguet, M., Tobon-Gomez, C., et al. (2016). Utility of real time 3D echocardiography for the assessment of left ventricular mass in patients with hypertrophic cardiomyopathy: comparison with cardiac magnetic resonance. *Echocardiography*, 33, 431–436.

10. Lang, R. M., Addetia, K., Narang, A., & Mor-Avi, V. (2018). 3-dimensional echocardiography: latest developments and future directions. *JACC: Cardiovascular Imaging*, 11, 1854–1878.

11. Authors/Task Force M, Elliott, P. M., Anastasakis, A., Borger, M. A., Borggrefe, M., Cecchi, F., et al. (2014). 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy: the Task Force for the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*, 35, 2733–2779.

12. Ciampi, Q., Betocchi, S., Losi, M. A., Ferro, A., Cuocolo, A., Lombardi, R., et al. (2007). Abnormal blood-pressure response to exercise and oxygen consumption in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Journal of Nuclear Cardiology: official publication of the American Society of Nuclear Cardiology.*, 14, 869–875.

13. Imbriaco, M., Pellegrino, T., Piscopo, V., Petretta, M., Ponsiglione, A., Nappi, C., et al. (2017). Cardiac sympathetic neuronal damage precedes myocardial fibrosis in patients with Anderson-Fabry disease. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 44, 2266–2273.

14. Imbriaco, M., Nappi, C., Puglia, M., De Giorgi, M., Dell'Aversana, S., Cuocolo, R., et al. (2017). Assessment of acute myocarditis by cardiac magnetic resonance imaging: comparison of qualitative and quantitative analysis methods. *Journal of Nuclear Cardiology* 2019, 26, 857–865.

15. Weinsaft, J. W., Cham, M. D., Janik, M., Min, J. K., Henschke, C. I., Yankelevitz, D. F., et al. (2008). Left ventricular papillary muscles and trabeculae are significant determinants of cardiac MRI volumetric measurements: effects on clinical standards in patients with advanced systolic dysfunction. *International Journal of Cardiology*, 126, 359–365.

16. Rickers, C., Wilke, N.M., Jerosch-Herold, M., Casey, S. A., Panse, P., Panse, N., et al. (2005). Utility of cardiac magnetic resonance imaging in the diagnosis of hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*, 112, 855–861.

17. Myerson, S. G., Bellenger, N. G., & Pennell, D. J. (2002).



Assessment of left ventricular mass by cardiovascular magnetic resonance. *Hypertension.*, 39, 750–755.

18. Chuang, M. L., Gona, P., Hautvast, G. L., Salton, C. J., Breeuwer, M., O'Donnell, C. J., et al. (2014). CMR reference values for left ventricular volumes, mass, and ejection fraction using computer-aided analysis: the Framingham Heart Study. *Journal of Magnetic Resonance Imaging: JMRI.*, 39, 895–900.

19. Klues, H. G., Schiffers, A., & Maron, B. J. (1995). Phenotypic spectrum and patterns of left ventricular hypertrophy in hypertrophic cardiomyopathy: morphologic observations and significance as assessed by two-dimensional echocardiography in 600 patients. *Journal of the American College of Cardiology*, 26, 1699–1708.

20. Devereux, R. B., & Reichek, N. (1977). Echocardiographic determination of left ventricular mass in man. Anatomic validation of the method. *Circulation.*, 55, 613–618.

21. Canciello, G., de Simone, G., Izzo, R., Giamundo, A., Pacelli, F., Mancusi, C., et al. (2017). Validation of left atrial volume estimation by left atrial diameter from the parasternal long-axis view. *Journal of the American Society of Echocardiography: official publication of the American Society of Echocardiography.*, 30, 262–269.
22. Williams, B., Mancia, G., Spiering, W., Agabiti Rosei, E., Azizi, M., Burnier, M., et al. (2018). 2018 ESC/ESH guidelines for the management of arterial hypertension. *European Heart Journal*, 39, 3021–3104.
23. Olivotto, I., Maron, M. S., Autore, C., Lesser, J. R., Rega, L., Casolo, G., et al. (2008). Assessment and significance of left ventricular mass by cardiovascular magnetic resonance in hypertrophic cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology*, 52, 559–566.
24. Maron, B. J., McKenna, W. J., Danielson, G. K., Kappenberger, L.

J., Kuhn, H. J., Seidman, C. E., et al. (2003). American College of Cardiology/European Society of Cardiology clinical expert consensus document on hypertrophic cardiomyopathy. A report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines. *Journal of the American College of Cardiology*, 42, 1687–1713.

25. Charron, P., Elliott, P. M., Gimeno, J. R., Caforio, A. L. P., Kaski, J. P., Tavazzi, L., et al. (2018). The Cardiomyopathy Registry of the EURObservational Research Programme of the European Society of Cardiology: baseline data and contemporary management of adult patients with cardiomyopathies. *European Heart Journal*, 39, 1784–1793.

26. Lang, R. M., Badano, L. P., Mor-Avi, V., Afilalo, J., Armstrong, A., Ernande, L., et al. (2015). Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European

Association of Cardiovascular Imaging. *Journal of the American Society of Echocardiography*, 28, 1–39.

27. Schiller, N. B., Shah, P. M., Crawford, M., DeMaria, A., Devereux, R., Feigenbaum, H., et al. (1989). Recommendations for quantitation of the left ventricle by two-dimensional echocardiography.

American Society of Echocardiography Committee on Standards, Subcommittee on Quantitation of Two-Dimensional Echocardiograms. *Journal of the American Society of Echocardiography*, 2, 358–367.

28. Maron, B. J. (2018). Clinical course and management of hypertrophic cardiomyopathy. *The New England Journal of Medicine*, 379, 655–668.

29. Tuseth, N., Cramariuc, D., Rieck, A. E., Wachtell, K., & Gerds, E. (2010). Asymmetric septal hypertrophy - a marker of hypertension in aortic stenosis (a SEAS substudy). *Blood Pressure*, 19, 140–144.

30. Wigle, E. D., Sasson, Z., Henderson, M. A., Ruddy, T. D., Fulop, J., Rakowski, H., et al. (1985). Hypertrophic cardiomyopathy. The importance of the site and the extent of hypertrophy. A review. *Progress in Cardiovascular Diseases*, 28, 1–83.

31. Manganelli, F., Betocchi, S., Losi, M. A., Briguori, C., Pace, L., Ciampi, Q., et al. (1999). Influence of left ventricular cavity size on clinical presentation in hypertrophic cardiomyopathy. *The American Journal of Cardiology*, 83, 547–552.

32. Manganelli, F., Betocchi, S., Ciampi, Q., Storto, G., Losi, M. A., Violante, A., et al. (2002). Comparison of hemodynamic adaptation to orthostatic stress in patients with hypertrophic cardiomyopathy with or without syncope and in vasovagal syncope. *The American Journal of Cardiology*, 89, 1405–1410.

33. Maron, B. J., & Spirito, P. (1998). Implications of left ventricular remodeling in hypertrophic cardiomyopathy. *The American Journal of Cardiology*, 81, 1339–1344.

34. Seo, H. Y., Lee, S. P., Park, J. B., Lee, J. M., Park, E. A., Chang, S. A., et al. (2015). Discrepancies in left ventricular mass calculation based on echocardiography and cardiovascular magnetic resonance measurements in patients with left ventricular hypertrophy. *Journal of the American Society of Echocardiography: official publication of the American Society of Echocardiography.*, 28, 1194–1203 e2.