

TEZĂ DE DOCTORAT

Valoarea prognostică a fibrozei și rigidității miocardice la pacienții cu cardiomiopatie hipertrofică

Doctorand : **Mureșan Ioana-Dănuța**

Conducător de doctorat : **Conf. dr. Lucia Agoșton-Coldea**

CUPRINS

INTRODUCERE

STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII

1. Cardiomiopatia hipertrofică- generalități

- 1.1. Definiție și prevalență
- 1.2. Evoluția clinică și istoria naturală a bolii

2. Genetica și histopatologia în cardiomiopatia hipertrofică

- 2.1. Mutația proteinelor sarcomerice
- 2.2. Fibroza miocardică și implicațiile prognostice
- 2.3. Testarea și terapia genică

3. Diagnosticul cardiomiopatiei hipertrofice

- 3.1. Diagnosticul clinic
- 3.2. Investigații paraclinice
 - 3.2.1. ECG
 - 3.2.2. Ecocardiografia
 - 3.2.2.1. Confirmarea hipertrofiei miocardice
 - 3.2.2.2. Funcția sistolică VS
 - 3.2.2.3. Funcția diastolică VS
 - 3.2.2.4. Evaluarea obstrucției ventriculare
 - 3.2.2.5. Regurgitarea mitrală în CMH
 - 3.2.3. Imagistica prin rezonanță magnetică nucleară
 - 3.2.4. Alte metode imagistice
- 3.3. Diagnosticul diferențial
- 3.4. Stratificarea riscului la pacienții cu CMH

4. Forme de cardiomiopatie hipertrofică

- 4.1. CMH sublinică
- 4.2. CMH clasic
 - 4.2.1. Hipertrofia bazală a septului
 - 4.2.2. Forma medio-ventriculară
 - 4.2.3. Forma simetrică
 - 4.2.4. Forma apicală
 - 4.2.5. Forma focală
- 4.3. CMH a ventriculului drept
- 4.4. Faza de “burn-out” sau “end-stage
- 4.5. Remodelarea adversă

5. Tratament

- 5.1. Farmacologic
- 5.2. Invaziv
 - 5.2.1. Ablația septală cu alcool
 - 5.2.2. Miectomie

CONTRIBUȚIA PERSONALĂ

1. Ipoteza de lucru/obiective

2. Metodologie generală

3. Studiul 1 - Funcția ventriculară și rolul fibrozei miocardice la pacienții cu cardiomiopatie hipertrofică- o evaluare prin cIRM

3.1. Introducere

3.2. Ipoteza de lucru/obiective

3.3. Material și metodă

3.4. Rezultate

3.5. Discuții

3.6. Concluzii

4. Studiul 2 - Caracterizarea formei și funcției atriului stâng prin intermediul cIRM la pacienții cu cardiomiopatie hipertrofică

4.1. Introducere

4.2. Ipoteza de lucru/obiective

4.3. Material și metodă

4.4. Rezultate

4.5. Discuții

4.6. Concluzii

5. Studiul 3 – Evaluarea regurgitării mitrale prin cIRM și a consecințelor acesteia la pacienții cu CMH

5.1. Introducere

5.2. Ipoteza de lucru/obiective

5.3. Material și metodă

5.4. Rezultate

5.5. Discuții

5.6. Concluzii

6. Concluzii generale (sinteză)

7. Originalitatea și contribuțiile inovative ale tezei

REFERINȚE

Cuvinte-cheie : cardiomiopatia hipertrofică, imagistica prin rezonanță magnetică nucleară, moartea cardiacă subită, atriu stâng, regurgitarea mitrală

ABREVIERI UTILIZATE ÎN TEXT

AS	atriul stâng
ATP	adenozin tri-fosfat
cIRM	Imagistica cardiacă prin rezonanță magnetică nucleară
CMH	cardiomiopatia hipertrofică
CMHNO	cardiomiopatie hipertrofică non-obstructivă
CMHO	cardiomiopatie hipertrofică obstructivă
ECG	electrocardiograma
ECVM	evenimente cardio-vasculare majore
FAA	flux aortic anterograd
FEVS	fracția de ejecție a ventriculului stâng
FiA	fibrilație atrială
FOV	câmp de vizualizare
FRM	fracția regurgitantă mitrală
FT-CMR	secvență feature-tracking cIRM
FV	volum de umplere
HTA	hipertensiune arterială
HVS	hipertrofia ventriculară stângă
IC	insuficiența cardiacă
ICD	cardiodefibrilator implantabil
IMC	indicele de masă corporală
LA-LGE	captarea tardivă de gadolinium la nivelul atriului stâng
LAS	strain longitudinal VS
LASI	indicele de sfericitate al atriului stâng
LAV	volum AS
LAV_i	volum AS indexat
LGE	captarea tardivă a gadoliniumului
MCS	moarte cardiacă subită
MVS	masa ventriculului stâng
NT-proBNP	fragmentul N terminal al peptidului natriuretic atrial
OR	odds ratio
PC-cIRM	secvență cIRM- contrast de fază
RM	regurgitare mitrală
SAM	mișcarea sistolică anterioară a valvei mitrale
SIV	septul interventricular
SSFP	steady-state free precession

TE	timp echo
TEVS	tractul de ejecție al ventriculului stâng
TR	timp de repetiție
VB-VS	volum bătaie VS
VD	ventricul drept
VRM	volumul regurgitant mitral
VS	ventricul stâng

INTRODUCERE

Cardiomiopatia hipertrofică (CMH) reprezintă o patologie a miocardului, a cărei importanță crește exponențial prin repercursiunile asupra structurilor adiacente, funcției cardiace globale și a riscurilor pe care le implică. Descrisă inițial în 1868 și caracterizată prin multiple variante clinice, rămâne și la acest moment o patologie subdiagnosticată, cu implicații prognostice majore, fiind cea mai frecventă boală cardio-vasculară cu transmitere genetică.

Importanța diagnosticului precoce și acurat al CMH derivă din multitudinea de variante clinice prin care se poate manifesta, începând cu lipsa simptomatologiei până la moarte cardiacă subită (MCS). Abordarea diagnostică a acestor pacienți presupune astfel investigații exhaustive, biologice și imagistice. Fiind o patologie cu transmitere genetică, probele biologice diagnostice sunt reprezentate de teste genetice, iar progresia în acest sens este impresionantă. Tehnicile imagistice implică în primul rând ecocardiografia, cea mai accesibilă metodă de investigație, însă "standardul de aur" pentru diagnosticul și evaluarea morfologică în CMH este reprezentat de imagistica cardiacă prin rezonanță magnetică nucleară (cIRM). Coroborarea datelor ce derivă din aceste investigații conduc la un diagnostic complet, ce oferă date care ajută la cuantificarea severității și evoluția patologiei și contribuie invariabil la stabilirea prognosticului bolii.

STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII

CMH este cea mai frecventă afecțiune cardio-vasculară cu transmitere genetică, cauza principală fiind reprezentată de mutația proteinelor sarcomerice. Se definește astfel ca o hipertrofie a miocardului ventricular (HVS), în absența altor patologii cardiace, sistemice sau metabolice care ar putea determina creșterea masei miocardice. Cele mai frecvente mutații sarcomerice, cuprinzând 70% din cazurile de CMH, sunt reprezentate de lanțul greu al β -miozinei (MYH7) și proteina C de legare a miozinei (MYBPC3). Se cunosc peste 11 mutații ale genelor care codifică proteinele sarcomerice. Legat de acest aspect, din punct de vedere al tratamentului, dezvoltarea terapiei genice este la acest moment pe panta ascendentă a progresiei iar rezultatele acesteia ar putea fi inovatoare în ceea ce privește pacienții cu CMH

Principalele modificări la nivel celular, reprezentative pentru CMH sunt ilustrate de triada: hipertrofia miocitară, distribuția dezorganizată a miocitelor și fibroza miocardică. Identificarea unui singur factor declanșator rămâne controversată, toate aceste procese fiind interconectate. În CMH, remodelarea cardiacă prin fibroză miocardică se poate defini ca un proces adaptativ și maladaptativ în același timp, secundar tulburărilor de formare și degradare a matricii extracelulare. Principalele forme de fibroză sunt reprezentate de: fibroza interstițială, fibroza de înlocuire și forma mixtă. Remodelarea cardiacă rămâne un proces progresiv cu implicații prognostice majore, descrierea modificărilor histopatologice fiind importantă în evoluția ulterioară a metodelor de diagnostic, în vederea evidențierii precoce a disfuncției VS și prevenirea primară a MCS.

În ceea ce privește diagnosticul, tabloul clinic al pacienților cu CMH variază, după cum am mai menționat, de la asimptomatici până la fenomene de insuficiență cardiacă (IC) acută, chiar edem pulmonar acut. Cele mai frecvente simptome întâlnite sunt fatigabilitatea, scăderea toleranței la efort, dispneea de efort și angina pectorală. Majoritatea pacienților cu CMH prezintă modificări ale electrocardiografei (ECG) în funcție de locul și gradul hipertrofiei miocardice; doar 6% dintre cei cu CMH au un ECG normal. Ghidurile actuale recomandă o evaluare inițială prin ecografie în vederea stabilirii diagnosticului de CMH, care să cuprindă confirmarea și localizarea HVS, morfologiei valvei mitrale, inclusiv mișcarea sistolică anterioară (SAM), obstrucția TEVS și funcția VS. cIRM a devenit "standardul de aur" pentru evaluarea pacienților cu CMH. Superioritatea față de alte metode imagistice, comparația cea mai frecventă fiind cu ecocardiografia, derivă din posibilitatea de a vizualiza și caracteriza corespunzător toate structurile cardiace, inclusiv din punct de vedere hemodinamic. Această metodă ocupă tot mai mult teren și în domeniile în care ecocardiografia primează, cum ar fi deformarea miocardică sau evaluarea funcției diastolice VS.

Evaluarea riscului de MCS este o componentă importantă în managementul clinic al pacienților cu CMH, fiind principala cauză de deces la adulții tineri (sub 30 de ani). Prevalența MCS este estimată la 1% anual, scăzând cu înaintarea în vârstă. Deși mulți pacienți cu CMH sunt asimptomatici inițial, MCS poate fi prima manifestare clinică a bolii.

Tratamentul farmacologic are în primul rând rolul de a îmbunătăți calitatea vieții și a reduce complicațiile, atât pentru pacienții simptomatici, cât și asimptomatici. Nici un tratament aprobat până la acest moment nu s-a dovedit eficient în încetinirea progresiei bolii, cu excepția dilitiazemului, care are un efect favorabil prin impactul asupra remodelării ventriculului stâng (VS). Scopul tratamentului este de reducere a gradientului în TEVS și managementul aritmiilor, cele mai frecvente fiind FiA și aritmiile ventriculare. Tratamentul invaziv se adresează pacienților cu CMHO simptomatici, clasa funcțională NYHA III-IV, cu un gradient maxim în TEVS de peste 50 mmHg, în ciuda unui tratament medicamentos maximal. Există două proceduri care se efectuează la acești pacienți: miectomia septala (procedura Morrow) și ablația septală cu alcool. Alegerea metodei de reducere a masei ventriculare depinde de caracteristicile pacientului, fenotipul bolii și preferințele pacientului.

CONTRIBUȚIA PERSONALĂ

Ipoteza de lucru/obiective

Proiectul de cercetare se structurează în 3 studii clinice prospective.

1. Primul studiu a avut în prim plan rolul cIRM în evaluarea morfologică și funcțională a VS, în special a fibrozei miocardice la pacienții cu CMH.
2. Al 2-lea studiu descrie importanța caracterizării prin cIRM a atriului stâng (AS) și repercursiunile disfuncției atriale, care este atât primară cât și secundară la pacienții cu CMH.
3. Al 3-lea studiu urmărește evaluarea aparatului valvular mitral, respectiv a severității regurgitării mitrale (RM) la pacienții cu CMH, utilizând cIRM ca metodă imagistică.

Metodologie generală

Criteriile de includere au fost reprezentate de: HVS ≥ 15 mm a unuia sau mai multor segmente, la populația adultă; HVS ≥ 13 mm la adulții cu rude de gradul I diagnosticate cu CMH; absența altor patologii care ar putea cauza HVS;

Constatarea HVS s-a efectuat inițial prin ecocardiografie și s-a confirmat ulterior prin cIRM.

Criteriile de excludere au cuprins: istoric de afectare coronariană, alte cardiomiopatii, boli valvulare semnificative sau boli cardiace congenitale; antecedente de miectomie sau ablație septală cu alcool; FiA permanentă la momentul intrării în studiu; contraindicații la evaluarea imagistică prin cIRM (dispozitive metalice incompatibile, boală renală cronică cu rata de filtrare glomerulară <30 ml/min/1.73 m², claustrofobie); refuzul de a participa la studiu.

Toate explorările de cIRM s-au efectuat cu sincronizare ECG, cu un aparat de rezonanță magnetică de 1.5 Tesla, Magnetom Symphony, Siemens Medical Solutions, Erlanger, Germania. Toate achizițiile au fost făcute în apnee completă. Un protocol standard de scanare, în concordanță cu recomandările internaționale a fost aplicat pentru toți subiecții incluși în studiu.

Analiza statistică a fost realizată cu ajutorul programului de calcul statistic intitulat MedCalc (Versiunea 19.1.7, MedCalc Software, Belgia). Toate datele au fost testate folosind testul Kolmogorov – Smirnov. Datele au fost exprimate ca medie, mediană ± deviație standard sau procentual.

Studiul 1. Funcția ventriculară și rolul fibrozei miocardice la pacienții cu cardiomiopatie hipertrofică- evaluare prin cIRM

Scopul acestui studiu a fost în primul rând de a identifica pacienții cu CMH la care riscul de MCS justifică implantarea în prevenție primară a unui cardiodefibrilator implantabil (ICD). Indicațiile din literatură, specific ghidurile europene și americane, utilizează diferite stratificări și criterii de risc în acest sens.

Acest studiu a fost unul observațional, prospectiv, în care au fost incluși 105 pacienți cu CMH. Aceștia au fost evaluați în cadrul Departamentului de Medicină Internă al Universității de Medicină și Farmacie “Iuliu Hațieganu” Cluj Napoca, în perioada Martie 2019- Martie 2021. Pentru fiecare pacient s-a efectuat: ECG de suprafață în 12 derivații, monitorizare Holter – ECG pe 48 de ore, ecocardiografie, angioCT coronarian și cIRM; de asemenea s-a dozat fragmentul NT al peptidului natriuretic atrial (NT-proBNP). Imaginile cIRM au fost analizate și evaluate de către doi operatori independenți, cu o experiență de peste 10 ani în imagistica cardiovasculară, în regim “orb” la datele clinice. În studiul nostru am evaluat funcția cardiacă, sistolică și diastolică, precum și fibroza miocardică, cuantificată prin captarea tardivă a gadoliniumului (LGE), la pacienții cu CMH, prin intermediul cIRM, în vederea îmbunătățirii strategiilor de stratificare a riscului de MSC.

Studiul actual a fost primul care a evaluat extensiv, prin intermediul cIRM, disfuncția diastolică VS. Principalele constatări ale studiului au fost: (1) LGE cantitativ crescut, raportat la masa miocardului, se corelează cu un risc semnificativ mai mare de MCS, (2) LGE poate fi considerat un factor de predicție independent al ECVM, (3) severitatea remodelării structurale a AS este în strânsă corelație cu disfuncția diastolică VS, permițând chiar clasificarea disfuncției diastolice în funcție de LAV, (4) LAS, presiunile de umplere VS crescute și HVS sunt semnificativ afectate la pacienții cu CMH, având efect și asupra funcției AS, (5) funcția și volumul VD sunt de asemenea afectate la pacienții cu CMH.

Dintre limite menționăm cohorta de mici dimensiuni a pacienților cu CMH; studiul s-a concentrat pe evaluarea fibrozei miocardice, fără a realiza o comparație detaliată a acesteia în funcție de prezența obstrucției LVOT. O altă limită ar fi absența pacienților cu ICD, care ar fi putut oferi date relevante pentru cuantificarea ECVM.

În concluzie, acest studiu a reușit să demonstreze că cIRM reprezintă o metodă valoroasă de evaluare a fibrozei miocardice și de predicție a riscului de MCS. cIRM reprezintă o metoda fezabilă de caracterizare a funcției diastolice, în corelație cu modificările AS la acești pacienți.

Studiul 2. Caracterizarea geometriei și funcției atriului stâng prin intermediul cIRM la pacienții cu cardiomiopatie hipertrofică

Am realizat un studiu observațional, prospectiv, în care au fost incluși 105 pacienți cu CMH. S-au înregistrat datele demografice incluzând vârsta, sex, înălțime, greutate, istoricul medical, simptomele cardiovasculare (dispnee, sincopă, palpitații) și medicația curentă. Pentru fiecare pacient s-a efectuat o ECG de suprafața în 12 derivații, monitorizare Holter – ECG pe 24 de ore, ecocardiografie și cIRM; de asemenea s-a dozat fragmentul NT al peptidului natriuretic atrial (NT-proBNP). Riscul de MCS a fost calculat conform ghidului Societății Europene de Cardiologie.

Obiectivele avute în vedere în acest studiu au fost: evaluarea celor trei funcții (de rezervor, de conduct și de pompă) ale AS la pacienții cu CMH; caracterizarea geometriei și a volumelor AS la pacienții cu CMH; descrierea procesului de remodelare AS la pacienții cu CMH; corelarea modificărilor de geometrie și funcție AS cu disfuncția diastolică VS; stabilirea unor potențiale legături între parametri de evaluare ai AS cu funcția VS, parametrii susceptibili să indice evoluția pacienților cu CMH.

Până la acest moment, studiul actual a fost primul care demonstrează existența unor legături semnificative între geometria și funcțiile fazice ale AS, evaluate prin cIRM, și funcția diastolică VS. Principalele constatări ale studiului au fost:

(1) afectarea funcțiilor fazice ale AS, incluzând funcția de rezervor, cea de pompă și cea de conduct, are loc anterior creșterii LAV și sunt semnificativ mai scăzute la pacienții cu CMH;

(2) LAS, presiunile de umplere VS crescute și HVS au efect asupra funcției de rezervor a AS;

(3) remodelarea structurală AS este în corelație cu disfuncția diastolică VS;

(4) LASI și strain-ul AS pot fi considerați factori predictorii pentru afectarea funcției de rezervor a AS;

Examinarea prin cIRM este "gold standardul" pentru evaluarea structurală și funcțională a remodelării AS, fiind și examinarea de elecție la pacienții cu CMH.

La fel ca în orice studiu, nici în cazul nostru nu au lipsit anumite limitări. În primul rând trebuie menționat că nu există un protocol standardizat și ajustat pentru cIRM în vederea evaluării funcției diastolice VS. Cu toate că ecocardiografia reprezintă apanajul caracterizării funcției diastolice, cIRM este totuși o metodă fezabilă de calcul ai aceluiași parametrii.

În concluzie, am reușit să demonstrăm că evaluarea pacienților cu CMH prin cIRM este o metodă fezabilă pentru descrierea geometriei și funcției AS. La pacienții cu CMH, toate cele trei funcții fazice ale AS au fost scăzute anterior modificărilor de volum. Funcția de rezervor AS este influențată de mai mulți parametri: în ceea ce privește VS menționăm grosimea miocardului, presiunile de umplere și deformarea miocardului, iar referitor la AS, subliniem importanța LASI și a strain-ului AS.

Studiul 3. Evaluarea regurgitării mitrale prin cIRM și a consecințelor acesteia la pacienții cu CMH

Studiul efectuat a fost unul prospectiv, incluzând 130 de pacienți cu diagnosticul de CMH. Pacienții au fost evaluați prin cIRM în perioada martie 2019- ianuarie 2022.

Scopul acestui studiu a fost în primul rând evaluarea severității RM prin cIRM la pacienții cu CMH. Luând în considerare importanța afectării AS la acești pacienți, am decis evidențierea corelației dintre diverși parametri de evaluare a AS și patologia valvulară mitrală, informații cu potențial în conduita diagnostică, terapeutică și prognostică a pacienților cu CMH.

Studiul actual a fost primul studiu care a evidențiat prin intermediul cIRM anumite corelații relevante între severitatea RM și parametrii precum: VRM, FRM, LAV_i și raportul E/E', la pacienții cu CMH.

Principalele descoperiri ale acestui studiu au fost:

1) VRM și FRM reprezintă parametrii de referință în cuantificarea gradului de RM;

2) LAV_i și raportul E/E' sunt ambele corelate cu VRM și FRM, având implicații majore în severitatea RM;

3) RM severă se asociază cu LAV_i și raportul E/E' crescute, precum și cu prezența SAM;

4) RM severă este mai frecvent întâlnită la pacienții cu CMHO, în strânsă corelație cu SAM;

5) severitatea RM are repercursiuni asupra funcției VS, atât sistolice cât și diastolice;

Ca și limite ale studiului, menționăm lipsa unor valori de referință standard pentru cuantificare RM prin cIRM, metoda fiind considerată acurată din dovezile asupra răspunsului fiziologic al VS și rezultatele clinice. Deși multiple studii relevă o corelare modestă între cIRM și ecocardiografie, în studiul nostru am folosit aceleași valori pentru VRM și FRM în gradarea RM.

În cadrul evaluării severității RM prin cIRM, cei mai importanți parametri sunt VRM, FRM și obstrucția TEVS. Acesta este primul studiu care aduce în prim plan la pacienții cu diagnosticul de CMH, prin intermediul cIRM, corelația dintre RM severă și diferiți parametri, precum: SAM, LAV_i și raportul E/E' . Astfel, se deschide oportunitatea de includere a unor noi markeri printre criteriile de severitate a RM la pacienții cu CMH, beneficiile fiind încadrate în diagnostic, prognostic și tratament.

Concluzii generale

1. Evaluarea prin cIRM a pacienților cu CMH reprezintă metoda imagistică principală de caracterizare acurată a modificărilor morfo-patologice specifice patologiei, precum și de urmărire a acestor pacienți. În plus, oferă date relevante în ceea ce privește impactul hemodinamic al CMH, incluzând patologia valvulară, mai specific în acest caz, cea mitrală.
2. Evaluarea fibrozei miocardice și a remodelării cardiace prin cIRM reprezintă un factor de prognostic major la pacienții cu CMH.
3. Procentul de LGE are un impact important în stratificarea riscului de MCS. De asemenea acesta reprezintă un factor de predicție independent pentru ECVM.
4. cIRM poate fi utilizată ca metodă acurată și fezabilă pentru caracterizarea funcției diastolice VS, în corelație cu remodelarea atrială.
5. La pacienții cu CMH toate cele trei funcții ale AS, incluzând funcția de rezervor, cea de pompă și cea de conduct, sunt afectate, în sensul scăderii acestora.
6. Modificarea funcțiilor fazice ale AS are loc anterior modificării LAV.
7. Funcția de rezervor a AS este influențată de gradul afectării VS, exprimată prin LAS și grosimea miocardului.
8. Remodelarea structurală AS este în strânsă corelație cu disfuncția diastolică VS, permițând chiar clasificarea disfuncției diastolice în funcție de LAV.
9. Parametrii de remodelare AS, LASI și strain-ul AS, pot fi considerați factori predictori pentru afectarea funcției de rezervor a AS.
10. Evaluarea prin cIRM și decelarea unor parametri specifici în cadrul CMH a patologiei valvulare mitrale reprezintă un punct de interes pentru pacienții cu CMH, atât diagnostic, cât și terapeutic.
11. Severitatea RM la pacienții cu CMH, evaluată prin cIRM, este dată de doi parametri principali de referință : VRM și FRM.
12. Există o corelație semnificativă între gradul RM, exprimată prin VRM și FRM, și LAV_i și raportul E/E' ; RM severă se asociază cu LAV_i și raportul E/E' crescute, precum și cu prezența SAM.
13. RM severă este mai frecvent întâlnită la pacienții cu CMHO, în strânsă corelație cu SAM.
14. Severitatea RM are repercursiuni asupra funcției VS, atât sistolice cât și diastolice.
15. Variabilitatea fenotipurilor CMH implică o evaluare extensivă imagistică a acestor pacienți, aducând în prim plan superioritatea cIRM față de alte investigații imagistice.

THESIS

Prognostic value of myocardial fibrosis and stiffness in patients with hypertrophic cardiomyopathy

Doctoral student : **Mureşan Ioana-Dănuţa**

Scientific leader : **Conf. dr. Lucia Agoşton-Coldea**

CONTENT

INTRODUCTION

CURRENT STATE OF KNOWLEDGE

1. Hypertrophic cardiomyopathy- overview

- 1.1. Definition and prevalence
- 1.2. Clinical progress and natural course of the disease

2. Genetics and histopathology in hypertrophic cardiomyopathy

- 2.1. Sarcomeric proteins mutations
- 2.2. Myocardial fibrosis and prognostic implications
- 2.3. Gene therapy

3. Diagnosis of hypertrophic cardiomyopathy

- 3.1. Clinical diagnosis
- 3.2. Paraclinical investigations
 - 3.2.1. EKG
 - 3.2.2. Echocardiography
 - 3.2.2.1. Myocardial hypertrophy validation
 - 3.2.2.2. LV systolic function
 - 3.2.2.3. LV diastolic function
 - 3.2.2.4. LV obstruction
 - 3.2.2.5. Mitral regurgitation
 - 3.2.3. Cardiac magnetic resonance imaging
 - 3.2.4. Others imagistic methods
- 3.3. Differential diagnosis
- 3.4. Risk stratification in patients with HCM

4. Forms of hypertrophic cardiomyopathy

- 4.1. Subclinical HCM
- 4.2. Classic HCM
 - 4.2.1. Basal septal hypertrophy
 - 4.2.2. Medio-ventricular form
 - 4.2.3. Symmetric form
 - 4.2.4. Apical form
 - 4.2.5. Focal form
- 4.3. Right ventricular HCM
- 4.4. "Burn-out" or "end-stage"
- 4.5. Adverse remodeling

5. Treatment

- 5.1. Pharmacological
- 5.2. Invasive
 - 5.2.1. Alcohol septal ablation

PERSONAL CONTRIBUTION

1. Working hypothesis/Objectives
2. General methodology
3. Study 1 – Ventricular function and the role of myocardial fibrosis in patients with hypertrophic cardiomyopathy- a cMRI evaluation
 - 3.1. Introduction
 - 3.2. Working hypothesis/Objectives
 - 3.3. Material and method
 - 3.4. Results
 - 3.5. Discussions
 - 3.6. Conclusions
4. Study 2 – Characterization of left atrial geometry and function by cMRI in patients with hypertrophic cardiomyopathy
 - 4.1. Introduction
 - 4.2. Working hypothesis/Objectives
 - 4.3. Material și metodă
 - 4.4. Results
 - 4.5. Discussions
 - 4.6. Conclusions
5. Study 3 – Evaluation and implications of mitral regurgitation using cMRI in patients with hypertrophic cardiomyopathy
 - 5.1. Introduction
 - 5.2. Working hypothesis/Objectives
 - 5.3. Material și metodă
 - 5.4. Results
 - 5.5. Discussions
 - 5.6. Conclusions
6. General conclusions
7. The originality and innovative contributions of the thesis

REFERENCES

Key words : hypertrophic cardiomyopathy, cardiac magnetic resonance imaging, sudden cardiac death, left atrium, mitral regurgitation

ABBREVIATIONS

AS	left atrium
ATP	adenosine tri-phosphate
cIRM	cardiac magnetic resonance imaging
CMH	hypertrophic cardiomyopathy
CMHNO	non-obstructive hypertrophic cardiomyopathy
CMHO	obstructive hypertrophic cardiomyopathy
ECG	electrocardiogram
ECVM	major adverse cardio-vascular events
FAA	anterograde aortic flow
FEVS	left ventricular ejection fraction
FiA	atrial fibrillation
FOV	field of view
FRM	mitral regurgitation fraction
FT-CMR	feature-tracking cIRM
FV	filling volume
HTA	arterial hypertension
HVS	left ventricular hypertrophy
IC	heart failure
ICD	implantable cardiac defibrillator
IMC	body mass index
LA-LGE	left atrium late gadolinium enhancement
LAS	VS longitudinal strain
LASI	left atrium sphericity index
LAV	LA volume
LAV_i	LA indexed volume
LGE	late gadolinium enhancement
MCS	sudden cardiac death
MVS	LV mass
NT-proBNP	N terminal fragment of atrial natriuretic peptide
OR	odds ratio
PC-cIRM	phase contrast cMRI

RM	mitral regurgitation
SAM	systolic anterior motion
SIV	interventricular septum
SSFP	steady-state free precession
TE	echo time
TEVS	LV ejection tract
TR	repetition time
VB-VS	LV stroke volume
VD	right ventricle
VRM	mitral regurgitation volume
VS	left ventricle

INTRODUCTION

Hypertrophic cardiomyopathy (CMH) is the most common genetic cardiovascular disease, with an important impact on cardiac structures and function, also implying major risks for the affected population. First described in 1868, CMH is a primary myocardial disease, characterized by various clinical expression and distinctive pathophysiology.

The importance of early and accurate diagnosis of CMH derives from the multitude of clinical variants through which it can be manifested, starting with the lack of symptomatology to sudden cardiac death (MCS). The diagnostic approach of these patients involves exhaustive biological and imaging investigations. Being a pathology with genetic transmission, the biological diagnosis should include genetic tests; currently, the progression in this regard is impressive. Imaging techniques involve first of all echocardiography, the most accessible method of investigation, but the "gold standard" for the morphological diagnosis and evaluation in CMH is represented by the cardiac imaging by nuclear magnetic resonance (cIRM). Data that derives from these investigations leads to a complete diagnosis, which provides information in order to quantify the severity and the evolution of the pathology, contributing to the prognosis of the disease.

CURRENT STATE OF KNOWLEDGE

CMH is the most common cardio-vascular disease with genetic transmission, the main cause being the mutation of sarcomeric proteins. It is defined as the hypertrophy of ventricular myocardium, in the absence of other cardiac, systemic or metabolic pathologies that could cause the increase of myocardial mass. The most common sarcomeric mutations, comprising 70% of CMH cases, are the heavy chain of β -miosin (MYH7) and myozine binding protein C (MYBPC3). Over 11 mutations of genes that encode saromeric proteins are known. From the treatment point of view, the development of gene therapy is at this time on the ascending slope and its results could be innovative in patients with CMH.

The main changes in CMH are illustrated by the triad: myocytes hypertrophy, myocytes dissaray and myocardial fibrosis. The identification of a single trigger factor remains controversial, all these processes being interconnected. In CMH, cardiac remodeling by myocardial fibrosis can be defined both as an adaptive and maladaptive process, secondary to the disorders of formation and degradation of the extracellular matrix. The main forms of fibrosis are: interstitial fibrosis, replacement fibrosis and mixed form. Cardiac remodeling remains a progressive process with major prognostic implications. The description of histopathological

changes are important in the subsequent evolution of diagnostic methods, in order to detect early cardiac dysfunction and to prevent MCS.

Regarding the diagnosis, clinical presentation of patients with CMH varies from asymptomatic to acute heart failure symptoms, including acute pulmonary edema. The most common symptoms are fatigue, decreased effort tolerance, effort dyspnoea and angina. Most CMH patients have changes in electrocardiogram (ECG), depending on the location and degree of myocardial hypertrophy; only 6% of those with CMH have a normal ECG. The current guidelines recommend an initial evaluation by echocardiography in order to establish the diagnosis of CMH, which includes the confirmation and location of left ventricle hypertrophy (HVS), mitral valve morphology, including the anterior systolic movement (SAM), obstruction of TEVS and VS function. cIRM has become "gold standard" for the evaluation of patients with CMH. The superiority to other imaging methods derives from the possibility of characterizing all cardiac structures, including hemodynamically. This method also obtains more and more precision in areas where echocardiography prevailed, such as myocardial deformation or evaluation of ventricular diastolic function.

The risk assessment of MCS is an important component in the clinical management of patients with CMH, being the main cause of death in young adults (under 30). The prevalence of MCS is estimated to 1% annually, decreasing with ageing. Although many CMH patients are initially asymptomatic, MCS may be the first clinical manifestation of the disease.

Pharmacological treatment has the role of improving life quality and reducing complications, for both symptomatic and asymptomatic patients. No treatment approved so far has been proven effective in slowing the progression of the disease, except for diltiazem, which has a favorable effect on cardiac remodeling. The purpose of the treatment is to reduce the gradient in TEVS and to manage the arrhythmias, the most common being atrial fibrillation and ventricular arrhythmias. Invasive treatment is addressed to patients with symptomatic CMHO, functional class NYHA III-IV, with a maximum gradient in TEVS over 50 mmHg, despite maximum drug treatment. There are two procedures performed in these patients: septal myotomy (Morrow procedure) and alcohol septal ablation. Choosing one method depends on the patient's characteristics, the phenotype of the disease and also the patient's preferences.

PERSONAL CONTRIBUTION

Working hypothesis/objectives

The research project is structured in 3 prospective clinical studies.

1. The aim of the first study was to establish the role of cIRM in the morphological and functional evaluation of left ventricle (VS), especially myocardial fibrosis in patients with CMH.
2. The 2nd study describes the importance of cIRM in left atrium (AS) characterization and evaluation of atrial dysfunction, which is both primary and secondary in patients with CMH.
3. The aim of the 3rd study was the evaluation of the mitral valve, respectively the severity of the mitral regurgitation (RM) in patients with CMH, using cIRM.

General methodology

The inclusion criteria were: HVS ≥ 15 mm of one or more segments in adult population; HVS ≥ 13 mm in adults with first -degree relatives diagnosed with CMH; all in the absence of other pathologies that could cause HVS.

The finding of HVS was initially carried out by echocardiography and was later confirmed by cIRM.

The exclusion criteria included: history of coronary artery disease, cardiomyopathies, significant valvular

diseases or congenital heart disease; history of myectomy or alcohol septal ablation; atrial fibrillation; contraindications to cIRM (incompatible metal devices, chronic renal disease with glomerular filtration rate <30 ml/min/1.73 m², claustrophobia); refusal to participate in the study.

All cIRM explorations were performed ECG-gated, with a 1.5 Tesla magnetic resonance device, Symphony Magnetom, Siemens Medical Solutions, Erlanger, Germany. All purchases were made in full apnoea. A standard scanning protocol, in accordance with international recommendations has been applied for all subjects included in the study.

The statistical analysis was made with a statistical calculation program entitled Medcalc (version 19.1.7, Medcalc Software, Belgium). All data were tested using the Kolmogorov - Smirnov test. The data were expressed as an average, median ± standard or percentage deviation.

Study 1. Ventricular function and the role of myocardial fibrosis in patients with hypertrophic cardiomyopathy- an cIRM evaluation

The aim of this study was primarily to identify patients with CMH at risk of MCS, which justifies the implantation of an ICD in primary prevention of MCS. The indications in the literature, specifically the European and American guidelines, use different stratifications and risk criteria in this regard.

This study was an observational, prospective one; 105 patients with CMH were included. They were evaluated within the Department of Internal Medicine of the University of Medicine and Pharmacy "Iuliu Hațieganu" Cluj Napoca, between March 2019 and March 2021. For each patient was performed: surface ECG in 12 derivations, Holter-ECG/48 hours, echocardiography, coronary CT scan and cIRM; NT fragment of the atrial natriuretic peptide (NT-proBNP) was also determined. The cIRM images were analyzed and evaluated by two independent operators, having over 10 years of experience in cardio-vascular imaging, in "blind" regimen. In our study we evaluated the cardiac systolic and diastolic function, as well as myocardial fibrosis, quantified by late gadolinium enhancement (LGE), in patients with CMH, through cIRM, in order to improve the strategies of the risk of the MSC.

The current study was the first to evaluate extensively, through cIRM, the VS diastolic dysfunction. The main findings of the study were: (1) increased quantitative LGE, in relation to the myocardium mass, correlates with a significantly higher risk of MCS, (2) LGE may be considered an independent predictor factor for ECVM, (3) the severity of AS structural remodeling is in close correlation with VS diastolic dysfunction, allowing the classification of diastolic dysfunction according to LAV, (4) VS longitudinal strain (LAS), high VS filling pressures and HVS are significantly affected in patients with CMH, having an effect on AS function (5) right ventricle (VD) function and volume are also affected in patients with CMH.

The limitation of the study were as follows: the small cohort of patients with CMH; we focused on evaluating myocardial fibrosis, without making a detailed comparison according to the presence of LVOT obstruction; the absence of patients with ICD, who could provide relevant data for ECVM quantification.

In conclusion, this study has managed to prove that cIRM is a valuable method of evaluating myocardial fibrosis and the risk of MCS. cIRM represents also a feasible method of characterizing diastolic function, in correlation with AS remodelling process in these patients.

Study 2. Characterization of left atrium geometry and function by cIRM in patients with hypertrophic cardiomyopathy

We conducted an observational, prospective study, in which 105 CMH patients were included. Demographic data included age, sex, height, weight, medical history, cardiovascular symptoms (dyspnea,

syncope, palpitations) and current medication. For each patient was performed: a surface ECG in 12 derivatives, Holter-24-hour ECG monitoring, echocardiography and cIRM; the NT fragment of the atrial natriuretic peptide (NT-proBNP) was also determined. The risk of MCS has been calculated according to the European Cardiology Society Guideline.

The objectives in this study were: evaluation of the AS three functions (reservoir; conduit and pump) in patients with CMH; characterization of AS geometry and volumes in patients with CMH; description of AS remodeling process in patients with CMH; the correlation of geometry changes and AS function with VS diastolic dysfunction; establishing potential links between AS parameters and VS function.

So far, the current study was the first to demonstrate the existence of significant links between the geometry and phase functions of AS, evaluated by cIRM, and VS diastolic function. The main findings of the study were:

(1) the change in all three functions of the AS, including the reservoir, pump and conduit function, occurs before the LAV growth and are significantly decreased in patients with CMH;

(2) LAS, raised VS filling pressures and HVS have an effect on the AS reservoir function;

(3) the structural remodeling of AS is in correlation with VS diastolic dysfunction;

(4) LASI and AS strain can be considered predictive factors for decreased AS reservoir function;

The examination by cIRM is the "gold standard" for structural and functional evaluation of AS remodeling, being the examination of choice in patients with CMH.

As in any study, there were no lack of limits. It should be mentioned that there is not a standard cIRM protocol to evaluate VS diastolic function. Although the echocardiography represents the method of choice for the characterization of diastolic function, cIRM is still a feasible method of calculation of the same parameters.

In conclusion, we managed to demonstrate that the evaluation of patients with CMH by cIRM is a feasible method for describing AS geometry and function. In patients with CMH, all three phasic functions of the AS have been decreased before volume changes. The AS reservoir function is influenced by several parameters : as for VS we mention the hypertrophy, filling pressures and the deformation of the myocardium, and regarding the AS, we emphasize the importance of LASI an AS strain.

Study 3. Evaluation and implication of mitral regurgitation using cMRI in patients with hypertrophic cardiomyopathy

This study was a prospective one, including 130 patients with the diagnosis of CMH. Patients were evaluated by cIRM between March 2019 and January 2022.

The purpose of this study was primarily to evaluate the severity of RM by cIRM in patients with CMH. Considering the importance of AS in these patients, we decided to highlight the correlation between various AS evaluation parameters and mitral valvular pathology, information with implication in diagnostic, therapeutic and prognostic behavior in CMH patients.

The current study was the first to evaluate through the cIRM certain relevant correlations between the severity of RM and parameters such as: VRM, FRM, LAVI and the E/E' ratio, in patients with CMH.

The main discoveries of this study were:

1) VRM and FRM represent the reference parameters in quantifying RM;

2) LAV_i and the E/E' ratio are both correlated with VRM and FRM, having major implications in the severity of RM;

3) Severe RM is associated with LAV_i and increased E/E' ratio, as well as with the presence of SAM;

4) Severe RM is more common in patients with CMHO, in close correlation to SAM;

5) The severity of the RM has consequences on VS function, both systolic and diastolic;

As for the limits of the study, we mention the lack of standard reference values for the quantification of RM by cIRM, the method being considered accurate based on the evidence of the physiological response of VS and the clinical results. Although multiple studies reveal a modest correlation between cIRM and echocardiography, in our study we used the same values for VRM and FRM in the RM graduation.

Within the assessment of RM severity through cIRM, the most important parameters are VRM, FRM and the obstruction of TEVS. This is the first study that brings to the foreground in patients with the diagnosis of CMH, through cIRM, the correlation between severe RM and different parameters, such as: SAM, LAV_i and the E/E' ratio. Thus, this study can be used as an opportunity to include new markers among the severity criteria of the RM in patients with CMH, with benefits in diagnosis, prognosis and treatment.

General conclusions

16. cIRM evaluation of patients with CMH represents the main imaging method for the characterization of specific morphopathological changes in this pathology, as well as for the follow-up of these patients. In addition, it provides relevant data on the hemodynamic impact of CMH, including valvular pathology.
17. Evaluation of myocardial fibrosis and cardiac remodeling by cIRM is a major prognostic factor in CMH patients.
18. The percentage of LGE has an important impact in stratifying the MCS risk. This is also an independent prediction factor for ECVI.
19. cIRM can be used as an accurate and feasible method for characterizing VS diastolic function, in correlation with atrial remodeling.
20. In patients with CMH all three phasic functions of the AS, including the reservoir, pump and conduit function, are affected, in sense of decreasing.
21. The modification of the phase functions of the AS takes place before the LAV modification.
22. The reservoir function of AS is influenced by the degree of VS impairment, expressed by LAS and myocardial hypertrophy.
23. The structural remodeling AS is in close correlation with VS diastolic dysfunction, allowing the classification of diastolic dysfunction according to LAV.
24. The remodeling AS parameters, LASI and AS strain, can be considered predictive factors for the reservoir dysfunction of AS.
25. The evaluation by the CMR and the detection of specific parameters within the CMH of the mitral valvular pathology represents a point of interest for patients with CMH, both diagnosis and therapeutic.
26. The severity of the RM in patients with CMH, evaluated by the cIRM, is given by two main reference parameters: VRM and FRM.
27. There is a significant correlation between the severity of the RM, expressed by VRM and FRM, and LAV_i and the E/E' ratio; severe RM is associated with LAV_i and increased E/E' ratio, as well as the presence of SAM.
28. Severe RM is more common in patients with CMHO, in close correlation to SAM.
29. The severity of the RM has consequences on VS function, both systolic and diastolic.
30. The variability of CMH phenotypes involves an extensive imaging evaluation of these patients, bringing to the fore the superiority of the cIRM compared to other imaging investigations.