

STRATIFICAZIONE DEL RISCHIO NELLE CARDIOMIOPATIE (DILATATIVA, IPERTROFICA E DISPLASIA ARITMOGENA) MEDIANTE RMC

M. Guglielmo, G. Pontone

**Dipartimento di Imaging Cardiovascolare,
Centro Cardiologico Monzino, IRCCS, Milano.**

Abstract

La Risonanza Magnetica Cardiaca (RMC) è una tecnica di imaging non invasiva, multiplanare e dall'elevata risoluzione spaziale, che rappresenta l'attuale gold standard per la valutazione dei volumi e della funzione biventricolare. Inoltre, a differenza di altre metodiche, ha il grande vantaggio di caratterizzare il tessuto miocardico identificando la presenza di alterazioni quali l'edema e la fibrosi focale e diffusa. In particolar modo, la tecnica del Late Gadolinium Enhancement (LGE) permette di identificare aree di fibrosi focale che costituiscono spesso il substrato per l'innescò di aritmie ventricolari minacciose alla base della Morte Cardiaca Improvvisa (SCD). Per questo motivo, l'utilizzo della RMC nello studio delle cardiomiopatie è divenuto di primaria importanza, sia per la diagnosi differenziale che per la stratificazione del rischio dei pazienti. In questa breve review, verrà analizzata la capacità della RMC nella stratificazione prognostica dei pazienti con cardiomiopatia dilatativa, ipertrofica ed aritmogena. In particolar modo, si prenderà in esame il ruolo della RMC nella predizione del rischio aritmico e nel processo decisionale per l'Impianto di un Defibrillatore Cardiaco (ICD).

Introduzione

Negli ultimi anni la Risonanza Magnetica Cardiaca (RMC) ha acquisito un ruolo progressivamente maggiore nella valutazione del paziente affetto da Cardiomiopatia Non Ischemica (NICM). Tecnica non invasiva, multiplanare, e che non si basa sull'utilizzo di radiazioni ionizzanti, la RMC rappresenta il gold standard per la valutazione delle dimensioni e della funzione biventricolare, attraverso l'utilizzo di sequenze funzionali cine SSFP (Steady State Free

Precession). Queste ultime infatti, possedendo un'elevata risoluzione di contrasto, permettono di delineare in maniera molto precisa il bordo endocardico rendendo il calcolo dei volumi ventricolari, della massa e della frazione d'eiezione altamente affidabile e riproducibile. Inoltre, la capacità della RMC di caratterizzare il tessuto miocardico, identificando alcuni pattern specifici di patologia, è utile nella diagnosi differenziale delle varie forme di NICM oltre a fornire degli elementi preziosi per un'accurata stratificazione prognostica dei pazienti¹. Infatti, attraverso le classiche sequenze morfologiche in pesatura T1, T2 e T2*, le sequenze di LGE e le più recenti sequenze parametriche di T1 e T2 mapping, la RMC riesce a riconoscere la presenza a livello tissutale di edema, fibrosi focale e diffusa, metaplasia adiposa e sovraccarico marziale oltre a fornire la possibilità di misurare un'eventuale espansione del Volume ExtraCellulare (ECV).

La RMC viene inoltre utilizzata sempre più frequentemente prima del posizionamento di un Defibrillatore Impiantabile (ICD). Infatti, anche se l'ecocardiografia rimane il test di primo livello per la valutazione cardiaca morfofunzionale, appare secondo alcune evidenze in letteratura, meno performante della RMC nella stratificazione prognostica dei pazienti candidati ad ICD².

Scopo di questa breve review è quello di fornire una panoramica della stratificazione prognostica con RMC del paziente affetto da tre differenti forme di NICM, la Cardiomiopatia Dilatativa (CMPD), la Cardiomiopatia Iperτροφica (CMPI) e la Cardiomiopatia Aritmogena (CA) con un particolare focus sul ruolo della metodica nella decisione di impianto di un Defibrillatore Cardiaco Impiantabile (ICD).

Cardiomiopatia Dilatativa Non Ischemica (700W)

La CMPD è una condizione patologica che interessa il tessuto miocardico caratterizzata dalla dilatazione e disfunzione ventricolare sinistra o biventricolare, in assenza di malattia coronarica o condizioni che causino un sovraccarico di volume e/o pressorio come la cardiopatia valvolare, congenita o ipertensiva. Negli ultimi decenni, l'introduzione di terapie farmacologiche, l'utilizzo di dispositivi impiantabili come gli ICD ed i resincronizzatori (CRT) ed il trapianto cardiaco hanno migliorato significativamente la sopravvivenza dei soggetti affetti da CMPD-NI³.

Tuttavia, la stratificazione del rischio di SCD di questi pazienti continua ad essere inefficace. In particolar modo, il DANISH Trial, ha dimostrato come l'impianto di ICD in prevenzione primaria nei pazienti con Cardiomiopatia Dilatativa Non Ischemica (CMPD-NI), non riduca la mortalità totale nonostante una riduzione del rischio di SCD. Di conseguenza, migliorare la stratificazione prognostica si tradurrebbe, in questa popolazione di soggetti, in una migliore selezione del candidato all'impianto con incremento sensibile dell'efficacia delle terapie elettriche con ICD⁴.

La severa riduzione della Frazione d'Eiezione (FE) del ventricolo sinistro ($\leq 35\%$) continua a rappresentare, secondo le raccomandazioni della Società Europea di Cardiologia (ESC), il criterio fondamentale su cui si basa la scelta di un ICD in prevenzione primaria⁵. Tuttavia, tale criterio non risulta né sensibile né specifico. Infatti, soltanto 1/5 dei pazienti con Morte Cardiaca Improvvisa (SCD) ha una FE $\leq 35\%$ e ben l'80% dei pazienti con FE $\leq 35\%$ e

CMPD-NI portatore di ICD non presenta al follow-up a 5 anni alcun intervento del dispositivo per tachicardia ventricolare o fibrillazione ventricolare ⁶.

È noto come la fibrosi miocardica e la derivante disomogeneità tissutale, rappresentino un potenziale substrato per l'insorgere di aritmie ventricolari minacciose. Diversi studi hanno provato l'esistenza di una forte correlazione fra LGE, eventi aritmici ventricolari e la SCD. In particolare, Becker et al., in una metanalisi che ha incluso 34 studi, per un totale di 4.554 pazienti, ha dimostrato come i pazienti con CMPD-NI e LGE hanno un rischio maggiore di mortalità cardiovascolare (OR 3.40, 95% CI: 2.04 a 5.67) e aritmie ventricolari (OR 4.52, 95% CI: 3.41 a 5.99) rispetto ai pazienti senza LGE. Questi ultimi, inoltre, vanno più frequentemente incontro a rimodellamento inverso ⁷. Inoltre, anche se all'aumentare dell'estensione del LGE si assiste ad un peggioramento della prognosi, anche piccole entità di LGE incrementano significativamente il rischio di eventi. Fra l'altro, non soltanto la presenza, ma anche la localizzazione del LGE è importante nella stratificazione prognostica. In particolare, il LGE a livello del setto interventricolare è maggiormente associato al rischio di SCD e mortalità totale. Infine, il rischio di SCD è ulteriormente incrementato in presenza di un'associazione fra LGE settale e della parete laterale del ventricolo sinistro ⁸ (fig. 1 A).

Di recente sono stati pubblicati i risultati dello studio DERIVATE ⁹, un ampio registro multicentrico che ha valutato l'utilità di un nuovo score di rischio che combina variabili cliniche e di RMC nel predire eventi aritmici maggiori (MACCE) e tutte le cause di mortalità nel paziente con CMPD-NI. Il registro, ha incluso pazienti con scompenso cardiaco cronico e frazione d'eiezione < 50%. Lo score quindi è stato applicato anche a pazienti che non soddisfacevano i criteri attuali dell'ESC per l'impianto di un ICD in prevenzione primaria. Il registro ha incluso in totale 1.508 pazienti, 1.000 nella corte di derivazione dello score e 508 nella corte di validazione, seguiti per un follow-up medio di oltre due anni. All'analisi multivariata, l'età del paziente e la presenza di LGE midwall sono risultati predittori indipendenti di tutte le

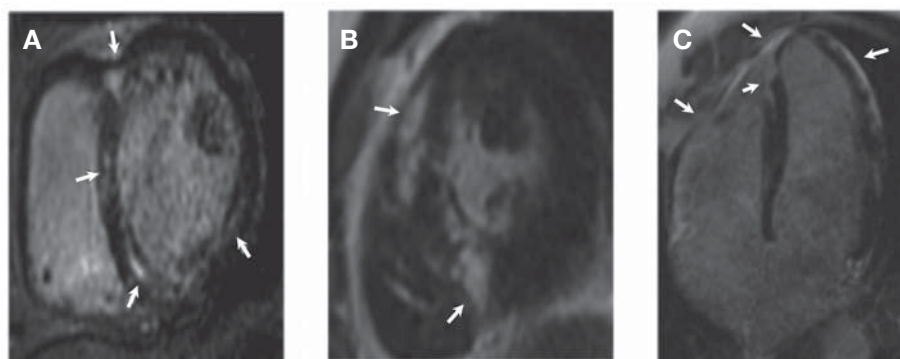


Fig. 1. Immagini di RMC che mostrano LGE in pazienti affetti da cardiomiopatie: A) NI-CMPD con aree di LGE a livello del setto interventricolare e della parete inferolaterale (freccette); B) CMPI con estese aree di LGE setto interventricolare (freccette); C) CA con LGE coinvolgente entrambi i ventricoli (freccette). CA: Cardiomiopatia Aritmogena; LGE: Late Gadolinium Enhancement; NI-CMPD: Cardiomiopatia Dilatativa Non Ischemica; RMC: Risonanza Magnetica Cardiaca

cause di mortalità mentre il sesso maschile, un volume telediastolico indicizzato (LVEDVi) alla RMC $>120.5 \text{ mL/m}^2$ e la presenza di più di tre segmenti con fibrosi midwall sono risultati predittori di MACCE.

Basandosi su questi dati, gli Autori hanno creato uno score di rischio che comprende come variabili il sesso maschile, LVEDVi $> 120.5 \text{ mL/m}^2$ e presenza di ≥ 3 segmenti con LGE midwall. Tale score permette di riclassificare circa un terzo dei pazienti che soddisfano gli attuali criteri per l'impianto di ICD nelle CMPD-NI in prevenzione primaria come pazienti a basso rischio di MACCE. Al contrario, nel 5% dei pazienti con una frazione d'eiezione all'ecocardiogramma $>35\%$, in cui non è indicato un ICD secondo lo standard of care, si sono verificati dei MACCE. Questi dati, sembrano suggerire un ruolo di cruciale importanza della RMC nella selezione del paziente con CMPD-NI candidato ad ICD ma ovviamente dovranno essere confermati da futuri trial prospettici randomizzati prima di un'eventuale implementazione nelle Linee Guida.

Cardiomiopatia Iperτροφica

Il rischio di SCD nella CMPI è complessivamente basso, con una mortalità annuale per SCD $<1\%$. Tuttavia, la morte per SCD può rappresentare la prima, temuta, manifestazione di questa condizione patologica. Per questo motivo è necessario individuare dei criteri capaci di identificare quella minoranza di pazienti ad elevato rischio e assicurare gli altri ritenuti a rischio inferiore ¹⁰.

Grazie all'elevata risoluzione spaziale, la RMC permette di caratterizzare in maniera dettagliata il fenotipo del paziente ipertrofico, fornendo un grande contributo nella diagnosi differenziale con altre condizioni quali l'amiloidosi cardiaca ed il cuore d'atleta.

La RMC si è inoltre dimostrata capace di identificare aree di ipertrofia del ventricolo sinistro non facilmente caratterizzabili con l'ecocardiografia, in particolare a livello dell'apice e della parete anterolaterale del ventricolo sinistro. Nelle forme di cardiomiopatia ipertrofica apicale, la presenza di aneurismi, associata ad un maggiore rischio di SCD, non viene identificata frequentemente dall'ecocardiografia. Al contrario, la RMC riesce a identificare con grande accuratezza la presenza di aneurismi apicali e le complicanze associate come la fibrosi parietale e la presenza di trombi endocavitari con la tecnica del LGE. Inoltre, grazie alla migliore definizione dell'endocardio, la misurazione con RMC degli spessori di parete del ventricolo sinistro risulta più accurata rispetto all'ecocardiografia che tende viceversa alla sottostima. Questo si traduce nella maggiore identificazione con RMC rispetto all'ecocardiografia di aree di miocardio con spessori $>30 \text{ mm}$, associate ad un maggiore rischio di SCD ¹⁰.

La RMC, inoltre, permette nella CMPI la caratterizzazione tissutale con identificazione della fibrosi tissutale focale e diffusa rispettivamente con le tecniche del LGE e del T1 mapping. Diversi studi hanno dimostrato l'incremento del rischio di aritmie ventricolari, SCD e mortalità per tutte le cause all'incrementare in pazienti con CMPI e LGE (fig. 1 B) ¹¹.

Tuttavia, la sola presenza di LGE non è sufficiente a stratificare i pazienti con CMPI a rischio di SCD. Infatti, circa il 50% dei pazienti con CMPI presentano LGE ed è cruciale quantificarne quindi l'estensione che rappresenta in questo contesto un marker molto più potente di rischio aritmico rispetto alla

sola presenza di LGE. In particolare, la presenza di un'estensione di LGE superiore al 15% della massa miocardica è associata ad un rischio 2 volte maggiore di SCD¹². In maniera simile, più recentemente, Mentias et al. hanno dimostrato un rischio 3 volte maggiore di SCD nei pazienti con CMPI ostruttiva in presenza di un LGE >15%¹³.

Sulla scorta di tali evidenze le Linee Guida dell'ACC/AHA, prevedono la RMC con valutazione dell'estensione del LGE nella decisione di impiantare un ICD nel paziente con CMPI nei casi grigi in cui non si riesca a classificare il rischio del paziente sulla base dei soli dati clinici, ecocardiografici ed elettrocardiografici¹⁴.

Meno abbondanti rispetto al LGE, i dati in letteratura sulla valutazione prognostica con la tecnica del T1 mapping suggeriscono in particolare un ruolo del ECV come marker addizionale di rischio¹⁵. Avanesov et al., in uno studio su 73 pazienti affetti da CMPI ha dimostrato che l'ECV è un migliore predittore di SCD rispetto al LGE. Inoltre, secondo gli Autori, l'ECV associato all'HCM-SCD risk score, correntemente suggerito dalle Linee Guida dell'ESC per la decisione di impianto di un ICD in questo gruppo di pazienti, migliora significativamente l'accuratezza dell'identificazione del paziente con CMPI ad andare incontro a sincope ed aritmie ventricolari¹⁶.

Cardiomiopatia Aritmogena

La CA è una Cardiomiopatia ad andamento ereditario, caratterizzata dalla presenza di aritmie ventricolari e da un incremento del rischio di SCD^{17,18}. Non è sorprendente quindi che una volta che la diagnosi di CA viene posta, la decisione clinica più importante da prendere è decidere se il paziente che ne è affetto necessita o meno di un ICD. Si tratta di una decisione di grande importanza perché la CA è una patologia che interessa spesso i giovani e la SCD può esserne la prima manifestazione. D'altro canto, la decisione dell'impianto di un ICD deve tener conto delle possibili complicanze dell'intervento a breve e lungo termine. I principali fattori secondo la letteratura che appaiono correlati al rischio di SCD in questi pazienti sono: storia di aritmie ventricolari ed in particolare di tachicardia ventricolare sostenuta, l'estensione delle anomalie strutturali cardiache, un recente episodio sincopale, la giovane età, il sesso maschile, le anomalie genetiche, l'esercizio fisico intenso. Nel 2015 è stato pubblicato un documento di consenso riguardante l'indicazione all'impianto dell'ICD nei pazienti con CA che ha suddiviso i pazienti in 3 gruppi: 1) pazienti ad alto rischio in cui è indicato l'impianto del defibrillatore: storia di arresto cardiaco o tachicardia ventricolare sostenuta e soggetti con disfunzione severa del ventricolo sinistro o destro; 2) pazienti con rischio intermedio in cui l'impianto è ragionevole, che presentano almeno una delle seguenti condizioni: sincope, tachicardia ventricolare non sostenuta o moderata disfunzione del ventricolo destro o sinistro; 3) pazienti a basso rischio in cui l'impianto dell'ICD va considerato soprattutto in presenza di multipli fattori di rischio ma non effettuato sistematicamente: soggetti con frequenti battiti ectopici ventricolari, tachicardia ventricolare indotta allo studio elettrofisiologico, sesso maschile, alterazioni genetiche, giovane età, inversione delle onde T¹⁷. Più recentemente è stato proposto un ARVC risk score, per guidare la scelta della decisione dell'impianto di ICD che si basa su età, sesso, recente sincope, sto-

ria di tachicardia ventricolare non sostenuta, numero di extrasistoli ventricolari nelle 24 ore, numero di derivazioni con onde T invertite e frazione d'eiezione del ventricolo destro ¹⁹.

Metodica gold standard per la valutazione delle dimensioni e funzione biventricolare, oltre a permettere la caratterizzazione del tessuto miocardico, la RMC è diventata la metodica di riferimento per la valutazione del paziente con sospetta CA (fig. 1 C).

Secondo i criteri della task force del 2010, tuttora largamente utilizzati per la diagnosi della patologia, la CA viene definita in base a criteri maggiori e minori, sulla base di reperti elettrocardiografici, aritmici, morfologici, istopatologici, clinici e genetici. In particolare, i criteri per la diagnosi imaging prevedono l'identificazione di alterazioni della funzione del ventricolo destro regionali o globali, associate o meno ad anomalie del ventricolo sinistro ²⁰.

Tuttavia, è oggi noto che la CA è una condizione che può presentarsi con anomalie isolate a carico del ventricolo destro o sinistro oppure con coinvolgimento biventricolare con predominanza di uno o dell'altro ventricolo. Inoltre, l'assenza di una valutazione dei reperti di caratterizzazione tissutale alla RMC, rappresenta un importante limite dei criteri proposti nel 2010. Per superare questi limiti, nel 2020 sono stati proposti i Padua criteria per la diagnosi di CA, che includono la valutazione del LGE in RMC ai fini di identificare l'infiltrazione fibro-adiposa di entrambi i ventricoli ²¹.

Recentemente Aquaro et al. hanno dimostrato che le forme di CA in cui si ha un coinvolgimento prevalente del ventricolo sinistro alla RMC con disfunzione sistolica e/o infiltrazione fibroadiposa, spesso dimostrata con presenza di LGE sono quelle con prognosi peggiore rispetto alle forme biventricolari o in cui si ha un coinvolgimento isolato del ventricolo destro, con rischio maggiore di SCD, arresto cardiaco abortito ed interventi appropriati dell'ICD. Sulla base di questi dati, gli Autori suggeriscono sempre l'impianto di ICD nel caso di coinvolgimento del ventricolo sinistro. Lo studio ha inoltre confermato il ruolo cruciale della RMC nella caratterizzazione del fenotipo della CA, confermando l'elevato rischio predittivo negativo della RMC nella CA ²².

Conclusioni

La RMC è una metodica di imaging non invasivo che permette un'accurata valutazione cardiaca morfofunzionale con possibilità di caratterizzare il tessuto miocardico, identificando e quantificando la fibrosi che costituisce il substrato sul quale si innescano aritmie ventricolari responsabili della SCD. Secondo i dati presenti in letteratura, la RMC riveste un ruolo addizionale nella valutazione prognostica dei pazienti con cardiomiopatie che, se tale ruolo venisse confermato da futuri trial randomizzati, la RMC potrebbe acquisire un ruolo cruciale nella selezione del paziente candidato all'impianto di un ICD.

BIBLIOGRAFIA

- 1) *Patel AR, Kramer CM.* Role of Cardiac Magnetic Resonance in the Diagnosis and Prognosis of Nonischemic Cardiomyopathy. *JACC Cardiovascular imaging* 2017; 10(10 Pt A):1180-93. Epub 2017/10/07
- 2) *Pontone G, Guaricci AI, Andreini D, Solbiati A, Guglielmo M, Mushtaq S, et al.* Prognostic Benefit of Cardiac Magnetic Resonance Over Transthoracic Echocardiography for the Assessment of Ischemic and Nonischemic Dilated Cardiomyopathy Patients Referred for the Evaluation of Primary Prevention Implantable Cardioverter-Defibrillator Therapy. *Circulation Cardiovascular imaging* 2016; 9(10). Epub 2016/10/13
- 3) *Castelli G, Fornaro A, Ciaccheri M, Dolara A, Troiani V, Tomberli B, et al.* Improving survival rates of patients with idiopathic dilated cardiomyopathy in Tuscany over 3 decades: impact of evidence-based management. *Circulation Heart failure* 2013; 6(5):913-21. Epub 2013/07/28
- 4) *Kober L, Thune JJ, Nielsen JC, Haerbo J, Videbaek L, Korup E, et al.* Defibrillator Implantation in Patients with Nonischemic Systolic Heart Failure. *The New England journal of medicine* 2016; 375(13):1221-30. Epub 2016/08/30
- 5) *Priori SG, Blomstrom-Lundqvist C, Mazzanti A, Blom N, Borggrefe M, Camm J, et al.* 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). *Eur Heart J* 2015; 36(41):2793-867. Epub 2015/09/01
- 6) *Pathak RK, Sanders P, Deo R.* Primary prevention implantable cardioverter-defibrillator and opportunities for sudden cardiac death risk assessment in non-ischaemic cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2018; 39(31):2859-66. Epub 2018/07/19
- 7) *Becker MAJ, Cornel JH, van de Ven PM, van Rossum AC, Allaart CP, Germans T.* The Prognostic Value of Late Gadolinium-Enhanced Cardiac Magnetic Resonance Imaging in Nonischemic Dilated Cardiomyopathy: A Review and Meta-Analysis. *JACC Cardiovascular imaging* 2018;11(9):1274-84. Epub 2018/04/24
- 8) *Halliday BP, Baksi AJ, Gulati A, Ali A, Newsome S, Izgi C, et al.* Outcome in Dilated Cardiomyopathy Related to the Extent, Location, and Pattern of Late Gadolinium Enhancement. *JACC Cardiovascular imaging* 2019; 12(8 Pt 2):1645-55. Epub 2018/09/17
- 9) *Guaricci AI, Masci PG, Muscogiuri G, Guglielmo M, Baggiano A, Fusini L, et al.* CarDiac magnETic Resonance for prophylactic Implantable-cardioVerter defibrillator Therapy in Non-Ischaemic dilated CardioMyopathy: an international Registry. *Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology* 2021. Epub 2021/04/02
- 10) *Maron BJ, Rowin EJ, Casey SA, Lesser JR, Garberich RF, McGriff DM, et al.* Hypertrophic Cardiomyopathy in Children, Adolescents, and Young Adults Associated With Low Cardiovascular Mortality With Contemporary Management Strategies. *Circulation* 2016; 133(1):62-73. Epub 2015/11/01
- 11) *Tower-Rader A, Kramer CM, Neubauer S, Nagueh SF, Desai MY.* Multimodality Imaging in Hypertrophic Cardiomyopathy for Risk Stratification. *Circulation Cardiovascular imaging* 2020; 13(2):e009026. Epub 2020/02/18
- 12) *Chan RH, Maron BJ, Olivetto I, Pencina MJ, Assenza GE, Haas T, et al.* Prognostic value of quantitative contrast-enhanced cardiovascular magnetic resonance for the evaluation of sudden death risk in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2014; 130(6):484-95. Epub 2014/08/06
- 13) *Mentias A, Raeisi-Giglou P, Smedira NG, Feng K, Sato K, Wazni O, et al.* Late

- Gadolinium Enhancement in Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy and Preserved Systolic Function. *Journal of the American College of Cardiology* 2018; 72(8):857-70. Epub 2018/08/18
- 14) *Ommen SR, Mital S, Burke MA, Day SM, Deswal A, Elliott P, et al.* 2020 AHA/ACC Guideline for the Diagnosis and Treatment of Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2020; 142(25):e533-e57. Epub 2020/11/21
 - 15) *Baggiano A, Torto AD, Guglielmo M, Muscogiuri G, Fusini L, Babbaro M, et al.* Role of CMR Mapping Techniques in Cardiac Hypertrophic Phenotype. *Diagnostics (Basel)* 2020; 10(10): 770. Epub 2020/10/03
 - 16) *Avanesov M, Munch J, Weinrich J, Well L, Saring D, Stehning C, et al.* Prediction of the estimated 5-year risk of sudden cardiac death and syncope or non-sustained ventricular tachycardia in patients with hypertrophic cardiomyopathy using late gadolinium enhancement and extracellular volume CMR. *European radiology* 2017; 27(12):5136-45. Epub 2017/06/16
 - 17) *Corrado D, Basso C, Judge DP.* Arrhythmogenic Cardiomyopathy. *Circulation research* 2017; 121(7):784-802. Epub 2017/09/16
 - 18) *Sommariva E, Brambilla S, Carbucicchio C, Gambini E, Meraviglia V, Dello Russo A, et al.* Cardiac mesenchymal stromal cells are a source of adipocytes in arrhythmogenic cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2016; 37(23):1835-46. Epub 2015/11/22
 - 19) *Cadrin-Tourigny J, Bosman LP, Nozza A, Wang W, Tadros R, Bhonsale A, et al.* A new prediction model for ventricular arrhythmias in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2019; 40(23):1850-8. Epub 2019/03/28
 - 20) *Marcus FI, McKenna WJ, Sherrill D, Basso C, Bauce B, Bluemke DA, et al.* Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: proposed modification of the Task Force Criteria. *Eur Heart J* 2010; 31(7):806-14. Epub 2010/02/23
 - 21) *Corrado D, Perazzolo Marra M, Zorzi A, Beffagna G, Cipriani A, Lazzari M, et al.* Diagnosis of arrhythmogenic cardiomyopathy: The Padua criteria. *International J of Card* 2020; 319:106-14. Epub 2020/06/21
 - 22) *Aquaro GD, De Luca A, Cappelletto C, Raimondi F, Bianco F, Botto N, et al.* Prognostic Value of Magnetic Resonance Phenotype in Patients With Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology* 2020; 75(22):2753-65. Epub 2020/06/06