

REVIEW

Open Access

Noureldin RA, Liu S, Nacif MS, Judge DP, Halushka MK, Abraham TP, Ho C, Bluemke DA. The diagnosis of hypertrophic cardiomyopathy by cardiovascular magnetic resonance. Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance. 2012 Feb 20;14(1):17.

تشخیص کاردیومیوپاتی هایپرتروفیک به وسیله ام آر آی قلبی عروقی

(In the Corresponding Language)

Radwa A Noureldin, Songtao Liu, Marcelo S Nacif, Daniel P Judge, Marc K Halushka, Theodore P Abraham Carolyn Ho⁵ and David A Bluemke

چکیده

کاردیومیوپاتی هایپرتروفیک (HCM¹) شایع ترین بیماری ژنتیکی است. HCM با مجموعه وسیعی از تظاهرات بالینی، طیفی از حاملین جهش بدون علامت تا مرگ ناگهانی قلبی در اولین تظاهر بیماری مشخص می شود. بیشتر از 1000 جهش شناسایی شده است، به طور تیپیک در ژن های کد کننده پروتئین های سارکومریک. تصویربرداری غیرتهاجمی در تشخیص HCM نقش اصلی دارد و ام آر آی قلبی عروقی (CMR) به طور فزاینده ای جهت توصیف مورفولوژیک، عملکردی و ناهنجاری های بافتی مربوط به HCM مورد استفاده قرار می گیرد. هدف از این مرور فراهم آوری نگاهی اجمالی بر تظاهرات کلینیکی، پاتولوژیکی و تصویربرداری مربوط به تعیین فهم تشخیص HCM می باشد. تظاهر فنوتیپیک اولیه و آشکار بیماری که ممکن است به وسیله CMR مشخص شود، مورد بررسی قرار گرفته شده است. اختلال عملکرد دیاستولیک ممکن است علامت اولیه بیماری باشد، که در حاملین جهش پیش از ایجاد هایپرتروفی بطن چپ (LVH) وجود دارد. جذب گادولینیوم تاخیری از طریق CMR در نزدیک به 60% از بیماران HCM با LVH وجود دارد و احتمالاً اطلاعات جدیدی در مورد طبقه بندی خطر در HCM فراهم می کند. این احتمال وجود دارد که توأم نمودن پیشرفت های ژنتیکی با خصوصیات فنوتیپی تقویت شده ی HCM با تکنیک های نوین CMR به طور مهمی درک ما را از این بیماری پیچیده بهبود می بخشد.

مقدمه

کاردیومیوپاتی هایپرتروفیک (HCM) شایع ترین بیماری ارثی اختلال قلبی عروقی، با شیوع 1:500 در جمعیت عمومی است. همچنین شایع ترین علت مرگ ناگهانی (SCD) در افراد جوان و ورزشکاران جوان می باشد [1,2]. HCM یک بیماری اتوزوم غالب به علت جهش در ژن های کد گذاری کننده پروتئین های سارکوم می باشد [1]. الگوهای وراثت اتوزوم مغلوب، وابسته به X، و میتوکندریال (matrilinear) نیز رخ می دهد. [1,3] نفوذ هایپرتروفی بطن چپ (LVH) بسیار وابسته به سن بوده و ناکامل می باشد. [4] اگرچه شایع ترین تظاهر HCM در دوران بلوغ است [5,6]، بیماران ممکن است در هر مرحله ای از زندگی وجود داشته باشند. غربالگری بالینی در بستگان درجه اول به طور سالانه در دوران بلوغ توصیه می شود (سن 12-18) [7]. بستگان بزرگسال افراد مبتلا به HCM پس از 18 سالگی احتمالاً در فواصل 5 ساله باید مورد ارزیابی قرار گیرند. میزان مرگ و میر سالانه از بین >1% در جمعیت عمومی تا 3-6% در مراکز ارجاع ثالثیه متغیر است [1,8]. طبقه بندی فعلی عوامل خطر برای SCD موارد متعددی را در نظر می گیرد، شامل تاکی کاردی ناپایدار بطنی، سنکوپ، پاسخ فشارخون حین ورزش، سابقه خانوادگی مرگ ناگهانی، جهش های ژنتیکی با ریسک بالا در افراد بیمار. [7,9,10] از دید تصویربرداری ریسک فاکتورهای SCD در HCM شامل ضخامت دیواره بطن چپ (LV) و انسداد مسیر خروجی بطن چپ (LVOT) می باشد. (جدول 1). تشخیص HCM عمدتاً بر اساس خصوصیات تصویربرداری است. تشخیص غیرتهاجمی بر اساس ضخامت دیواره بطن چپ (LV) بیشتر یا مساوی ≤ 15 میلیمتر در پایان دیاستول (به طور شایع دیواره بین بطنی درگیر است) یا نسبت ضخامت سپتوم به

دیواره جانبی بیش از 1.3 در بطن چپ اتساع نیافته در صورت عدم وجود یک حالت بیش بار که برای ایجاد اختلال مشاهده شده کافی باشد. [5,11,12] با این وجود، Maron و همکاران، [1] اعلام کردند که در واقع هر ضخامت دیواره بطن چپ، حتی زمانی که در محدوده طبیعی است، می تواند همراه با وجود ژن های جهش یافته مسبب HCM باشد. بعلاوه، فقط یک مدرک عمده بر اثبات مقادیر نرمال برای ضخامت LV با استفاده از رشته پالسی steady state free precession (SSFP) در 1.5 تسلا (Dawson, Dawson et al. [13] Circ Cardiovasc Imaging 2011) در 60 مورد مرد و 60 مورد زن سفیدپوست تمرکز نموده است. در آن مطالعه، ضخامت دیواره فقط در نماهای محور کوتاه، short-axis ارزیابی شد. اخیرا استفاده از ام آر آی قلبی جهت تشخیص HCM افزایش قابل توجهی یافته است که به دلیل تعیین دقیق آناتومی میوکارد و نشان دادن فیبروز میوکارد است. هدف از این مرور فراهم نمودن اطلاعات برای پزشک با بررسی ناهنجاری های بالینی، پاتولوژیک و ژنتیکی مربوطه برای فهم نقش بالقوه CMR در HCM است.

جدول 1 ریسک فاکتورهای مآزور برای ارزیابی مرگ ناگهانی در کاردیومیوپاتی هایپرتروفیک (به روز شده از [7])

ریسک فاکتورهای احتمالی در افراد بیمار	ریسک فاکتورهای مآزور
فیبریلاسیون دهلیزی انسداد خروجی بطن چپ فعالیت شدید بدنی	ایست قلبی/ فیبریلاسیون بطنی یا رخداد VT خود به خودی و پایدار سابقه خانوادگی از مرگ ناگهانی زودرس وابسته به HCM ضخامت بطن چپ برابر یا بیشتر از 30 میلیمتر، خصوصا در نوجوانان و بالغین جوان
جهش ژنتیکی با ریسک بالا	پاسخ غیرطبیعی فشارخون به ورزش ایستاده که تضعیف شده یا هیپرتانسیو باشد (ارزش پیشگویی کننده بیشتری در بیماران کمتر از 50 سال یا در صورت افت فشار خون دارد) تاکی کاردی بطنی غیر پایدار به وسیله ارزیابی با هولتر سنکوپ غیر قابل توضیح، خصوصا در بیماران جوان یا عود کننده یا در زمان فعالیت

اساس پاتولوژی HCM

در گذشته تشخیص HCM توسط پاتولوژیست و فقط در مرگ های غیرمنتظره یک فرد صورت می گرفت [14]. پیشرفت ها در تصویربرداری قلبی عروقی و ژنتیک بهبود تشخیص را تسهیل نموده و اجازه به کارگیری مداخلاتی چون دفیبریلاتورهای داخل بطنی را می دهد که به طور مطلوب روند طبیعی بیماری را در افراد با ریسک بالا تغییر می دهد. HCM در افراد زنده توسط پاتولوژیست در میکتومی سپتوم، بیوپسی اندومیوکارد، میوکارد جدا شده در زمان تعبیه دستگاه کمکی و نمونه های قلبی خارج شده دیده می شود. به ندرت، این روش تشخیص اولیه برای HCM است.

به طور ظاهری، ویژگی تعیین کننده قلب HCM افزایش توده بطن چپ و دیواره ضخیم شده، به خصوص سپتوم بین بطنی می باشد [15]. فیبروز پراکنده که در ظاهر مشهود است ممکن است وجود داشته باشد یا نباشد. در برخی موارد، ترجیح برای فیبروز در محل اتصال سپتوم به دیواره قدامی و خلفی بطن چپ وجود دارد. سپتوم ضخیم شده اغلب به درون LV برجسته می شود، فضای حجم پایان دیاستولی را کاهش می دهد. زمانی که برجستگی این سپتوم قابل توجه است ممکن است به صورت فعال مسیر خروجی بطن چپ را مسدود کند. زمانی که این انسداد اتفاق می افتد، جابه جایی قدامی عضلات پایلاری/ لت های میترال اتفاق می افتد و لت قدامی دریچه میترال در زمان باز شدن به دیواره سپتوم کشیده می شود و منجر به ضخیم شدن اندوکارد شده که به عنوان یک تغییر سفید رنگ در طول مسیر خروجی مشاهده می شود. این ناهنجاری ها ممکن است منجر به نیروهای هیدرودینامیک تغییر یافته شده که در نتیجه سبب حرکت قدامی (SAM) دریچه میترال در سیستول و تماس لت میترال - سپتوم با فیزیولوژی انسدادی می شود. [16]. سرانجام، لت های دریچه و کوردا تندینه آ با ایجاد فیبروز ضخیم می شوند [14,17]. ویژگی بافت شناسی کلیدی HCM بی نظمی در میوسیت و میوفیبریلار می باشد [15,16] بی نظمی میوسیت غیر خطی است یا نظم اتفاقی میوسیت ها از طریق میکروسکوپ نوری مشاهده می شود. به طور تبیین، اشکال "استخوان ماهی" یا "چرخ دنده ای" دیده می شود [15]. مطالعات متعدد نیاز برای حداقل مقدار بی نظمی (معمولا 5 یا 10 درصد) در میوسیت را برای تشخیص HCM پیشنهاد کرده اند [18,19]. این به دلیل رخداد نادر بی نظمی میوسیت در سایر بیماری ها است یا حتی در قلب نرمال جایی که دو دسته از عضله به یکدیگر می رسند [15].

علاوه بر بی نظمی، سه یافته غیراختصاصی دیگر به طور کلی در HCM مشاهده شده است. مورد اول هیپرتروفی واضح میوسیتی با اتساع هسته ای، زاویه دار شدن حاشیه های هسته و هیپروکروماتی است. مورد دوم افزایش قابل توجه هم در بافت بینابینی و جایگزینی فیبروز است که احتمالاً به صورت تکه تکه یا منتشر، خصوصاً در ناحیه سپتوم می باشد. [20] سومین مورد دیسپلازی شریان های کوچک است، که به صورت پرولیفراسیون سلول های عضله صاف لایه میانی و داخلی با تنگی مجرا دیده می شود [21]. عروق کوچک با کلژن متراکم اطراف عروق پوشیده می شوند و همچنین محتوی افزایش لایه کلژن در لایه میانی است. کاهش تراکم شریانچه ممکن است سبب ایجاد بیماری شریان کرونر کوچک داخل دیواره ای (SICAD) گردد که تظاهر اولیه HCM است [22]. این دیسپلازی بیشتر در نواحی که فیبروز جایگزین شده است شایع تر می باشد. این نشان می دهد که کاهش جریان خون در از بین رفتن ناحیه ای میوسیت به عنوان یک سوبسترا برای آریتمی بطنی و در نتیجه SCD سهیم است [1،21]. جمعاً، بی نظمی میوسیت های میانه سپتوم با هایپرتروفی میوسیت، فیبروز، شریان های کرونری کوچک دیسپلاستیک، و افزایش ضخامت داخل اندوکارد مشخصه بافت شناسی و پاتولوژیکی HCM می باشند.

گونه های مورفولوژیک شناسایی شده به وسیله تصویربرداری غیرتهاجمی

انواع گوناگونی از مورفولوژی های HCM شرح داده شده اند که از طریق آم آر آی قلبی عروقی (CMR) قابل شناسایی است. این موارد به تفصیل در زیر شرح داده شده اند:

HCM غیر قرینه با طرح سپتوم سیگمویید ("HCM سپتال")

این شایع ترین تظاهر مورفولوژیک HCM است، که حدوداً شامل دو سوم از این طیف تخمین زده می شود [23،24]. هایپرتروفی میوکارد آنتروسپتال سبب ایجاد فرم سیگموییدی سپتوم می شود [15،25،26]. همان طور که در بالا اشاره شد، این ناهنجاری ها ممکن است منجر به نیروهای هیدرودینامیک تغییر یافته شده که باعث SAM دریچه میترال و تماس لت دریچه میترال – سپتوم با انسداد فیزیولوژیک می شود [16]. این حالت سبب انسداد زیر آنورتی همراه با جت نارسایی میترال می شود که به دلیل قرار گیری ناکامل لت های دریچه به سمت خلفی دهلیز چپ (LA) هدایت می شود. (شکل B1، b) حداکثر گرادیان لحظه ای مسیر خروجی را می توان از طریق فاز-کنتراست CMR تخمین زد [25،27]. طول لت قدامی و خلفی دریچه میترال در HCM بیشتر از موارد کنترل با CMR (5±26 در مقابل 5±19 میلیمتر، $P > 0.001$ ؛ و 4±14 در مقابل 3±10 میلیمتر، $P > 0.001$ ، به ترتیب) است. این شکل آناتومیک مسئول انسداد LVOT در نظر گرفته شده است [28].

HCM غیر قرینه با طرح سپتال معکوس

در این فرم، سپتوم به صورت انحنا معکوس شکل S هایپرتروفی می شود (شکل C1، c) که سبب انسداد LVOT نمی گردد [24،29،30]. توده ای LV احتمالاً در HCM غیر قرینه افزایش نمی یابد، خصوصاً در هایپرتروفی کانونی که کمتر از دو سگمان LV را درگیر می کند [24،31]. شواهد مبهمی از کاهش قدرت انقباض ناحیه ای دیواره بر خلاف کسر جهشی (EF) نرمال LV وجود دارد. عملکرد سیستولی با شدیدتر شدن LVH کاهش می یابد [24،30]. HCM غیر قرینه در تصاویر محور کوتاه، short axis، به وسیله نسبت ضخامت سپتوم به دیواره آزاد < 1.3 مشخص می شود [15].

HCM با انسداد میانی بطن (با یا بدون دیورتیکولوم آپکس LV)

در این نوع، هایپرتروفی قابل توجه در قسمت میانی بطن (شکل D1، d) به همراه تنگی میان حفره ای وجود دارد که به LV شکل "دمبل" می دهد [27،29]. در موارد تنگی شدید، ممکن است اتساع آپکس رخ می دهد. تصور بر این است که اتساع آپکس در نتیجه ایجاد فشار سیستولیک افزایش یافته در آپکس قلب به دلیل انسداد میانی بطن است [15،27]. نزدیک به 10% بیماران، یک پیشرفت به "burned out apex" با شکل گیری آنوریسم آپیکال و جذب گادولینیوم تاخیری (LGE) بعد از تزریق گادولینیوم دارند [32]. تصور بر این است که این منظر در نتیجه ایسکمی به علت کاهش تراکم مویرگی، هایپرپلازی لایه مدیای شریانی، افزایش فیبروز اطراف عروق و پل های میوکاردی است [15،33].

HCM اپکس

در اپیکال HCM، انسداد حفره LV در اپکس وجود دارد، یک خصوصیت با شکل spade-like به حفره می دهد که در نماهای محور طولی عمودی، vertical long axis دیده می شود (شکل E1) [34]. ضخامت دیواره اپکس <15 میلیمتر یا نسبت ضخامت بین اپکس و قاعده دیواره $1.5 \leq LV - 1.3$ به طور مشخص وجود دارد [35،36]. این نوع در جمعیت ژاپنی (~25% از بیماران HCM) در مقایسه با کشورهای غربی شایع تر است (2% از بیماران HCM) [24،35]. CMR مخصوصاً برای شناسایی اپیکال HCM کمک کننده است. در 10 بیمار با HCM اپکس از طریق CMR (شامل یکی با ضخامت دیواره LV 28 میلیمتر)، اکوکاردیوگرام ها همواره منفی بود [35]. سایر مقایسه ها از CMR نسبت به اکوکاردیوگرافی جهت تشخیص HCM در جدول 2 نشان داده شده است.

HCM قرینه (concentric)

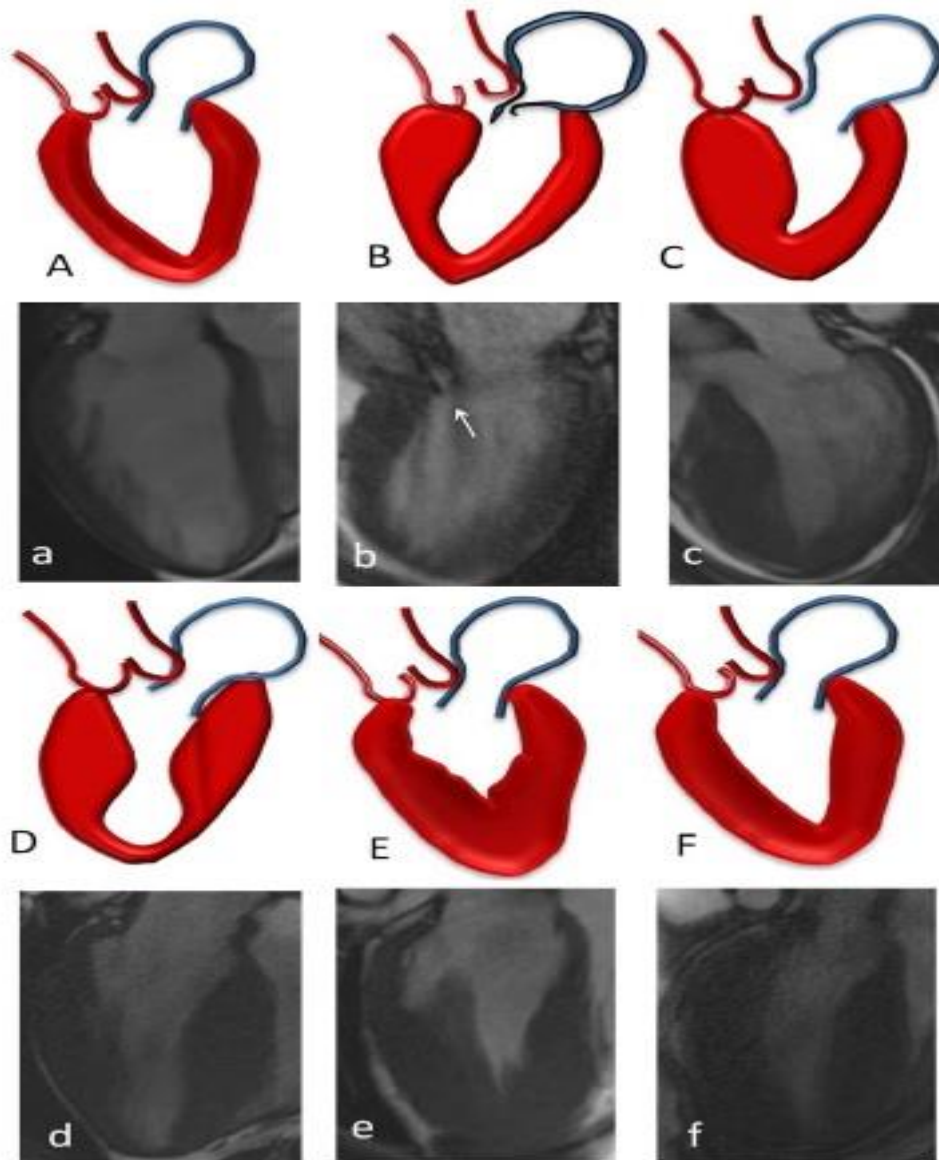
در حداکثر 42% موارد HCM، هایپرتروفی به طور قرینه دیواره بطن را بدون ارجحیت یک ناحیه درگیر می کند (شکل f،F1). ابعاد حفره LV به فرم متقارن کاهش می یابد [26،29]. LVH قرینه در نبود افزایش فشار خون یا تنگی آئورت احتمالاً در انواع مختلفی از اختلالات وجود دارد، شامل آمیلونیدوز، سارکونیدوز و بیماری فابری. هایپرتروفی در قلب ورزشکاران به طور تیبیک نسبتاً کم است، سبب حفره قلب نرمال تا بزرگ است (در مقایسه با سبب حفره LV کوچک که به طور تیبیک در HCM دیده می شود)، و هیچ شواهدی از اختلال عملکرد دیاستولیک یا LGE وجود ندارد. این خصوصیات به افتراق قلب ورزشکاران از HCM قرینه کمک می کند [8].

HCM کانونی

بیماران با HCM به ندرت با ضخیم شدن کانونی توده مانند LV تظاهر می یابند. در این موارد، CMR ممکن است به افتراق HCM از سایر توده های قلبی با استفاده از CMR tagging از طریق تلفیق فضای مغناطیسی کمک نماید (SPAM) [37]. خطوط tagging شواهدی از قدرت انقباض میوکارد در HCM را نشان می دهد، در حالی که توده های سرطانی نباید قابلیت انقباضی داشته باشند [38]. بعلاوه، شدت سیگنال در توده های مربوط به تومور در میوکارد در CMR spin echo، اولین گذر جریان خون First pass perfusion و LGE-CMR به طور مکرر از میوکارد نرمال متفاوت است [29]. خصوصیات CMR در HCM شبیه به تومور بسیار مشابه میوکارد نرمال مجاور است.

درگیری بطن راست (RV) در HCM

هایپرتروفی RV در نزدیک به 18% از بیماران مبتلا به HCM گزارش شده است [24،29]. به طور تیبیک بخش میانی-تا-اپکس RV را درگیر می کند. درگیری شدید RV احتمالاً سبب انسداد جریان خروجی یا کاهش پرشدگی RV در دیاستول می شود [15].



شکل 1 الگوهای بطن چپ در HCM، هر طرح به همراه تصویر متناظر آن است، (A،a) LV نرمال، (B،b) سپتوم سیگموئید SAM درجه میترال را نشان می دهد (فلش سفید)، (C،c) طرح سپتوم معکوس، توجه کنید که هیچ نشانه ای از انسداد LVOT نیست، (D،d) هایپر تروفی میانه بطن، HCM اپیکال (E،e)، HCM قریبه (F،f)

ارتباط های ژنوتیپ فنوتیپ در HCM

اگرچه مطالعات اکوکاردیوگرافیک متعدد ارتباط بین زیرگروه های مورفولوژیک متعدد و جهش سارکومریک را ارزیابی کردند [39،40] چنین ارتباطاتی مورد بحث بوده و به مطالعات بعدی نیاز است. به نظر می رسد که HCM سیگموئیدی شایع ترین تظاهر در افراد مسن می باشد و احتمال جهش سارکومریک زمینه ای کمتر می باشد در یک مطالعه کوهورت با 382 بیمار HCM، 73% از بیماران با HCM سارکومریک انحنای سپتوم معکوس شده داشتند در حالی که فقط 10% سپتوم سیگموئید داشتند. بروز مرگ ناگهانی قلبی، SCD در جهش های خاص MYH7 بسیار بیشتر بود [41]. گزارش شده است که

پیشرفت به سمت نارسایی قلبی بطور شایعتری با جهش هایی در MYH7 و TNN13 نسبت به سایر موتاسیون های HCM همراه است. یک موتاسیون بخصوص اکتین (p.Glu101Lys) در حداقل 5 خانواده با هایپرتروفی آپکس یا LV نان کامپکشن گزارش شده است [44,45] نزدیک به 3-5% از بیماران HCM ممکن است جهش های متعددی داشته باشند (به عنوان مثال هتروژنوسیتی ترکیبی یا دارای دو ژن). این بیماران اغلب فنوتیپ های شدید تری داشته و میزان افزایش یافته در بروز SCD دارند [46-49]، که پیشنهاد کننده تاثیر میزان ژن در شدت بیماری میباشد. بیشترین موارد هتروژنوسیتی ترکیبی MYBPC3 را درگیر می کند [46]. یک مطالعه اخیر بر نتیجه HCM به علت 3 جهش متمایز تاکید می کند [49]. این محققین 4 مورد از کل 488 فرد مبتلا غیر مرتبط با HCM (0.8%) را شناسایی کردند. سه تا از 4 تا بیماری شدید داشتند که به HCM مرحله آخر پیشرفته در دهه چهارم پیشرفت کرده بود.

جدول 2 دقت CMR جهت شناسایی HCM در مقایسه با اکوکاردیوگرافی دوبعدی

نویسندگان	سال	ژورنال	تعداد بیماران	% بیماران HCM که فقط از طریق MRI شناسایی شده است	محل ناهنجاری شناسایی شده در CMR
Maron و همکاران [24]	2009	Journal of the American College of Cardiology	333	12%	دیواره آزاد قدامی- جانبی، قسمت خلفی سپتوم، آپکس LV
Maron و همکاران [108]	2007	Circulation	2	100%	دیواره آزاد قدامی
Rickers و همکاران [23]	2005	Circulation	48	6%	دیواره آزاد قدامی جانبی
Moon و همکاران [35]	2004	Heart	10	100%	آپکس
Pons-LI و همکاران [109]	1997	Am. Journal of Cardiology	30	اکوکاردیوگرافی ضخامت دیوارها کمتر تخمین می زند	قاعده قدامی، سپتوم قدامی میانه-بطن، میانه جانبی بطن
Posma و همکاران [110]	1996	American Heart Journal	52	اکوکاردیوگرافی ضخامت دیوارها در 37% موارد کمتر تخمین زده می زند	قاعده سپتوم قدامی دیواره قدامی جانبی، دیواره خلفی سپتوم، سپتوم آپکس، دیواره خلفی

افزایش توده بطن چپ در HCM

LVH به طور گسترده به عنوان یک نیاز برای تشخیص بالینی HCM در نظر گرفته می شود [30,50,51] اگرچه ارتباطات ژنوتیپ-فنوتیپ نشان داده اند که عملاً هر ضخامت دیواره ممکن است در بیماران با جهش ژن HCM یافت شوند [24]. توده LV بیشتر تعیین شده با CMR مرتبط با نتایج بالینی کمتر مطلوب می باشد. این به ارتباط LVH و وجود انسداد LVOT و نارسایی قلبی پیشرفته نسبت داده می شود [52,53]. Olivotto و همکاران [30] نشان دادند که شاخص توده LV شاخصی با حساسیت بیشتر جهت تعیین خطر مرگ نسبت به حداکثر ضخامت دیواره می باشد. CMR دقت تشخیصی بیشتری را نسبت به اکوکاردیوگرافی در تعیین اندازه بطن، اندازه و توزیع هایپرتروفی فراهم می کند، خصوصاً در شناسایی دیواره قدامی جانبی LV [23,35,54]. بنابراین، ارزیابی توده LV با استفاده از CMR نقش مهمی در رده بندی خطر بیماری بازی می کند.

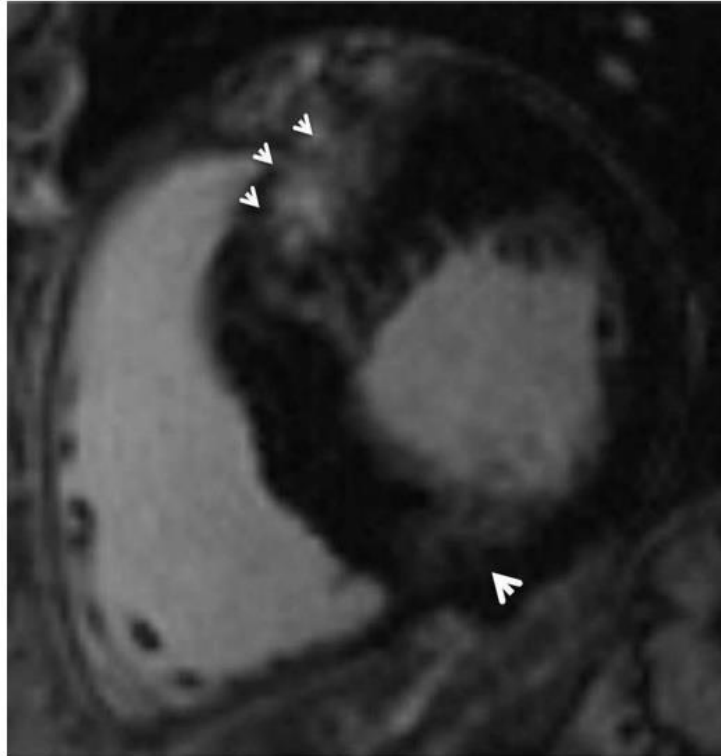
ارزیابی عملکرد دیاستولیک

اختلال عملکرد دیاستولیک (DD)، یک نشانه اولیه عملکردی از HCM است. DD ثانویه به جدایی غیرطبیعی رشته های اکتین و میوزین در طی فاز فعال ریلکسیشن در مرحله پر شدگی دیاستولیک اولیه است [55,56]. ارزیابی عملکرد دیاستولی با

استفاد **CMR tagging** بافت میوکارد قبلا مرور شده است [57]. همچنین پرشدن تاخیری غیر فعال دیاستول به دلیل افزایش فیروز بینابینی دچار اختلال شده است. بی نظمی میوسیت ممکن است استراحت و سفتی بطنی را متأثر نماید [55,58]. Shirani و همکاران [33] پیشنهاد کرده اند که معماری گسترش یافته و آشفتگی ماتریکس کلاژن ممکن است در ایجاد DD سهیم باشد. این سبب کاهش حداکثر سرعت پرشدگی (PFR) می شود و زمان تا PFR را افزایش می دهد [59,60]. با دیاستول، طولانی شدن ریلکسیشن ایزوولمیک، اولین و حساس ترین نشانه DD فرض می شود [61]. مطالعات اکوکاردیوگرافی داپلر بافتی بر موارد ژنوتیپ شده نشان می دهند که حاملین جهش سارکومر در اوایل زندگی اختلالات دیاستولیک دارند، که مقدم بر ایجاد LVH است. اختلال در ریلکسیشن به صورت کاهش زودرس سرعت های ریلکسیشن میوکاردی قابل شناسایی است [62,64] این مطالعات نشان می دهند که اختلالات دیاستولیک یک تظاهر اولیه و به طور بالقوه، مستقیم از جهش سارکومری زمینه ای هستند، تا اینکه نتیجه ثانویه از خصوصیات تطابقی تغییر یافته میوکارد به دلیل هایپر تروفی، فیروز و بی نظمی باشد که همراهی با گسترش بیماری بالینی آشکار دارد. روش های متفاوت CMR جهت ارزیابی اختلال دیاستولیک مورد استفاده قرار می گیرد. روش اول رویکرد اقدامات موازی مورد استفاده در سایر ابزارهای تصویربرداری است [55,56]. منحنی های بطنی حجم - زمان می تواند ارزیابی دقیقی از عملکرد کلی دیاستولیک فراهم نماید. از اینها، PFR و زمان تا PFR می تواند تخمین زده شود [58]. PFR ممکن است نسبت به حجم پایان- دیاستول (PFR/EDV) و حجم ضربه ای (PFR/SV) نرمالیزه شود. متاسفانه، PFR فقط نشانگر بخشی از کمپلایانس می باشد [56,59]. سرعت های ورودی میترا (پرشدگی اولیه "E" و پرشدگی سیستم دهلیزی "A") و جریان ورید ریوی (سرعت سیستمی "S" و دیاستولی "D") از فاز کنتراست CMR مشتق می شوند (PC-CMR) که اطلاعات بسیار قابل تکرار و صحیحی را فراهم می سازد. اطلاعات سرعت برای محاسبه گرادیان های فشار (ΔP) با استفاده از معادله تغییر یافته Bernoulli ($\Delta P = 4V^2$, where $V = \text{velocity}$)

برای طبقه بندی DD [55] قابل استفاده است. نهایتاً، سرعت حرکت میوکارد از طریق PC-CMR ارزیابی می شود. این رویکرد می تواند تصاویری از سطوح مایل متعددی فراهم آورد، به اپراتور اجازه انتخاب استفاده از سرعت در موازات سطح یا عمود بر سطح [55] را با رزولوشن و قدرت تفکیک فضایی و زمانی بالا میدهد [65].

رویکرد دوم CMR جهت ارزیابی عملکرد دیاستولی، اندازه گیری مستقیم ریلکسیشن دیاستولی میوکارد است. Strain rate و torsion recovery rate بطن چپ با استفاده از tagging بافت میوکارد ارزیابی می شود [56]. tagged CMR می تواند مکانیک ناحیه های میوکارد را در نقطه های زمانی متفاوت در طی سیکل قلبی ارزیابی کند [66]. Strain rate های کاهش یافته ی ابتدای دیاستولی در قسمت های هایپر تروفی شده وجود دارد [67]. CMR tagging کاهش سرعت ریلکسیشن و سرعت پرشدگی ابتدای دیاستولیک کاهش یافته به عنوان نتیجه diastolic untwisting طولانی و تاخیری را نشان می دهد [66].



شکل 2 الگوهای جذب تاخیری گادولینیوم که نقاط اتصال قدام و خلف RV را درگیر می کند، همان طور که نشان داده شده است؛ سپتوم بطنی درگیر شده است، خصوصا قطعه بازال قدامی سپتوم (نوک سه فلش)

ارزیابی و تعیین فیبروز میوکاردی

فیبروز میوکارد یا اسکار تشخیص داده شده با CMR در حداکثر 33-86% بیماران با HCM رخ می دهد [30,53,68,69]. خصوصیات LGE-CMR برای HCM اختصاصی نمی باشد، اما قرار گیری منطقه ای LGE منتشر در داخل سپتوم قویا پیشنهاد کننده HCM است [16]. جدول 3 بروز LGE در مطالعات متعدد با تمرکز بر HCM را نشان می دهد. در گزارشات شیوع LGE در ۱۸۱۴ بیمار HCM با LVH مثبت، 65% بوده است (جدول 3)

اهمیت پیش بینی کننده وجود LGE در HCM برای پیامدهای خطرناک زیاد است. وجود LGE در بیماران HCM با مرگ قلبی ناگهانی، اختلال عملکرد سیستمی، تاکی کاردی بطنی ناپایدار مرتبط بوده است [69-73]. جدول 4 لیستی از مطالعاتی است که ارتباط بین وجود LGE و نتایج مربوط به پارامترهای مختلف را ارزیابی کرده است. اگرچه گستردگی (بیشتر از وجود) فیبروز به عنوان یک عامل پیش بینی کننده رخداد آریتمی ماژور بوده است، درجه فیبروز هنوز به عنوان یک فاکتور پیشگویی کننده مهم از حوادث در آنالیزهای متعدد بیان نشده است [73]، که احتمالا به دلیل تعداد پایین موارد مطالعه با رخدادها بوده است. از نظر پاتولوژی، تصور بر این است که بافت فیبروتیک مرتبط با آریتمی بطنی بازگشتی و نیز اختلال عملکرد میوکارد بوده است. اهمیت LGE به نظر زیاد است، و کارآزمایی های بزرگ تر، چند مرکزی در طول زمان جهت ارزیابی اهمیت پیشگویی کننده آن در این زمان ضروری به نظر می رسد.

عوامل متعددی برای علت فیبروز میوکارد در بیماران HCM پیشنهاد شده است، اگرچه که منشأ حقیقی آن هنوز معین نشده است. Moon و همکاران [74]، یک تجمع کلاژن بیشتری که به طور مستقیم مرتبط با LGE میوکارد است را یافتند. Ho و همکاران [75]، بر روی نسبت PICP:CITP مطالعه کردند که منعکس کننده تعادل بین تولید و تجزیه کلاژن می باشد. آن ها دریافتند که نسبت PICP:CITP در افراد با HCM آشکار نسبت به حاملین ژن (بدون LVH) و گروه کنترل بطور قابل

توجه بالا می باشد. نویسندگان فرض کردند که در HCM آشکار، سنتز کلاژن از تجزیه آن بیشتر می شود، که در نتیجه آن فیبروز میوکارد آشکار می شود پیشنهاد دیگر، LVH و گرادیان دینامیک فشار LVOT احتمالاً منجر به پتانسیل نکروز فشاری شده که سبب بیماری عروق کوچک شریان کرونری داخل دیواره ای (SICAD) می شود [21]. ایسکمی احتمالاً در نتیجه بیماری عروق کوچک؛ افزایش فشار پایان دیاستولیک همراه با افزایش تقاضای LVH است که ممکن است آغازگر فرایند های شروع روند های مرگ میوسیت و فیبروز جایگزینی به عنوان یک روند ترمیم باشد [76].

CMR پرفیوژن استرس ممکن است در شرایط هم زمان با بررسی LGE CMR انجام شود [77،78]. شدت نقص پرفیوژن میوکارد مرتبط با حداکثر ضخامت دیواره و وجود فیبروز تعریف شده CMR در بیماران با HCM می باشد [79]. این مطالعات پیشنهاد می کنند که ناهنجاری های عروق کوچک قبل از ایجاد فیبروز میوکاردی وجود دارد و پیش زمینه آن است. در صورت وجود، ناهنجاری های جریان خون احتمالاً نشانه اولیه خطر و یک هدف درمان احتمالی است [80].

جدول 3 بروز جذب تاخیری گادولینیوم تاخیری (LGE) در HCM به وسیله CMR

نویسنده	سال	ژورنال	تعداد بیماران	% بیماران با LGE
O'Hanlon و همکاران [73]	2010	Journal of the American College of Cardiology	217	63%
Bruder و همکاران [69]	2010	Journal of the American College of Cardiology	220	67.2%
Ho و همکاران [75]	2010	The New England Journal of Medicine	28	71%
Rubinshtein و همکاران [111]	2010	Circulation Heart Failure	424	56%
Kown و همکاران [68]	2009	Journal of the American College of Cardiology	60	63%
Rudolph و همکاران [76]	2009	Journal of the American College of Cardiology	36	72%
Maron و همکاران [84]	2008	Circulation Heart Failure	202	55%
Adabag و همکاران [70]	2008	Journal of the American College of Cardiology	177	40.6%
Kown و همکاران [112]	2008	International J. of Cardiovascular Imaging	68	57%
Abdel Aty و همکاران [93]	2008	Journal of Magnetic Resonance Imaging	27	33%
Paya و همکاران [113]	2008	Journal of Cardiac Failure	120	69%
Melacini و همکاران [114]	2008	International Journal of Cardiology	44	80%
Kim و همکاران [115]	2008	Journal of Magnetic resonance Imaging	25	84%
Debl و همکاران [116]	2006	Heart	22	73%
Soler و همکاران [117]	2006	Journal of Computed Assisted Tomography	53	56.6%
Teraoke و همکاران [82]	2004	Magnetic Resonance Imaging	59	76.3%
Bogaert و همکاران [83]	2003	American Journal of Roentgenology	11	63.6%
Choudhury و همکاران [71]	2002	Journal of the American College of Cardiology	21	81%
خلاصه گزارشات LGE جذب تاخیری				65% (بازه 33-84%)

جدول 4 ارتباط بین وجود جذب تاخیری گادولینیوم (LGE) و حوادث قلبی بالینی در HCM

مطالعه	تعداد بیماران	% جمعیت مطالعه با LGE	میزان رخداد LGE مثبت در مقابل گروه LGE منفی	نسبت خطر (HR) یا ریسک مرتبط (RR)	نقطه پایان اولیه
O'Hanlon و همکاران [73] 2010	217	63	LGE+ در مقابل %24.5 %9.9	3.4	مرگ قلبی عروقی، بستری قلبی عروقی برنامه ریزی نشده، تاکی کاردی بطنی پایدار یا فیبریلاسیون بطنی، شوک مناسب دفیبریلاتور-کاردیورتر
Rubinshtein و همکاران [111] 2010	424	56	%3.3 از بیماران LGE+ که SCD/ICD داشتند	n/a	مرگ ناگهانی قلبی و شوک مناسب کاردیورتر دفیبریلاتور (ICD)
Bruder و همکاران [118] 2010	220	67.2	LGE+ در مقابل %94 LGE- نقطه پایانی اولیه بود %66	8 HR [1.0 – 61.9]	مرگ ناگهانی قلبی و شوک مناسب کاردیورتر دفیبریلاتور (ICD)
Adabag و همکاران [70] 2008	177	40.6	LGE+ در مقابل %4 LGE- w/NVST داشته	7.3RR [20.4-6.2]	تاکی کاردی بطنی ناپایدار (NVST) در هولتر مانیتورینگ
Paya و همکاران [113] 2008	120	69	LGE+ در مقابل %38 NVST-LGE %8 داشته (0.05>P)	اشاره نشده	تاکی کاردی بطنی ناپایدار (NVST) در هولتر مانیتورینگ
Suk و همکاران [119] 2008	25	64	LGE+ در مقابل %53 VT – LGE داشته (0.05>P)	اشاره نشده	تاکی کاردی بطنی در هولتر مانیتورینگ یا ECG استراحت

HF: Heart failure

ICD: intra-cardiac defibrillator.

NSVT: Non-sustained ventricular tachycardia

OR: Odds ratio.

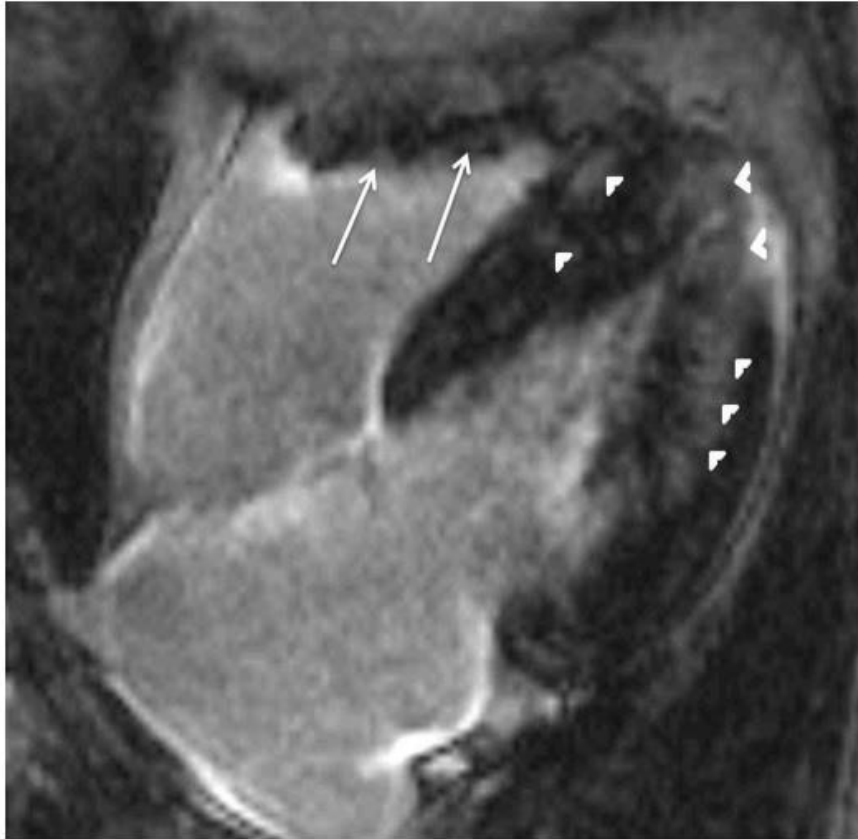
PVCs: Premature ventricular contractions

VT: Ventricular tachycardia

الگوهای LGE در HCM

LGE در HCM مشخصاً به صورت نقاط کوچک، تکه ای با جذب گادولینیوم بالا در میانه دیواره به نظر می رسد [29,71]. یک ترجیحی برای ایجاد در نقطه اتصال RV در قدام و خلف وجود دارد (شکل 2). این نقاط اتصال RV به صورت فیروزهای شبکه ای که حاوی فیبرهای متقاطع LV و RV است، نشان داده می شود [80-82]، با این حال، این الگو برای HCM اختصاصی نیست (مثلاً در بیماران با هایپرتروفی بطن راست نیز LGE در این محل ها نشان داده می شود). سپتوم بین بطنی به طور شایع به وسیله LGE درگیر می شود، خصوصاً قطعه قدامی سپتوم از میانه تا قاعده (شکل 2). این قطعات همچنین شایع ترین قطعات ضخیم شده هستند، خصوصاً در بیماران با HCM غیرقرینه [81,82]. سایر کانون های LGE به عنوان توزیع غیرکرونی، با تمایل به وقوع در مناطق هایپرتروفی توصیف شده اند (شکل 3) [29,71]. یک استثنا برای این، نواحی از burned out HCM است که دیواره LV به طور تیبیک نازک شده و ضخامت کامل دیواره ای LGE ظاهر می شود [83] در یک مطالعه کوهورت با 202 بیمار HCM؛ Maron و همکاران [84] نشان دادند که LGE به طور شایع در هر دو سپتوم بطنی و دیواره آزاد LV قرار دارد. با شیوع کمتر، LGE محدود به دیواره آزاد LV و متعاقب آن LGE سپتوم بود. مناطقی با کمترین شیوع نقطه اتصال RV به سپتوم بطنی و سپس اپکس LV می باشد. در بیماران بدون LVH، کشف LGE به وسیله CMR غیر معمول است. این پیشنهاد می کند که LGE پس از گسترش LVH رخ می دهد [85]. الگوی LGE احتمالاً در افتراق HCM از بیماری Anderson-Fabry مفید است [86,87]. بیماری Anderson Fabry یک

اختلال وابسته به x از متابولیسم اسفنگولیپید در همراهی با LVH است. در یک سری ، 50% از بیماران LGE داشتند [86]. شایع ترین محل از LGE در قاعده دیواره تحتانی جانبی (12/13 بیمار) با الگوی غیر ایسیکمیک است. قاعده دیواره تحتانی جانبی محلی نادر از LGE مجزاً برای HCM است.



شکل 3 کانون های تکه ای در میانه دیواره میانه با enhancement بالا با سایزهای متنوع با توزیع غیر کرونری، درگیری عمده قسمت های هایپر تروفی شده (پیکان فلش). بطن راست نیز هایپر تروفی است

مفاهیم کاربردی جذب تاخیری گادولینیوم

وجود و گستره LGE در ارتباط با تخریب کسر جهشی (EF) نامشخص است. برخی از محققین ارتباطی قابل توجهی یافت نکردند [76]، اما سایرین نشان دادند که درصد درگیری LV به وسیله LGE به طور معکوس مرتبط با عملکرد LV است [84]. LGE ممکن است همراه با افزایش سفتی میوکاردی و ریمودلینگ ناهنجار باشد که سبب اتساع حفره و در نهایت اختلال عملکرد سیستولی می گردد [72]. وسعت بیشتر LGE با بروز بالای اختلالات حرکت دیواره ای همراه است [35،74]. در حضور انسداد LVOT، ارتباط مهمی بین وسعت LGE و مقدار گرادیان جریان خون خروجی در حالت استراحت وجود ندارد [76،84]

تعیین فیروز منتشر میوکارد

نقشه برداری T1 با رزولوشن بالا یک تکنیک ترکیبی جهت شناسایی و تعیین فیروزهای ظریف میوکارد است. ریلکسیشن غیرطبیعی T1 ممکن است برای تعیین شرایط پاتولوژی بافت مفید باشد [88,89]. زمانهای T1 برای بافت های مشخص اختصاصی نمی باشد اما هر بافتی بازه نرمالی دارد که طبق قدرت میدان تغییر می کند [88,90] در بیماران با نارسایی قلبی، بخش های میوکاردی با فیروز منتشر زمان T1 کوتاهتری در مقایسه با قطعات بدون LGE را نشان می دهد [91]. این تکنیک احتمالاً پتانسیل ارزیابی در بیماران HCM را دارد.

به دنبال تزریق گادولینیوم در بیماران با HCM، Amano و همکاران [92]، تایید کردند که زمان های T1 از نواحی با جذب گادولینیوم افزایش یافته میوکارد کمتر از نواحی دورتر در همان بیمار است. اگرچه، نواحی دور بدون جذب افزایش یافته قابل تشخیص توسط چشم، زمان T1 متفاوتی را در مقایسه به جمعیت نرمال گروه کنترل نشان دادند. این مطالعه پیشنهاد می کند که نقشه برداری T1 احتمالاً نقشی در تعیین خصوصیات کمی بافت میوکارد در HCM ایفا می کند. از آن جا که این روش احتمالاً فیروز منتشر می باشد که قابل رویت توسط چشم نمی باشد را شناسایی می کند، نقشه برداری T1 احتمالاً برای HCM تحت بالینی کاربردی می باشد که، در ادامه بیشتر بحث شده است.

توالی رشته یالسی با وزن T2 weighted, T2 در HCM

شدت سیگنال بالای T2 در بیماران HCM گزارش شده است، بطور شایع متناظر با نواحی LGE در موارد HCM است [93]. سیگنال بالای T2 مرتبط با ادم ممکن است همراه با ایسکمی کانونی به دلیل SICAD باشد [94,95]. ارتباط فضایی بین شدت سیگنال بالای T2 و LGE به وسیله پیشرفت پاتولوژیک فیروز می تواند توضیح داده شود: این احتمالاً با ایسکمی حاد یا التهاب شروع می شود (سیگنال بالای T2)، و با بافت فیروز مزمن بالغ (نبود ناهنجاری واضح T2) پایان می یابد [93,96].

سایر کاربردهای CMR در HCM

بی نظمی میوکاردی می تواند با دیفیوژن CMR، diffusion تعریف شود [97] چه از طریق اندازه گیری آنیزوتروپی دیفیوژن میوکارد، که به طور مستقیم با بی نظمی میوکارد مرتبط است، چه از طریق اندازه گیری جهت گیری های میوفیبریل ها [98]. Tseng و همکاران [99] کاهش قابل توجهی از آنیزوتروپی دیفیوژن در سپتوم هایپرتروفی شده به دلیل افزایش فیبرهای طولی جهت گیری شده را یافتند. Ripplinger و همکاران یک مدل موشی تراریخته از کاردیومیوپاتی هایپرتروفی شده انسان را ارزیابی کردند آن ها گزارش کردند که آنیزوتروپی فیبر میوکارد در نوع موش وحشی مشابه با مدل حیوانی تراریخته بود [100]. محدودیت دیفیوژن CMR شامل رزولوشن فضایی محدود، آرتیفکت حرکتی و زمان طولانی تصویربرداری است.

CMR اسپکتروسکوپی برای اندازه گیری نسبت PCr/ATP که بیان کننده وضعیت انرژی بافت میوکارد است قابل استفاده است. PCr/ATP کاهش یافته مرتبط با وسعت هایپرتروفی و اختلال عملکرد دیاستولیک در بیمار با علامت [101] و بدون علامت است [102] Shivu و همکاران نشان دادند که نسبت PCr/ATP در بیماران HCM در مقایسه با گروه کنترل به طور قابل توجهی کاهش یافته است. نشان داده شده که Perhexiline، یک تنظیم کننده متابولیسم ماده اولیه، به طور مشخص نسبت های PCr/ATP را در بیماران HCM افزایش می دهد [104]. محدودیت های موجود CMR اسپکتروسکوپی شامل رزولوشن فضایی پایین، زمان اسکن طولانی و coil های خاص است.

نقش CMR در شناسایی زودرس فنوتیپ های منفی (HCM پیش بالینی)

به این دلیل که SCD ممکن است اولین علامت HCM باشد، تمایل زیادی در شناسایی زودرس حاملین جهش HCM که در خطر حوادث تهدید کننده حیات هستند وجود دارد [72,82]. بیماران با HCM پیش بالینی برای LVH منفی هستند، اما از نظر ژنتیک برای بیماری مثبت هستند. به دلیل اینکه CMR به دقت خصوصیات آناتومیک و عملکردی HCM را ارائه می نماید، نقش آن در HCM پیش بالینی به طور بالقوه آشکار است. تا کنون، بیشترین مطالعات تصویربرداری از HCM پیش بالینی بر پایه اکوکاردیوگرافی بوده است.

Germans و همکاران [6] حاملین HCM بدون علامت را به وسیله CMR ارزیابی کرده اند. آنها کریپت های LV را شرح دادند، که در پایان - دیاستول، حتی زمانی که ضخامت دیواره LV طبیعی است به بهترین شکل قابل مشاهده بود. اگرچه، Maron و همکاران [106] هم چنین کریپت های عمیق LV با نفوذ 12 میلیمتر در ناحیه خلفی قاعده ای سپتوم هایپرتروفی شده بیمار با HCM واضح را توصیف کرده اند. اهمیت کریپت های LV در HCM نامشخص باقی مانده است.

ارزیابی عملکرد دیاستولیک بوسیله اکوکاردیوگرافی در HCM پیشی بالینی غیرطبیعی گزارش شده است [107]. این یافته ها به وسیله CMR مطالعه نشده اند. بعلاوه، خصوصیات بافتی به وسیله MR اسپکتروسکوپی یا نقشه گذاری T1 در HCM پیش بالینی هنوز باید مورد بررسی قرار گیرد.

نتیجه گیری

CMR نقش زیادی در ارزیابی بالینی و هم چنین بررسی تحقیقاتی بیماران با HCM آشکار و پیش بالینی دارد. جذب تاخیری بعد از تزریق گادولینیوم خصوصیات بافتی فیروز میوکارد را بیان می کند. این روش ممکن است به طور بالقوه بیماران HCM در خطر بالای حوادث زیانبار قلبی را شناسایی نماید. ارزیابی CMR در حاملین جهش HCM در مرحله زودرس بیماری، هنوز باید طور گسترده بررسی شود، اما روشی امیدوار کننده برای کشف ارتباط داخلی بین عملکرد، مورفولوژی و ناهنجاری های بافتی در HCM است.

اختصارات

AS	atrial systole	سیستول دهلیزی
BRISK	block regional interpolation scheme of k-space	بلوک منطقه اتصال فضای K شکل
CITP	C-terminal telopeptide of type I collagen	C پروپپتید انتهایی پروکلاژن نوع 1
CMR	cardiovascular magnetic resonance imaging	ام آر آی قلبی عروقی
CV	cardiovascular	قلبی عروقی
CVA	cardiovascular accident	حادثه قلبی عروقی
DD	diastolic dysfunction	اختلال عملکرد دیاستول
LGE	late gadolinium enhancement	جذب تاخیری گادولینیوم
LGE CMR	Late gadolinium enhancement cardiovascular magnetic resonance	جذب تاخیری گادولینیوم ام آر آی قلبی عروقی
E	early filling	پرشدگی اولیه
EF	ejection fraction	کسر تخلیه ای
HCM	hypertrophic cardiomyopathy	کاردیومیوپاتی هایپرتروفیک

HF	heart failure	نارسایی قلبی
ICD	implantable cardioverter-defibrillator	دیفبریلاتور های قلبی قابل کاشت
LA	left atrium	دهلیز چپ
LV	left ventricle	بطن چپ
LVH	left ventricular hypertrophy	هایپرتروفی بطن چپ
LVOT	left ventricular outflow tract	مسیر خروجی بطن چپ
PC	phase contrast	فاز کنتراست
PFR	peak filling rate	میزان حداکثر پرشدگی
PICP	C-terminal propeptide of type I procollagen	C پروپتید انتهایی پروکلاژن
RV	right ventricle	بطن راست
SAM	systolic anterior motion	حرکت قدامی سیستولی
SCD	Sudden cardiac death	مرگ ناگهانی قلبی
SERCA	sarcoplasmic reticulum Ca ²⁺ ATPase	رتیکولوم سارکوپلاسمیک Ca آنزیم تجزیه کننده ATP
SICAD	Small vessel intramural coronary artery disease	بیماری عروق کوچک کرونری داخل دیواره ای
VF	ventricular fibrillation	فیبریلاسیون بطنی
VT	ventricular tachycardia	تاکی کاردی بطنی

Acknowledgements

Dr. Radwa A. Noureldin is a fellow in the Imaging Sciences Training Program supported in part by the Radiology and Imaging Sciences Department, Clinical Center and Intramural Research Program at the National Institute of Biomedical Imaging and Bioengineering, NIH.

Funding sources

Radiology & Imaging Sciences Department, National Institutes of Health Clinical Center. Bethesda, MD. 20892. USA

Author details

¹Radiology and Imaging Sciences, National Institutes of Health Clinical Center, Bethesda, MD, USA. ²Molecular Biomedical Imaging Laboratory, National Institute of Biomedical Imaging and Bioengineering, Bethesda, MD, USA. ³Division of Cardiology, Department of Medicine, Johns Hopkins University, Baltimore, MD, USA. ⁴Department of Pathology, Johns Hopkins University, Baltimore, MD, USA. ⁵Cardiovascular Division, Brigham and Women's Hospital, Boston, MA, USA.

Authors' contributions

RA carried out the review of literature, manuscript design and drafting, SL has been involved in drafting the manuscript, MN participated in manuscript design and revision, DJ participated in revision of data regarding genetics section, MH carried out the revision of data regarding pathology section, TA has been involved in revising the manuscript critically for important intellectual content, CH has been involved in revising the manuscript

Translators:

1.Hossein Navid

Tehran University of medical science

(دانشگاه علوم پزشکی تهران)

2.Bita Zargaran

Research Committee, faculty of medicine, Islamic Azad University, Mashhad branch, Mashhad, Iran

(کمیته تحقیقات پزشکی دانشکده پزشکی دانشگاه آزاد مشهد)

Reviewer:

Dr.Zahra Alizadeh Sani

Rajai cardiovascular Medical &Research center,Iran University of Medical Science

(مرکز تحقیقات قلب و عروق رجایی،دانشگاه علوم پزشکی دانشگاه ایران)

