#### **RASSEGNA**

## Clinica e genetica del ventricolo sinistro non compatto: conferma di un *continuum* nelle cardiomiopatie

Massimo Baldi<sup>1</sup>, Aurelio Sgalambro<sup>1</sup>, Stefano Nistri<sup>2</sup>, Francesca Girolami<sup>3</sup>, Katia Baldini<sup>1</sup>, Silvia Fantini<sup>1</sup>, Camilla Grifoni<sup>1</sup>, Luigi Rega<sup>4</sup>, Iacopo Olivotto<sup>1</sup>, Franco Cecchi<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Centro di Riferimento Regionale per le Cardiomiopatie di Firenze, Dipartimento Area Critica, Università degli Studi, Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi, Firenze, <sup>2</sup>Servizio di Cardiologia, CMSR Veneto Medica, Altavilla Vicentina (VI), <sup>3</sup>S.O.D. di Diagnostica Genetica, Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi, Firenze, <sup>4</sup>Dipartimento di Radiologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi, Firenze

Key words: Cardiac magnetic resonance; Cardiomyopathies; Echocardiography; Genetics; Left ventricular non-compaction. Isolated left ventricular non-compaction (LVNC) is a rare genetic form of cardiomyopathy (CM) characterized by prominent left ventricular wall trabeculation and intertrabecular recesses communicating with the ventricular cavity. Clinical signs are variable, ranging from lack of symptoms to severe manifestations including heart failure, sustained ventricular arrhythmias, cardioembolism and sudden death. The diagnosis of LVNC is frequently missed, due to limited awareness in the medical community. Contemporary diagnostic sensitivity has been enhanced by the introduction of specific morphologic criteria by high resolution echocardiography and cardiac magnetic resonance. As a consequence, LVNC has been diagnosed more frequently in association with other disorders such as congenital heart disease or genetic CM. The clinical relevance of regional non-compaction in the context of other cardiac diseases is still uncertain. Recent evidence points to an overlapping genetic background encompassing LVNC, hypertrophic and dilated CM, suggesting a *continuum* of disease associated with sarcomere protein gene mutations. This concept may prove relevant to the understanding of common pathogenetic mechanisms of CM and offer novel research opportunities.

(G Ital Cardiol 2010; 11 (5): 377-385)

© 2010 AIM Publishing Srl

Ricevuto il 14 maggio 2009; nuova stesura il 23 giugno 2009; accettato l'1 luglio 2009.

Per la corrispondenza:
Prof. Franco Cecchi

Centro di Riferimento Regionale per le Cardiomiopatie San Luca Vecchio-Dipartimento Area Critica Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi Viale Pieraccini, 19 50134 Firenze E-mail: cecchif@ aou-careggi.toscana.it

Il ventricolo sinistro non compatto (VSNC) è una rara forma di cardiomiopatia (CM), caratterizzata da trabecolature aggettanti nel lume ventricolare sinistro, associate a profondi recessi intertrabecolari, ben riconoscibili mediante ecocardiografia transtoracica<sup>1-32</sup> (Figura 1). La presentazione clinica è molto eterogenea. I pazienti possono essere del tutto asintomatici, o manifestare quadri severi a prognosi infausta, caratterizzati da scompenso cardiaco progressivo o aritmie ventricolari maligne<sup>1-10,12</sup>. Il VSNC come entità autonoma deve essere distinto dalle aree limitate di non compattazione regionale che possono essere osservate in associazione ad altre cardiopatie congenite o geneticamente determinate.

Scopo della presente rassegna è quello di rivisitare i molteplici aspetti di questa CM, alla luce delle più recenti acquisizioni, sottolineando gli aspetti di sovrapposizione con le aree di non compattazione osservabili nel contesto di altre CM. Nuove acquisizioni in campo genetico, che confermano la presenza di elementi in comune tra VSNC ed altre CM, rafforzano l'ipotesi di un continuum nosologico tra diverse malattie del miocardio geneticamente determinate.

#### Cenni storici ed epidemiologia

Il VSNC è stato descritto autopticamente per la prima volta in un neonato con atresia aortica e fistola coronarico-ventricolare nel 19321. Da allora sono stati riportati altri casi di non compattazione in associazione a difetti cardiaci congeniti, come ad esempio, ostruzione all'efflusso destro o sinistro, cardiopatie cianogene complesse, anomalie coronariche. La prima descrizione della forma isolata nell'adulto è stata effettuata con ecocardiografia nel 1984, da Engberding e Bender<sup>2</sup>, in una donna di 33 anni. Nel 1990 Chin et al.<sup>3</sup> hanno presentato una casistica pediatrica di VSNC isolato, che comprendeva 8 bambini con età media di 7 anni. Successivamente il VSNC è stato riportato in pazienti adulti, anche di età avanzata<sup>4-8</sup>. Attualmente la diagnosi viene fatta con frequenza crescente in età pediatrica, verosimilmente per la presenza di una migliore finestra acustica ecocardiografica e l'uso di sonde ad alta risoluzione.

Il VSNC interessa prevalentemente il sesso maschile<sup>4,6-8</sup>. Tuttavia, la sua prevalenza nella popolazione generale non è ben nota e i dati epidemiologici disponibili devono essere considerati con cautela per le evidenti limitazioni

#### Chiave di Lettura

Ragionevoli certezze. Il ventricolo sinistro non compatto (VSNC) è una cardiomiopatia (CM) genetica caratterizzata da trabecole aggettanti nella cavità ventricolare e recessi intertrabecolari interposti. Le manifestazioni cliniche sono variabili e, nei casi più gravi, comprendono scompenso cardiaco, embolie sistemiche, aritmie ventricolari e morte improvvisa. La diagnosi è possibile con ecocardiografia ad alta risoluzione e/o risonanza magnetica cardiaca.

Questioni aperte. Il VSNC è riconoscibile come entità isolata, ma segmenti non compatti si possono osservare nell'ambito di altre patologie ed in particolare nelle più comuni CM. La rilevanza clinica di una non compattazione regionale associata ad altre cardiopatie non è ancora ben definita.

Le ipotesi. In famiglie con VSNC, recenti studi hanno identificato mutazioni a carico dei geni solitamente associati a CM ipertrofica e, più raramente, dilatativa, codificanti proteine sarcomeriche. Viene pertanto proposta l'ipotesi che il VSNC si inserisca in uno spettro di CM in cui ciascuna entità presenta aspetti di sovrapposizione con le altre, e riconosce una base genetica comune. Questa possibilità apre nuove prospettive di ricerca sui meccanismi etiopatogenetici delle malattie del miocardio geneticamente determinate, e presenta risvolti pratici sul piano clinico degli screening familiari dei pazienti con malattie genetiche del miocardio.

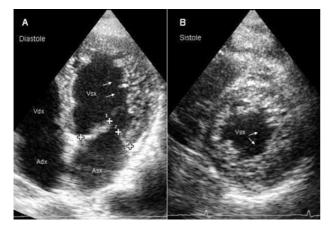


Figura 1. Ecocardiografia bidimensionale in un uomo di 52 anni affetto da ventricolo sinistro non compatto isolato. Proiezione apicale 4 camere (A) e proiezione asse corto parasternale (B). Le frecce indicano gli aspetti di non compattazione particolarmente evidenti a livello della parete laterale.

 $Adx = atrio \ destro; \ Asx = atrio \ sinistro; \ Vdx = ventricolo \ destro; \ Vsx = ventricolo \ sinistro.$ 

metodologiche degli studi, come l'assenza di una definizione standardizzata, selezione della popolazione esaminata, variabilità della metodologia di studio. Nella popolazione pediatrica, la casistica più numerosa comprende 66 bambini, su un totale di 5220 soggetti sottoposti ad ecocardiografia per motivi diversi, e mostra una prevalenza di VSNC dell'1.3% (rispettivamente 0.5% la forma isolata e 0.8% associata ad altre cardiopatie)<sup>9</sup>. In uno studio epidemiologico condotto su 314 nuovi casi di CM primitiva, in bambini di età <10 anni, la prevalenza di VSNC isolato è risultata del 9%, terza CM per frequenza, dopo la forma dilatativa (58%) ed ipertrofica (25%)<sup>10</sup>. La prevalenza nella

popolazione adulta è stata stimata inizialmente intorno a 0.1-0.2% (0.14%)<sup>4,5</sup>. Più recentemente, in un ampio studio condotto su un totale di 42 000 pazienti adulti ambulatoriali, 67 sono risultati affetti da VSNC isolato, con una prevalenza di 1.4%, circa 10 volte più alta rispetto ai precedenti studi<sup>6</sup>. Questo dato mette in dubbio che si possa trattare di una patologia rara. Precedenti esperienze su altre CM hanno già mostrato come la prevalenza stimata possa variare in modo considerevole in seguito al miglioramento delle tecniche diagnostiche e ad una maggiore consapevolezza tra i medici.

Recentemente Kohli et al.<sup>11</sup> hanno condotto uno studio retrospettivo su una popolazione di 199 pazienti consecutivi, con disfunzione sistolica di qualsiasi eziologia, riportando che circa un quarto di tali soggetti presentava aspetti di non compattazione che corrispondeva ai criteri ufficiali, con una maggiore prevalenza nella popolazione nera (35 vs 16%). Tale dato suggerisce una diversa prevalenza allo sviluppo di regioni non compatte del ventricolo sinistro (VS) in diverse popolazioni, con ovvie implicazioni per quanto riguarda il ruolo del background genetico in tale anomalia. Tuttavia, secondo gli autori dello studio, una così ampia prevalenza di non compattazione riscontrabile nell'ambito delle cardiopatie più varie suggerisce che i criteri ecocardiografici diagnostici correnti sono probabilmente troppo sensibili e possono determinare una sovrastima di tale patologia<sup>11</sup>. Il problema di una netta separazione del VSNC dalle forme di sovrapposizione con altre cardiopatie è di fatto molto attuale, e richiede ulteriori studi.

#### Note embriologiche

Durante le prime fasi embriogenetiche il miocardio è costituito da una rete di fibre muscolari con aspetto spongioso, caratterizzato da trabecole frammiste a recessi e sinusoidi che mettono in continuità il circolo coronarico epicardico con la cavità ventricolare. Tra la quinta e l'ottava settimana di vita intrauterina questa struttura spongiosa miocardica va incontro ad una graduale compattazione e nel VS progredisce gradualmente dall'epicardio all'endocardio e dalla base all'apice. Contemporaneamente si sviluppa la circolazione coronarica ed i recessi intertrabecolari si trasformano in capillari<sup>2</sup>.

L'ipotesi che la non compattazione rappresenti un arresto del processo di maturazione potrebbe spiegare la persistenza di trabecolature a livello dell'endocardio e dell'apice, zone che per ultime sono interessate dal processo di compattazione. Occorre sottolineare che nella forma isolata esiste continuità tra i recessi intertrabecolari e la cavità ventricolare, ma non tra i recessi e la circolazione coronarica epicardica, dalla quale la cavità è nettamente separata. Nelle forme familiari, si può ipotizzare che una mutazione dei geni associati a VSNC (analizzati in seguito) possa interferire con il normale sviluppo della parete ventricolare nel cuore embrionario, attraverso vari meccanismi.

### Quadri morfologici ed evoluzione clinica

Nei pazienti con VSNC il quadro morfologico del VS è caratterizzato da un'accentuata trabecolatura della parete

endocardica, solitamente riscontrabile all'apice e a livello della parete laterale ed inferiore, con assottigliamento dello strato di miocardio compatto subepicardico e normali dimensioni e geometria del VS. Una dilatazione ventricolare sinistra è tuttavia osservabile nelle forme in fase di scompenso avanzato. In una minoranza dei casi (circa il 20-30%) è stato descritto anche un coinvolgimento del ventricolo destro, principalmente nelle forme pediatriche<sup>12</sup>. L'atrio sinistro è spesso dilatato<sup>3</sup>, mentre non sono descritte alterazioni primitive a livello valvolare. Il VSNC non si associa in genere a manifestazioni extracardiache, anche se, soprattutto nei pazienti di età pediatrica, può rappresentare un elemento di malattie complesse quali la distrofia di Emery-Dreifuss, la sindrome di Barth<sup>13</sup>, e la distrofia muscolare di Becker<sup>14</sup> o Duchenne<sup>15</sup>. Alcuni autori hanno segnalato una frequente associazione con dismorfismi facciali (strabismo, impianto basso delle orecchie, fronte prominente, micrognatia) e/o ritardo motorio<sup>3-12</sup>.

Nel VSNC le aree di non compattazione risultano spesso ipocinetiche; ciò viene attribuito alla presunta incapacità del sottile strato compatto residuo a sviluppare una normale funzione contrattile<sup>19</sup>. In realtà, anche i segmenti di parete con normale spessore miocardico possono rivelarsi ipocinetici suggerendo la presenza di una vera CM<sup>19</sup>. Se l'area di non compattazione è ampia, la disfunzione regionale può determinare una disfunzione sistolica del VS, osservata in circa il 60% dei pazienti finora riportati<sup>4,6,8</sup>. In 67 pazienti adulti con VSNC, una funzione sistolica ridotta è stata osservata in 44 (66%), con una frazione di eiezione media di 0.35<sup>6</sup>. In questo studio l'entità del rapporto strato non compatto/compatto ed il numero dei segmenti non compatti risultavano predittori indipendenti di disfunzione sistolica.

Anche la disfunzione diastolica risulta quasi sempre alterata nel VSNC, fino a configurare un quadro restrittivo nel 20-40% dei casi<sup>6-16</sup>. Come per altre CM, la velocità diastolica tissutale a livello dell'anulus mitralico misurata con Doppler tissutale è risultata sensibile e specifica nell'individuare una iniziale disfunzione diastolica nei pazienti affetti<sup>17</sup>.

La presentazione clinica e il decorso del VSNC sono molto variabili. I pazienti possono essere anche asintomatici. Nell'adulto, le manifestazioni cliniche principali comprendono lo scompenso cardiaco, gli eventi embolici e le aritmie, fibrillazione atriale ed aritmie ventricolari, fino alla morte improvvisa aritmica (Tabella 1)<sup>3,4,6,8,18</sup>. Nella popolazione pediatrica risulta di gran lunga preponderante lo scompenso cardiaco, mentre gli eventi embolici o aritmici sono rari.

#### Scompenso cardiaco

Nella popolazione adulta una disfunzione sistolica ventricolare sinistra viene riscontrata nella grande maggioranza dei casi (60-82%), mentre un quadro clinico di scompenso cardiaco è descritto in circa il 60% dei pazienti<sup>4,8,18</sup>. Anche nella popolazione pediatrica la prevalenza di scompenso è risultata di circa il 60% <sup>18</sup>. È stato ipotizzato che la disfunzione sistolica sia secondaria all'ipoperfusione subendocardica e ad una disfunzione primitiva del microcircolo, dimostrata con tomografia ad emissione di positroni<sup>19</sup>. La disfunzione del microcircolo sembra inoltre rappresentare un fattore prognostico indipendente di alto rischio di evoluzione verso lo scompenso cardiaco grave<sup>20</sup>. Quest'ultimo elemento fisiopatologico costituisce un ulteriore anello di congiunzione con le altre CM geneticamente determinate, sia ipertrofica che dilatativa.

#### Aritmie

Circa un quarto dei pazienti adulti presenta episodi di fibrillazione atriale parossistica. All'ECG dinamico sono state osservate brevi salve di tachicardia ventricolare non sostenuta nel 22-41% dei casi<sup>4,8,18</sup>. Tra le anomalie elettrocardiografiche, in circa un quarto dei casi sono presenti segni di ipertrofia ventricolare sinistra, in circa un quinto blocco di branca sinistra, mentre meno frequenti sono i difetti di conduzione intraventricolare e i blocchi atrioventricolari di primo e secondo grado. In età pediatrica le aritmie sono più rare, mentre la preeccitazione ventricolare è relativamente più frequente (15%)<sup>18</sup>. La morte improvvisa aritmica (fibrillazione ventricolare o tachicardia ventricolare so-

Tabella 1. Caratteristiche cliniche della forma isolata di non compattazione miocardica in popolazioni pediatriche ed adulte.

	Chin et al. <sup>3</sup> (1990)	Ichida et al. <sup>18</sup> (1999)	Oechslin et al. <sup>4</sup> (2000)	Murphy et al. <sup>8</sup> (2005)	Aras et al. <sup>6</sup> (2006)
N. pazienti	8	27	34	45	67
Maschi (%)	63	56	74	62	66
Età alla diagnosi (anni)	7	5	42	37	41
Durata di follow-up (anni)	<5	17	3.8	3.8	2.5
Familiarità (%)	50	44	18	25	33
Disfunzione sistolica VS (%)	63	60	82	66	66
Anormalità ECG (%)	88	88	94	91	85
Sindrome WPW (%)	13	15	0	0	0
Blocco di branca (%)	25	15	56	29	37
Tachicardia ventricolare (%)	38	0	41	20	36
Embolia sistemica (%)	38	0	24	4	9
Embolia polmonare (%)	0	7	9	0	0
Trombosi intraventricolare sinistra (%)	25	0	9	0	1.5
Decessi (%)	38	7	35	2	15
Trapianto cardiaco (%)	0	4	12	-	3

 $\mbox{VS = ventricolo sinistro; WPW = Wolff-Parkinson-White}. \label{eq:VS}$ 

stenuta) è causa di morte prematura in oltre la metà dei pazienti adulti con VSNC<sup>4,6</sup>. Invece nella popolazione pediatrica è un evento raro: non è mai stata riportata nella casistica più numerosa di 66 bambini<sup>9</sup>.

#### Eventi tromboembolici

Nei primi studi, su casistiche altamente selezionate, la prevalenza di complicanze tromboemboliche era molto alta (fino al 21%)<sup>6,18</sup>, tanto da suggerire la necessità di profilassi con anticoagulanti orali in tutti i pazienti. Dati più recenti suggeriscono invece una bassa incidenza di cardioembolia nei pazienti con VSNC, e mettono in serio dubbio l'utilità della terapia profilattica anticoagulante, in assenza di fibrillazione atriale. Le cardioembolie legate al VSNC sono verosimilmente causate dalla formazione di trombi all'interno dei recessi intertrabecolari, a causa della bassa velocità di flusso e della conseguente stasi, accentuate dalla ridotta funzione sistolica globale e segmentaria, e dalla frequente associazione di fibrillazione atriale. Una più approfondita stratificazione del rischio cardioembolico in questi pazienti resta una priorità, per le ovvie implicazioni terapeutiche. Recenti dati da un registro italiano suggeriscono tuttavia che il rischio cardioembolico sia minore di quanto riportato precedentemente in letteratura<sup>21</sup>.

# Criteri diagnostici e ruolo delle tecniche di imaging

La diagnosi di VSNC può non essere agevole in assenza di una strumentazione ecocardiografica tecnologicamente avanzata, e soprattutto del sospetto clinico. A tale difficoltà contribuiscono la grande eterogeneità clinica e la incompleta conoscenza dell'espressione clinica e morfologica del VSNC. In genere la diagnosi viene effettuata tardivamente, anche dopo 3 anni dalla prima osservazione<sup>7</sup>. La recente diffusione delle tecniche di risonanza magnetica (RM) cardiaca nella pratica cardiologica ha consentito di evidenziare più accuratamente i dettagli anatomici della non compattazione. Tuttavia se l'ecocardiogramma ha fornito evidenze sufficienti, la RM non è considerata indispensabile. Altre metodiche di imaging come, ad esempio, la ventricolografia, sono utili, ma rivestono attualmente un ruolo ancillare.

## Ecocardiografia

L'ecocardiografia bidimensionale è oggi il metodo fondamentale per la diagnosi di VSNC isolato. Le più recenti strumentazioni permettono una definizione ottimale del bordo endocardico nella maggior parte dei pazienti. Nei casi più complessi, l'ecocontrastografia può consentire di identificare i recessi intertrabecolari in segmenti giudicati normali alla sola ecocardiografia bidimensionale<sup>22,23</sup>. Tale ausilio può essere particolarmente utile per lo studio dell'apice del VS, sede anatomica tipica della non compattazione. L'ecocardiografia tridimensionale è una tecnica ancora oggetto di studio<sup>24</sup>.

Nel corso degli anni sono stati proposti diversi criteri ecocardiografici per la diagnosi del VSNC (Tabella 2)<sup>3,25,26</sup>. Nel 1990 Chin et al.<sup>3</sup> hanno proposto il rapporto della distanza tra epicardio ed apice dei recessi e tra epicardio e apice delle trabecole in telediastole. Un rapporto >0.5 vie-

**Tabella 2.** Criteri ecocardiografici diagnostici per ventricolo sinistro non compatto (VSNC).

Chin et al.3

Il VSNC è definito dal rapporto X/Y  $\leq$ 0.5, dove

X = distanza dalla superficie epicardica all'apice dei recessi intertrabecolari,

Y = distanza dalla superficie epicardica all'apice delle trabecole Jenni et al.  $^{25}$ 

- Dimostrazione di una struttura con uno strato compatto epicardico e non compatto endocardico (formato da trabecole e recessi interposti), misurati in telesistole in asse corto parasternale. Il VSNC è definito dal rapporto >2 tra strato non compatto/compatto.
- 2. Assenza di coesistente cardiopatia.
- Localizzazione preferenziale delle trabecole a livello del segmento apicale e dei segmenti medi della parete laterale e inferiore del ventricolo sinistro.
- 4. Riscontro con tecnica color Doppler di continuità di velocità di flusso tra i recessi intertrabecolari e cavità ventricolare.

Stollberger e Finsterer<sup>26</sup>

- Riscontro di almeno 4 trabecole prominenti nella cavità ventricolare.
- Riscontro con tecnica color Doppler di continuità di velocità di flusso tra i recessi intertrabecolari e cavità ventricolare.

ne considerato necessario per la diagnosi, ma questo metodo non ha trovato diffusione nella pratica clinica. Più recentemente Jenni et al.<sup>25</sup> hanno stabilito nuovi criteri ecocardiografici, che risultano più facilmente applicabili e riproducibili, validati anche dai reperti anatomo-patologici. Questi prevedono, oltre all'assenza di coesistente cardiopatia, congenita o acquisita, il riscontro di due strati distinti all'interno della parete miocardica, uno di maggior spessore non compatto, a livello endocardico, che comprende trabecolature e recessi interposti ed uno sottile e compatto epicardico. Il rapporto tra questi due strati deve essere >2 nel punto di massimo spessore (Figura 2). Per la diagnosi in età pediatrica Pignatelli et al.<sup>12</sup> hanno proposto un adeguamento di questi criteri, con un rapporto ≥1.4. Infi-

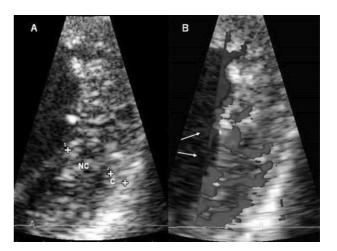


Figura 2. Particolare di una proiezione apicale 4 camere ottenuta con ecocardiografia bidimensionale (in telediastole) a livello della parete laterale apicale. A: dimostrazione del rapporto Ta strato non compatto (NC) e compatto (C); il rapporto NCIC è 2.1. B: visualizzazione del flusso all'interno delle trabecole.

ne, per la diagnosi di VSNC deve essere dimostrata la localizzazione preferenziale delle trabecole a livello del segmento apicale, dei segmenti medio-laterale e medio-inferiore della parete ventricolare sinistra e deve essere dimostrata continuità tra le velocità di flusso riscontrate nei recessi intertrabecolari e quelle presenti nella cavità ventricolare sinistra mediante color Doppler. Secondo Stollberger e Finsterer<sup>26</sup> un criterio aggiuntivo è costituito dal riscontro di più di 3 trabecole prominenti, nella stessa sezione ecocardiografica, localizzate nella regione apicale al di là dell'impianto dei muscoli papillari.

Inoltre Finsterer e Stollberger<sup>27,28</sup> hanno proposto diversi gradi di accuratezza diagnostica, in base ai criteri sopracitati: la diagnosi viene considerata "definita" se sono pienamente soddisfatti tutti i criteri; "probabile" in mancanza di uno solo di questi; "possibile" quando si osservano meno di 3 trabecole prominenti o il rapporto tra strato non compatto/compatto è <2.

In un'altra recente pubblicazione Aras et al.<sup>6</sup> hanno infine osservato che un rapporto tra strato non compatto/compatto >3 ed un coinvolgimento di 3 o più segmenti miocardici rappresentano indicatori prognostici negativi, poiché associati a maggiore disfunzione sistolica ventricolare e peggiore classe funzionale (NYHA III).

#### Risonanza magnetica cardiaca

La RM cardiaca riesce con facilità ad identificare anche fini trabecolature in ogni segmento ventricolare sinistro, compresa quindi la regione apicale e la parete laterale<sup>29</sup>, sedi preferenziali di non compattazione, che l'esame ecocardiografico non sempre riesce a visualizzare in modo adeguato (Figura 3). La RM cardiaca può permettere una più dettagliata definizione del grado di ipertrabecolatura, del rapporto tra strato non compatto/compatto e dell'estensione della non compattazione, rispetto all'ecocardiogramma. Per la diagnosi di VSNC con RM viene raccomandato un rapporto tra strato non compatto e compatto >2.3 in telediastole<sup>30</sup>. Questo criterio risulta utile per distinguere la forma isolata di VSNC da una semplice accentuazione della trabecolatura presente talvolta nella CM dilatativa o ipertrofica. Infine, la RM cardiaca permette di identificare aree di ritardata eliminazione del mezzo di contrasto (gadolinio) all'interno del miocardio (delayed enhancement). In base a studi di validazione istologica, tale reperto viene spesso correlato con un aumento di fibrosi intramiocardica<sup>31</sup>. È importante notare che le aree di impregnazione tardiva si riscontrano non solo nelle zone di non compattazione, ma possono estendersi anche al miocardio di normale spessore<sup>32</sup>. Tale osservazione fa ipotizzare che il VSNC sia espressione di un processo patologico diffuso a carico del miocardio, come accade per altre CM. L'entità, la distribuzione e la progressione della fibrosi possono aiutare a definire la severità del quadro clinico di VSNC32: non si hanno tuttavia dati sufficienti relativamente alla prognosi.

### Ventricolografia

Le alterazioni morfologiche tipiche del VSNC isolato possono essere osservate anche alla ventricolografia e rappresentano spesso in questo caso un riscontro occasionale<sup>33</sup>. Dopo l'iniezione di mezzo di contrasto nella cavità ventricolare sinistra, si possono chiaramente visualizzare i reces-

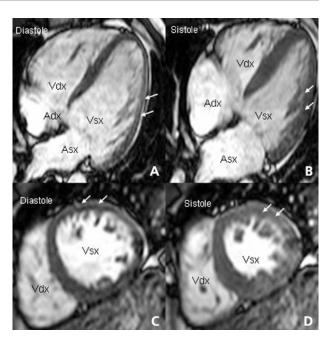


Figura 3. Immagini cine-risonanza magnetica di un paziente di 31 anni, acquisite secondo il piano asse lungo orizzontale, equivalente ad una 4 camere ecocardiografica (A, B) ed in asse corto apicale (C, D). Si osservano marcati aspetti di non compattazione a livello dell'apice e della parete laterale del ventricolo sinistro.

Adx = atrio destro; Asx = atrio sinistro; Vdx = ventricolo destro; Vsx = ventricolo sinistro

si intertrabecolari che conferiscono l'aspetto "spongioso" alla parete miocardica<sup>33</sup>.

#### Tomografia ad emissione di positroni

La tomografia ad emissioni di positroni è stata usata per la stima quantitativa della disfunzione del microcircolo coronarico, che è una verosimile concausa dei difetti di cinetica parietale nei segmenti non compatti. In un recente studio una ridotta perfusione miocardica è stata dimostrata in oltre il 60% dei segmenti interessati da VSNC<sup>19</sup>.

## Stratificazione del rischio e principi di trattamento

Come spesso accade quando viene caratterizzata una cardiopatia rara, i primi studi sul VSNC hanno riportato una mortalità elevata, prevalentemente correlata a scompenso cardiaco progressivo<sup>4,7,18</sup>. In seguito, lo spettro clinico della malattia è emerso nella sua eterogeneità, con casi ad espressione clinica lieve e conservata funzione ventricolare sinistra, associati a prognosi decisamente migliore. In effetti, lo studio con la casistica più numerosa ha riportato una mortalità relativamente elevata (15%, durante un follow-up medio di 30 mesi), ma comunque nettamente inferiore rispetto a quella dei primi studi (35-47%): in un terzo dei casi il decesso è avvenuto per scompenso cardiaco refrattario, mentre nei restanti due terzi era dovuto a morte improvvisa aritmica<sup>6</sup>. Altri due studi concordano nel riportare la morte improvvisa aritmica come la causa più frequente di exitus<sup>4,7</sup>. Nel lavoro di Aras et al.<sup>6</sup>, rispetto ai pazienti sopravvissuti, i deceduti presentavano un diametro telediastolico ventricolare sinistro significativamente maggiore (67 vs 56 mm; p = 0.006), una frazione di eiezione più bassa (0.28 vs 0.46; p = 0.001), una classe NYHA all'esordio più severa (80 vs 20% in classe NYHA III/IV; p = 0.002). Questi fattori, assieme al riscontro di fibrillazione atriale e blocco di branca sinistra, definiscono il sottogruppo dei pazienti a maggior rischio di morte cardiaca improvvisa<sup>4,6</sup>. Il rapporto tra strato non compatto/compatto ed il numero dei segmenti non compatti, invece, risultano predittori indipendenti di disfunzione sistolica ventricolare sinistra, ma non di mortalità cardiovascolare<sup>6</sup>.

La gestione clinica e la terapia dei pazienti con VSNC non è supportata da sufficienti evidenze ed è sostanzialmente empirica. Esiste un consenso, in presenza di disfunzione sistolica o diastolica del VS, sull'impiego degli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina e dei betabloccanti, come il carvedilolo, anche in assenza di sintomi e anche nei pazienti pediatrici<sup>34</sup>. In caso di scompenso cardiaco conclamato, vengono generalmente seguiti i protocolli delle linee guida, compreso l'impianto di un pacemaker biventricolare per la resincronizzazione cardiaca, fino al trapianto nei casi terminali. Le complicanze aritmiche più frequenti (fibrillazione atriale, aritmie ventricolari non sostenute) possono essere prevenute o trattate con amiodarone o sotalolo, ma per la prevenzione primaria o secondaria della morte improvvisa, è l'impianto di un defibrillatore automatico l'unica protezione considerata efficace<sup>35</sup>. Tale indicazione deve però essere ben soppesata considerando l'elevata morbilità iatrogena associata al defibrillatore impiantabile, soprattutto nei pazienti più giovani<sup>36</sup>. Infine, la profilassi tromboembolica con anticoagulanti orali deve essere valutata in presenza di funzione ventricolare severamente depressa o fibrillazione atriale, ma la sua indicazione è uno degli argomenti più dibattuti e richiederebbe studi randomizzati dedicati.

## L'analisi genetica

Il VSNC isolato su base familiare presenta un'ampia eterogeneità genetica, mentre nella maggior parte dei casi sporadici le mutazioni genetiche non sono state identificate. La prima mutazione genetica, identificata da Bleyl et al.<sup>37</sup> in una famiglia composta da 6 bambini affetti da VSNC, è stata descritta a livello dell'introne 8 del gene G4.5, sul cromosoma X nella regione q28 (Xq28). Questo gene codifica la tafazzina, una proteina presente sia nelle cellule cardiache che muscolari scheletriche. In prossimità di questo *locus* troviamo geni le cui mutazioni sono responsabili di distrofie muscolari con interessamento cardiaco, come la distrofia di Emery-Dreifuss o la sindrome di Barth<sup>13</sup>. Altri casi sono stati descritti in associazione alla distrofia muscolare di Becker<sup>14</sup> o di Duchenne<sup>15</sup>.

Una seconda mutazione è stata identificata da Ichida et al.<sup>38</sup> nel gene codificante l' $\alpha$ -distrobrevina, una proteina del citoscheletro che interagisce con la distrofina. Questo gene è localizzato sul cromosoma 18 nella regione q12 (18q12). Questa mutazione, identificata in una famiglia giapponese con membri affetti di quattro diverse generazioni, si trasmette in modo autosomico dominante ed è associata ad altri difetti cardiaci congeniti.

Recentemente è stata identificata anche una mutazione nel gene che codifica la proteina Cypher/ZASP, che si trova a livello della banda Z dei miociti scheletrici e cardiaci<sup>39</sup>. Mutazioni della proteina ZASP possono determinare anche altre CM, come la CM dilatativa<sup>40</sup>. Infine, mutazioni di alcuni geni sarcomerici [catena pesante della  $\beta$ -miosina (MYH7),  $\alpha$ -actina cardiaca (ACTC), troponina T (TNNT2)], geni associati anche a CM ipertrofica, possono determinare VSNC<sup>41,42</sup>. Quest'ultimo dato è di particolare interesse, in quanto conferma l'ipotesi che mutazioni diverse a carico di stessi geni possano esprimere fenotipi molti diversi, portando alla diagnosi di diverse CM. Secondo questa ipotesi, la CM idiopatica o dilatativa e il VSNC sono elementi di un *continuum* fisiopatologico che riconosce nei geni sarcomerici un'origine molecolare comune.

# Ventricolo sinistro non compatto associato ad altre cardiopatie

Aspetti regionali di non compattazione miocardica analoghi a quelli osservati nel VSNC, e identificabili mediante gli stessi criteri<sup>25</sup>, sono stati riscontrati anche in altre CM, anche se la prevalenza di tali aspetti ed il loro eventuale significato clinico e funzionale restano largamente sconosciuti.

#### Cardiopatie congenite

Il VSNC è associato ad una cardiopatia congenita nel 20% circa dei casi finora descritti<sup>16</sup>. Infatti i primi casi furono segnalati in associazione ad ostruzione all'efflusso ventricolare destro o sinistro, anomalie coronariche, anomalia di Ebstein, aneurisma del setto interatriale con persistenza del forame ovale pervio, persistenza del dotto arterioso, valvola mitrale unicuspide, atresia polmonare ed anomalia di Uhl<sup>16</sup>. Inizialmente considerata una "persistenza di sinusoidi", a tutt'oggi la patogenesi della non compattazione resta sconosciuta, anche se un ruolo di rilievo potrebbe essere giocato dall'esposizione del miocardio ventricolare ad abnormi pressioni intracavitarie durante lo sviluppo, soprattutto nelle lesioni associate ad ostruzione all'efflusso<sup>43</sup>.

## Cardiomiopatie

La presenza di non compattazione è stata osservata, utilizzando i criteri ecocardiografici di Jenni et al.25, in pazienti con diversi tipi di CM. Nella casistica più ampia, Biagini et al.44 hanno osservato aree di non compattazione rispondenti ai criteri di Jenni in un gruppo di 73 pazienti affetti prevalentemente da CM dilatativa, ma anche ipertrofica e restrittiva. Analoghe osservazioni sono state riportate in altre segnalazioni riguardanti singoli pazienti con CM ipertrofica e restrittiva<sup>45,46</sup>. Come già ricordato, tutte queste forme di CM, così come il VSNC, possono essere associate a mutazioni degli stessi geni sarcomerici<sup>41,42</sup>. In questo scenario nuovo e del tutto inatteso, analoghi difetti genetici possono portare ad un'espressione fenotipica molto eterogenea in cui si combinano singoli aspetti caratteristici di ciascuna entità nosologica. Sono quindi lontani i tempi in cui si tentava di stabilire una stretta correlazione genotipo-fenotipo nei pazienti con CM genetiche, e si comincia ad intravedere quello che in realtà è un continuum di patologie confinanti, accomunati da aspetti genetici e fisiopatologici simili.

Recenti studi suggeriscono che varie alterazioni morfofunzionali associate a CM prendano origine in fase di sviluppo embrionario, piuttosto che durante la vita extrauterina<sup>47</sup>. Ad esempio, è stato ipotizzato che nell'embrione l'alterata funzione contrattile secondaria a mutazioni sarcomeriche possa influenzare la normale migrazione spazio-temporale delle cellule derivate dal proepicardio all'interno del miocardio<sup>48</sup>. Queste sono cellule pluripotenti, capaci di differenziarsi in diversi tipi di cellule "specializzate", in diversi stadi di maturazione. Il corretto processo di sviluppo e differenziazione di questa comune linea cellulare, responsabile della formazione di varie strutture come lo scheletro fibroso del cuore, le valvole atrioventricolari e il circolo coronarico, è fondamentale nella genesi della normale architettura miocardica. Interferire su questo processo significa quindi potenzialmente determinare alterazioni strutturali cardiache molto varie. Ad esempio, in un modello animale di topo transgenico knock-out, un alterato processo di migrazione delle cellule del pro-epicardio è stato associato alla formazione di aree di non compattazione<sup>47</sup>. Nei pazienti con CM ipertrofica, questa ipotesi potrebbe giustificare la presenza di manifestazioni non altrimenti ricollegabili a mutazioni dei geni sarcomerici (necessariamente limitate ai cardiomiociti), quali aree di non compattazione, rimodellamento anatomico del microcircolo, disarray, fibrosi ed anomalie dell'apparato mitralico, tutte di frequente riscontro in questi pazienti<sup>48</sup>.

Sul piano clinico, la dimostrazione che segmenti di non compattazione possano coesistere con altre forme di CM (Figura 4) potrebbe avere implicazioni rilevanti, in quanto si tratta di regioni potenzialmente associate a disfunzione sistolica e/o aumentato rischio embolico. I pochi dati disponibili non sembrerebbero evidenziare un peggioramento della prognosi legata alle singole CM, in presenza di aree di non compattazione regionale, ma per questo è necessario analizzare casistiche più ampie. Inoltre, deve ancora essere chiarito se il VSNC isolato possa coesistere con altre CM nell'ambito della stessa famiglia, come già descritto per la forma dilatativa ed ipertrofica<sup>49</sup>. Questo aspetto è di interesse clinico non secondario, in quanto propone l'eventualità che, nel corso di screening familiari di probandi con VSNC, si debbano ricercare anche aspetti suggestivi per altre forme di CM.

## Conclusioni

Il VSNC isolato è considerato una CM con bassa prevalenza nella popolazione generale. Tuttavia, aree di non compattazione, la cui rilevanza clinica è ancora incerta, si possono osservare nell'ambito di cardiopatie congenite e di CM su base genetica. In famiglie con VSNC, recenti studi hanno identificato mutazioni a carico dei geni sarcomerici solitamente associati a CM ipertrofica e, più raramente, dilatativa. Viene pertanto proposta l'ipotesi che il VSNC sia una delle manifestazioni fenotipiche causate da mutazioni genetiche capaci di generare un intero spettro di CM. Questa possibilità apre nuove prospettive di ricerca sui meccanismi etiopatogenetici delle malattie genetiche del miocardio.

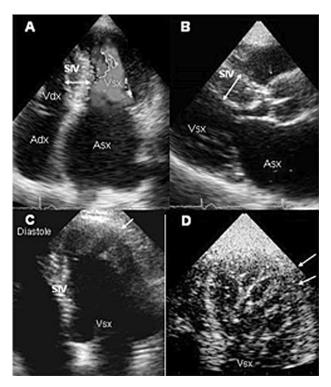


Figura 4. Proiezione ecocardiografica apicale 4 camere (A) ed asse lungo parasternale (B) di un uomo di 83 anni affetto da cardiomiopatia ipertrofica asimmetrica ad evoluzione restrittiva. Si evidenziano un'ipertrofia moderata del setto interventricolare basale, un ventricolo sinistro di normali dimensioni e una marcata dilatazione biatriale. Proiezione ecocardiografica apicale 4 camere modificata (C, D) della figlia del probando di 45 anni. Presenza di aspetti di non compattazione, in sede apicale (frecce bianche), senza evidenza di ipertrofia.

Adx = atrio destro; Asx = atrio sinistro; SIV = setto interventricolare; Vdx = ventricolo destro; Vsx = ventricolo sinistro.

#### Riassunto

Il ventricolo sinistro non compatto (VSNC) è una rara forma di cardiomiopatia (CM) geneticamente determinata, caratterizzata dalla presenza di trabecole aggettanti nel lume ventricolare e recessi intertrabecolari interposti che comunicano con la cavità stessa. Le manifestazioni cliniche sono molto eterogenee e possono comprendere pazienti asintomatici e quadri severi a prognosi infausta con scompenso cardiaco congestizio, aritmie ventricolari sostenute, eventi tromboembolici e morte improvvisa. Il VSNC non viene frequentemente riconosciuto, probabilmente per la limitata consapevolezza da parte della comunità medica. Oggi è possibile effettuare una più precisa diagnosi di VSNC utilizzando specifici criteri morfologici ottenuti mediante l'ecocardiografia ad alta risoluzione o risonanza magnetica cardiaca. Come conseguenza, aree di non compattazione sono state descritte anche in associazione con cardiopatie congenite o CM geneticamente determinate. La rilevanza clinica di segmenti di non compattazione nel contesto di altre CM è tuttora sconosciuta. Recenti evidenze sembrano tuttavia mostrare una comune origine genetica di VSNC e di altre CM quali la CM ipertrofica o dilatativa, in quanto tutte entità associate a mutazioni di geni codificanti per proteine sarcomeriche. Tale aspetto suggerisce un continuum tra diversi fenotipi clinici delle CM, con risvolti potenzialmente rilevanti nella comprensione dei meccanismi patogenetici comuni tra le diverse CM, ed apre nuove prospettive di ricerca.

Parole chiave: Cardiomiopatie; Ecocardiografia; Genetica; Risonanza magnetica cardiaca; Ventricolo sinistro non compatto.

## **Bibliografia**

- Moreira FC, Miglioransa MH, Mautone MP, Muller KR, Lucchese F. Noncompaction of the left ventricle: a new cardiomyopathy is presented to the clinician. Sao Paulo Med J 2006; 124: 31-5.
- Engberding R, Bender F. Identification of a rare congenital anomaly of the myocardium by two-dimensional echocardiography: persistence of isolated myocardial sinusoids. Am J Cardiol 1984; 53: 1733-4.
- 3. Chin TK, Perloff JK, Williams RG, Jue K, Mohrmann R. Isolated noncompaction of left ventricular myocardium: a study of eight cases. Circulation 1990; 82: 507-13.
  - Per la prima volta vengono descritti dei criteri ecocardiografici per la diagnosi di ventricolo sinistro non compatto. Tale metodo, risultando indaginoso, non viene però molto usato nella pratica clinica.
- Oechslin EN, Attenhofer Jost CH, Rojas JR, Kaufmann PA, Jenni R. Long-term follow up of 34 adults with isolated left ventricular noncompaction: a distinct cardiomyopathy with poor prognosis. J Am Coll Cardiol 2000; 36: 493-500.
- Zambrano E, Marshalko SJ, Jaffe CC, Hui P. Isolated noncompaction of the ventricular myocardium: clinical and molecular aspects of a rare cardiomyopathy. Lab Invest 2002; 82: 117-22.
- Aras D, Tufekcioglu O, Ergun K, et al. Clinical features of isolated ventricular noncompaction in adults: long-term clinical course, echocardiographic properties, and predictors of left ventricular failure. J Card Fail 2006; 12: 726-33.
  - Questo lavoro è stato condotto su una tra le più ampie casistiche di ventricolo sinistro non compatto nella popolazione adulta. Viene presentata una prognosi relativamente più benevola rispetto ai precedenti studi e vengono descritti i possibili fattori di rischio da considerare per la prevenzione della morte improvvisa aritmica.
- Ritter M, Oechslin E, Sutsch G, Attenhofer C, Schneider J, Jenni R. Isolated noncompaction of the myocardium in adults. Mayo Clinic Proc 1997; 72: 26-31.
- Murphy RT, Thaman R, Blanes JG, et al. Natural history and familial characteristics of isolated left ventricular non-compaction. Eur Heart J 2005; 26: 187-92.
- Lilje C, Razek V, Joyce JJ, et al. Complications of non-compaction of the left ventricular myocardium in a paediatric population: a prospective study. Eur Heart J 2006; 27: 1855-60.
- Nugent AW, Daubeney PE, Chondros P, et al; National Australian Childhood Cardiomyopathy Study. The epidemiology of childhood cardiomyopathy in Australia. N Engl J Med 2003; 348: 1639-46.
- Kohli SK, Pantazis AA, Shah JS, et al. Diagnosis of left-ventricular non-compaction in patients with left-ventricular systolic dysfunction: time for a reappraisal of diagnostic criteria? Eur Heart J 2008; 29: 89-95.
- Pignatelli RH, McMahon CJ, Dreyer WJ, et al. Clinical characterization of left ventricular noncompaction in children: a relatively common form of cardiomyopathy. Circulation 2003; 108: 2672-8.
  - Vengono descritti i criteri ecocardiografici da rispettare per la diagnosi di ventricolo sinistro non compatto in età pediatrica. In tal senso vengono ripresi e modificati i criteri di Jenni, validi invece nella popolazione adulta.
- Chen R, Tsuji T, Ichida F, et al; Noncompaction Study Collaborators. Mutation analysis of the G4.5 gene in patients with isolated left ventricular noncompaction. Mol Genet Metab 2002: 77: 319-25.
- Stollberger C, Finsterer J, Blazek G, Bittner RE. Left ventricular non-compaction in a patient with Becker's muscular dystrophy. Heart 1996; 76: 380.
- Finsterer J, Stollberger C, Feichtinger H. Non-compaction on autopsy in Duchenne muscular dystrophy. Cardiology 2007; 108: 161-3.

- Espinola-Zavaleta N, Soto ME, Castellanos LM, Jativa-Chavez S, Keirns C. Non-compacted cardiomyopathy: clinical-echocardiographic study. Cardiovasc Ultrasound 2006; 4: 35.
- 17. McMahon CJ, Pignatelli RH, Nagueh SF, et al. Left ventricular non-compaction cardiomyopathy in children: characterisation of clinical status using tissue Doppler-derived indices of left ventricular diastolic relaxation. Heart 2007; 93: 676-81.
- Ichida F, Hamamichi Y, Miyawaki T, et al. Clinical features of isolated noncompaction of the ventricular myocardium: longterm clinical course, hemodynamic properties, and genetic background. J Am Coll Cardiol 1999; 34: 233-40.
- Jenni R, Wyss CA, Oechslin EN, Kaufmann PA. Isolated ventricular noncompaction is associated with coronary microcirculatory dysfunction. J Am Coll Cardiol 2002; 39: 450-4.
- Neglia D, Michelassi C, Trivieri MG, et al. Prognostic role of myocardial blood flow impairment in idiopathic left ventricular dysfunction. Circulation 2002; 105: 186-93.
- Fazio G, Corrado G, Zachara E, et al. Anticoagulant drugs in noncompaction: a mandatory therapy? J Cardiovasc Med 2008; 9: 1095-7.
- 22. Gianfagna P, Badano LP, Faganello G, Tosoratti E, Fioretti PM. Additive value of contrast echocardiography for the diagnosis of noncompaction of the left ventricular myocardium. Eur J Echocardiogr 2006; 7: 67-70.
- 23. de Groot-de Laat LE, Krenning BJ, ten Cate FJ, Roelandt JR. Usefulness of contrast echocardiography for diagnosis of left ventricular noncompaction. Am J Cardiol 2005; 95: 1131-4.
- 24. Rajdev S, Singh A, Nanda NC, Baysan O, Hsiung MC. Comparison of two- and three-dimensional transthoracic echocardiography in the assessment of trabeculations and trabecular mass in left ventricular noncompaction. Echocardiography 2007: 24: 760-7.
- Jenni R, Oechslin E, Schneider J, Attenhofer Jost C, Kaufmann PA. Echocardiographic and pathoanatomical characteristics of isolated left ventricular non-compaction: a step towards classification as a distinct cardiomyopathy. Heart 2001; 86: 666-71.
  - Vengono presentati i criteri ecocardiografici attualmente più riconosciuti per la corretta diagnosi di ventricolo sinistro non compatto nel paziente adulto. In questo lavoro tali criteri sono ulteriormente validati dal riscontro anatomico dei cuori trapiantati di alcuni pazienti.
- 26. Stollberger C, Finsterer J. Left ventricular hypertrabeculation/noncompaction. J Am Soc Echocardiogr 2004; 17: 91-100. In questo lavoro gli autori rivalutano i criteri ecocardiografici di Jenni aggiungendone uno in particolare, cioè il numero di trabecole presenti in uno stesso segmento.
- 27. Finsterer J, Stollberger C. How to define noncompaction? Int J Cardiol 2008; 128: 277-8.
- Finsterer J, Stollberger C. Definite, probable, or possible left ventricular hypertrabeculation/noncompaction. Int J Cardiol 2008; 123: 175-6.
- Alhabshan F, Smallhorn JF, Golding F, Musewe N, Freedom RM, Yoo SJ. Extent of myocardial non-compaction: comparison between MRI and echocardiographic evaluation. Pediatr Radiol 2005; 35: 1147-51.
- 30. Petersen SE, Selvanayagam JB, Wiesmann F, et al. Left ventricular non-compaction: insights from cardiovascular magnetic resonance imaging. J Am Coll Cardiol 2005; 46: 101-5. Questo studio definisce per primo i criteri per la diagnosi di ventricolo sinistro non compatto tramite risonanza magnetica cardiaca.
- 31. Iwashima S, Ishikawa T, Ohzeki T. Delayed enhancement cardiac MRI in isolated noncompaction of the left ventricular myocardium in a child. Circ J 2008; 72: 676-8.
- Dodd JD, Holmvang G, Hoffmann U, et al. Quantification of left ventricular noncompaction and trabecular delayed hyperenhancement with cardiac MRI: correlation with clinical severity. AJR Am J Roentgenol 2007; 189: 974-80.

- 33. Jenni R, Oechslin EN, et al. Isolated ventricular non-compaction of the myocardium in adults. Heart 2007; 93: 11-5.
- 34. Toyono M, Kondo C, Nakajima J, Nakazawa M, Momma K, Kusakabe K. Effects of carvedilol on left ventricular function, mass, and scintigraphic findings in isolated left ventricular non-compaction. Heart 2001; 86: E4.
- 35. Stollberger C, Blazek G, Bucher E, Finsterer J. Cardiac resynchronization therapy in left ventricular hypertrabeculation/non-compaction and myopathy. Europace 2008; 10: 59-62.
- 36. Zoni Berisso M, Caruso D, Canonero D, Setti S, Domenicucci S. Uso profilattico del cardioverter-defibrillatore impiantabile nei pazienti con grave disfunzione ventricolare sinistra: come districarsi tra linee guida, pratica clinica, problemi etici e limitazione delle risorse. Ital Heart J Suppl 2008; 9: 338-54.
- Bleyl SB, Mumford BR, Brown-Harrison MC, et al. Xq28-linked noncompaction of the left ventricular myocardium: prenatal diagnosis and pathologic analysis of affected individuals. Am J Med Genet 1997; 72: 257-65.
- 38. Ichida F, Tsubata S, Bowles KR, et al. Novel gene mutations in patients with left ventricular noncompaction or Barth syndrome. Circulation 2001; 103: 1256-63.
- Vatta M, Mohapatra B, Jimenez S, et al. Mutations in Cypher/ ZASP in patients with dilated cardiomyopathy and left ventricular non-compaction. J Am Coll Cardiol 2003; 42: 2014-27.
- Bione S, D'Adamo P, Maestrini E, Gedeon AK, Bolhuis PA, Toniolo D. A novel X-linked gene, G4.5 is responsible for Barth syndrome. Nat Genet 1996; 12: 385-9.
- Klaassen S, Probst S, Oechslin E, et al. Mutations in sarcomere protein genes in left ventricular noncompaction. Circulation 2008; 117: 2893-901.
  - Questo lavoro descrive per primo le mutazioni a carico di geni codificanti per proteine sarcomeriche implicati nella genesi del ventricolo sinistro non compatto. Questi stessi geni risultano implicati anche nella cardiomiopatia ipertrofica.

- Monserrat L, Hermida-Prieto M, Fernandez X, et al. Mutation in the alpha-cardiac actin gene associated with apical hypertrophic cardiomyopathy, left ventricular non-compaction, and septal defects. Eur Heart J 2007; 28: 1953-61.
- Aragona P, Badano LP, Pacileo G, Pino GP, Sinagra G, Zachara E. La forma isolata della non compattazione del miocardio ventricolare sinistro. Ital Heart J Suppl 2005; 6: 649-59.
- 44. Biagini E, Ragni L, Ferlito M, et al. Different types of cardiomyopathy associated with isolated ventricular noncompaction. Am J Cardiol 2006; 98: 821-4.
  Questo lavoro mostra chiari aspetti di sovrapposizione tra ventricolo sinistro non compatto ed altri diversi tipi di cardiomiopatia, come la forma ipertrofica, dilatativa e restrittiva.
- 45. Pantazis AA, Kohli SK, Elliott PM. Hypertrophic cardiomyopathy and left ventricular hypertrabeculation: evidence for an overlapping phenotype. Heart 2006; 92: 349.
- Rapezzi C, Leone O, Ferlito M, Biagini E, Coccolo F, Arpesella G. Isolated ventricular non-compaction with restrictive cardiomyopathy. Eur Heart J 2006; 27: 1927.
- Lie-Venema H, van den Akker NM, Bax NA, et al. Origin, fate, and function of epicardium-derived cells (EPDCs) in normal and abnormal cardiac development. Scientific World Journal 2007; 7: 1777-98.
- 48. Olivotto I, Cecchi F, Poggesi C, Yacoub MH. Developmental origins of hypertrophic cardiomyopathy phenotypes: a unifying hypothesis. Nat Rev Cardiol 2009; 6: 317-21. Viene presentata una nuova ipotesi patogenetica che spiega con lo stesso meccanismo le diverse manifestazioni non sarcomeriche della cardiomiopatia ipertrofica. Tale meccanismo sembra implicato anche nella patogenesi del ventricolo sinistro non compatto.
- 49. Carniel E, Taylor MR, Sinagra G, et al. Alpha-myosin heavy chain: a sarcomeric gene associated with dilated and hypertrophic phenotypes of cardiomyopathy. Circulation 2005; 112: 54-9.