

Ενδιαφέρουσα Περίπτωση

Αγγειακό Εγκεφαλικό Επεισόδιο ως Πρώτη Εκδήλωση Μεμονωμένης μη Συμπαγούς Μυοκαρδιοπάθειας

ΓΕΩΡΓΙΟΣ ΑΛΜΠΑΝΗΣ¹, ΝΙΚΟΛΑΟΣ ΓΡΑΨΑΣ², ΑΓΓΕΛΙΚΗ ΜΕΛΛΙΟΥ², ΝΙΚΟΛΑΟΣ ΚΑΡΟΓΙΑΝΝΗΣ¹, ΓΕΩΡΓΙΑ ΚΟΥΪΔΑ¹¹1η Καρδιολογική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Πατρών «Ο Άγιος Ανδρέας»²2η Καρδιολογική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Πατρών «Ο Άγιος Ανδρέας»

Λέξεις ευρετηρίου:
**Θρομβοεμβολικό
 επεισόδιο, κοιλιακές
 αρρυθμίες,
 μυοκαρδιοπάθεια,
 καρδιακή
 ανεπάρκεια.**

Η «μεμονωμένη μη συμπαγής μυοκαρδιοπάθεια» (IVNC) είναι μια σπάνια συγγενής διαταραχή, η οποία πρόσφατα αναγνωρίστηκε σαν σημαντική αιτία καρδιακής ανεπάρκειας. Παρά το γεγονός ότι υπάρχουν αναφορές από το 1986, παραμένει ακόμη στις αταξινόμητες μυοκαρδιοπάθειες, σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας.¹ Θεωρείται ότι είναι αποτέλεσμα της διακοπής της φυσιολογικής διαδικασίας δημιουργίας συμπαγούς μυοκαρδίου τους πρώτους μήνες της ενδομητρίου ζωής, με αποτέλεσμα προσβολή του μυοκαρδίου της αριστερής κοιλίας, δημιουργίας έντονων μυϊκών δοκιδώσεων και βαθειών εντομών που επικοινωνούν με την κοιλότητα της αριστερής κοιλίας και οδηγούν στην κλινική εκδήλωση καρδιακής ανεπάρκειας. Στο παρόν άρθρο περιγράφουμε την περίπτωση μίας γυναίκας 45 ετών με τα κλινικά και ηχοκαρδιογραφικά χαρακτηριστικά της νόσου, η διάγνωση της οποίας επιβεβαιώθηκε με τη χρήση ηχοκαρδιογραφίας αντιθέσεως.

Ημερ. παραλαβής
 εργασίας:
 12 Φεβρουαρίου 2009
 Ημερ. αποδοχής:
 7 Αυγούστου 2009

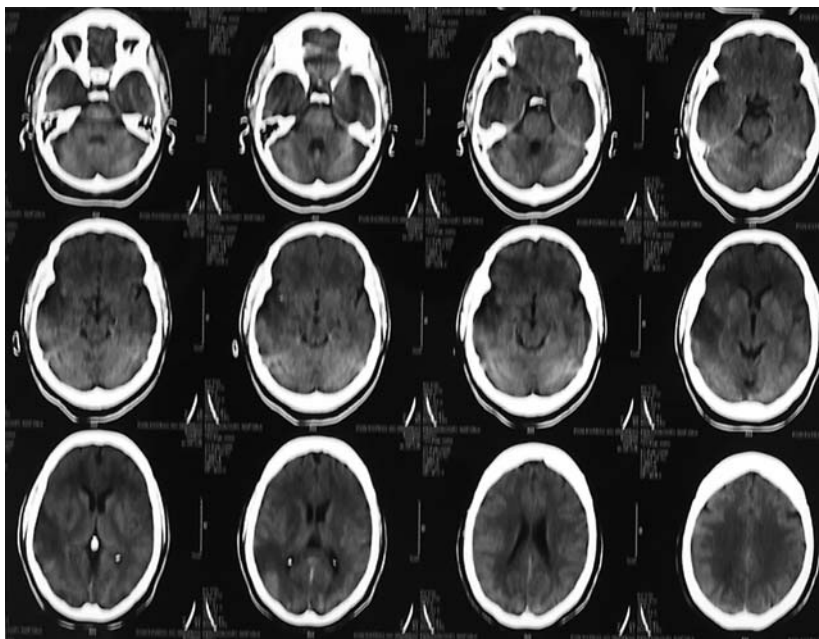
Διεύθυνση Επικοινωνίας:
 Γεώργιος Αλμπάνης

Αλεξάνδρου Παπάγου 78
 263 35 Πάτρα, Ελλάδα
 e-mail:
galmpan@gmail.com

Γυναίκα 45 ετών προσήλθε στο Γενικό Νοσοκομείο Πατρών «Ο Άγιος Ανδρέας» λόγω επεισοδίου παροδικής έκπτωσης της μυϊκής ισχύος των αριστερών άνω και κάτω άκρων διάρκειας μισής ώρας περίπου. Η ασθενής επίσης ανέφερε δύσπνοια προσπαθείας αρχόμενης από μηνός περίπου, ραγδαία επιδεινούμενης την τελευταία εβδομάδα η οποία είχε θεωρηθεί λοίμωξη αναπνευστικού και η ασθενής ελάμβανε αντιβιοτική αγωγή με κλαριθρομυκίνη, χωρίς βελτίωση. Από το οικογενειακό της ιστορικό και κατά την αναδρομή σε παλαιότερες γενεές προέκυψε πως η γιαγιά από την πλευρά του πατέρα της εμφάνισε αδιευκρίνιστης αιτιολογίας αιφνίδιο θάνατο στην ηλικία των 27 ετών. Είχε τέσσερα παιδιά με φυσιολογικό τοκετό, ενώ το λοιπό ατομικό και οικογενειακό ιστορικό της ήταν ελεύθερο.

Από την κλινική εξέταση της ασθενούς διαπιστώθηκε S3 καλπασμός, εισπνευστικοί λεπτοί τρίζοντες ήχοι στις βάσεις αμφοτέρων των πνευμονικών πεδίων, ήπια έκπτωση μυϊκής ισχύος των άνω και κάτω άκρων αριστερά και ήπια πτώση γωνίας στόματος ομόπλευρα.

Το ηλεκτροκαρδιογράφημα (ΗΚΓ) εμφάνιζε φλεβοκομβική ταχυκαρδία με αποκλεισμό αριστερού σκέλους (LBBB). Στην ακτινογραφία θώρακος ο καρδιοθωρακικός δείκτης ήταν αυξημένος, με συνοδό ανακατανομή της αιματώσεως. Υποβλήθηκε σε αξονική τομογραφία εγκεφάλου η οποία ανέδειξε εκτεταμένη υπόπυκνη εστία δεξιά κροταφικά ως επί εκτεταμένου ισχαιμικού εμφράκτου (Εικόνα 1). Τέθηκε σε αγωγή καρδιακής ανεπάρκειας με ενδοφλέβια φουροσεμίδη 20 mg δις ημερησίως, εναλλακτικά 10 mg ημερησίως, μικρές δόσεις διγοξίνης 0,125 mg

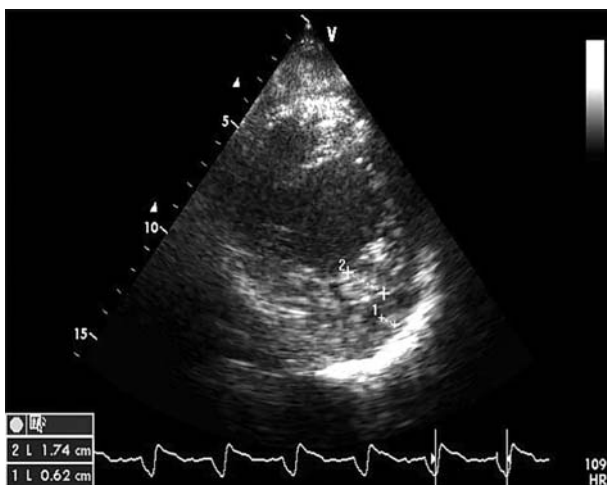


Εικόνα 1. Αξονική Τομογραφία εγκεφάλου. Είναι εμφανής η υπόπυκνη εστία στον αριστερό κροταφικό λοβό η οποία είναι συμβατή με εκτεταμένο ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο.

ημερησίως (χωρίς να προηγηθεί δακτυλιδισμός) και σπειρονολακτόνη 25 mg ημερησίως.

Η ασθενής υποβλήθηκε σε υπερηχογραφικό έλεγχο, με τη χρήση μηχανήματος GE Vivid 7 και τη χρήση 2ης αρμονικής. Κατά την εξέταση η αριστερή και η δεξιά κοιλία ήταν φυσιολογικών διαστάσεων. Παρατηρήθηκε γενικευμένη έκπτωση της συσταλτικότητας της αριστερής κοιλίας (EF=20-25%) και ανεπάρκεια της μιτροειδούς βαλβίδας 2+/4+. Κατά τον βραχύ αριστερό παραστερνικό άξονα και στο κατώτερο και στο πλάγιο τοίχωμα της αριστε-

ρης κοιλίας αναδείχθηκε παρουσία έντονων και εκτεταμένων δοκιδώσεων που καταλάμβαναν μεγάλο μέρος της κοιλότητας της αριστερής κοιλίας. Με την εφαρμογή του color Doppler αναδείξαμε τις βαθιές εντομές που επικοινωνούν με την κοιλότητα της αριστερής κοιλίας (Εικόνα 3). Στην ανωτέρω περιοχή ήταν εμφανής η παρουσία δύο στοιβάδων μυοκαρδίου. Ενός συμπαγούς επικαρδιακού τμήματος και ενός «μη συμπαγούς» ενδοκαρδιακού τμήματος (Εικόνα 2). Ο λόγος της τελοσυστολικής πάχυνσης του «μη συμπαγούς» σε σχέση με το συμπα-



Εικόνα 2. Κατά το βραχύ παραστερνικό άξονα αναδεικνύονται δύο στοιβάδες ενδοκαρδίου, μία μη συμπαγής και μία συμπαγής με μεταξύ τους αναλογία > 2:1 κάτι που αποτελεί διαγνωστικό κριτήριο IVNC.



Εικόνα 3. Με το έγχρωμο Doppler αναδεινύεται επικοινωνία μεταξύ βαθιών εντομών και της κοιλότητας της αριστερής κοιλίας.



Εικόνα 4. Κορυφαία λήψη τεσσάρων κοιλοτήτων στην οποία απεικονίζεται μια ασαφής περιοχή στην κορυφή της αντιστερής κοιλίας η οποία και έθεσε την υποψία τοιχωματικού θρόμβου. Για τη διαφοροδιάγνωσή του διενεργήθηκε ηχωκαρδιογραφία αντιθέσεως.



Εικόνα 5. Κορυφαία λήψη τεσσάρων κοιλοτήτων μετά από την ενδοφλέβια χορήγηση σκιαγραφικού (3 ml SONOVUE σε διάστημα χορήγησης 3 λεπτών.) Αναδεικνύονται πλέον με ευκρίνεια οι πολλαπλές δοκίδες και οι μεταξύ τους εντομές που επικοινωνούν με την κοιλότητα της αντιστερής κοιλίας.

γές μυοκάρδιο ήταν 2,80, διαγνωστικός για IVNC.

Η ύπαρξη μίας ασαφοποιημένης περιοχής στην κορυφή της αντιστερής κοιλίας (Εικόνα 4) μας οδήγησε στην προσπάθεια βελτίωσης της απεικόνισης των ορίων του ενδοκαρδίου χορηγώντας ενδοφλέβιο ηχωσκιερό παράγοντα. Η χρήση της ηχωκαρδιογραφίας αντιθέσεως, βελτίωσε την απεικόνιση των ορίων του ενδοκαρδίου, και απέκλεισε την ύπαρξη θρόμβου στην κορυφή της αντιστερής κοιλίας. Παρατηρήθηκε επίσης ανομοιογενής διάχυση της σκιαγραφικής ουσίας μεταξύ των πολλαπλών δοκιδώσεων, αναδεικνύοντας εντομές που επικοινωνούσαν με την αντιστερή κοιλία (Εικόνα 5).

Λόγω του ισχαιμικού εγκεφαλικού εμφράκτου στον κροταφικό λοβό και του γεγονότος της υψηλότητας επίπτωσης θρομβοεμβολικών επεισοδίων που χαρακτηρίζει το μη συμπαγές μυοκάρδιο χορηγήθηκε στην ασθενή μας ενδοφλεβίως αρχικά μη κλασματική ηπαρίνη με ρυθμό χορήγησης 1000 IU/ώρα μέχρι να επιτευχθεί θεραπευτικός χρόνος μερικής θρομβοπλαστίνης με ταυτόχρονη έναρξη χορήγησης από του στόματος κουμαρινικών (ακετυλοκουμαρόλη) με στόχο INR μεταξύ 2 και 3.

Κατά την τρίτη ημέρα της νοσηλείας της η ασθενής εμφάνισε προσυγκοπτικό επεισόδιο με κομβικό ρυθμό με συχνότητα 40 bpm όπως διαπιστώθηκε από το ΗΚΓ. Η ενδοφλέβια χορήγηση ατροπίνης αποκατέστησε τον φλεβοκομβικό ρυθμό και μας οδήγησε στην διακοπή της χορήγησης δακτυλίτιδας μιας και δεν υπήρχε άλλη προφανής αιτία (π.χ. ηλεκτρολυτικές διαταραχές) που να προκάλεσε το επει-

σόδιο. Ο λοιπός εργαστηριακός έλεγχος (ιολογικός, ρευματολογικός, φερριτίνη) υπήρξε αρνητικός.

Η ασθενής εμφάνισε σαφή βελτίωση της κλινικής της συμπτωματολογίας με ελάχιστη υπολειμματική νευρολογική συνδρομή. Εξήλθε με δική της επιθυμία για να νοσηλευτεί σε ειδικό κέντρο καρδιακής ανεπάρκειας συνεχίζοντας να λαμβάνει αγωγή με φουροσεμίδη 40 mg ημερησίως, εναλαπρίλη 10 mg ημερησίως, σπειρονολακτόνη 25 mg ημερησίως, και ακετυλοκουμαρόλη με στόχο INR 2-3. Δεν έλαβε αγωγή με καρβεντιλόλη λόγω των διαταραχών του ρυθμού που εμφάνισε κατά τη διάρκεια της νοσηλείας της, συστήθηκε δε τοποθέτηση Holter 24ωρης καταγραφής ρυθμού για την μελέτη πιθανών υπερκοιλιακών ή κοιλακών κακοήθων αρρυθμιών.

Δεδομένου πως στην βιβλιογραφία αναφέρεται ότι η μυοκαρδιοπάθεια αυτή εμφανίζει οικογενή χαρακτηριστικά μελετήθηκαν υπερηχογραφικά τα αδέρφια και τα τέκνα αυτής χωρίς όμως να διαπιστωθούν σε αυτούς τα ευρήματα της νόσου.

Συζήτηση

Η «μεμονωμένη» μη συμπαγής μυοκαρδιοπάθεια (IVNC) είναι μια σπάνια συγγενής διαταραχή, η οποία πρόσφατα αναγνωρίζεται σαν σημαντική αιτία καρδιακής ανεπάρκειας. Παρά το γεγονός ότι υπάρχουν αναφορές από το 1986, παραμένει ακόμη στις αταξινομητες μυοκαρδιοπάθειες, σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας.¹

Στην IVNC συμβαίνει διακοπή της μορφογένεσης

του μυοκαρδιακού τοιχώματος της αριστερής κοιλίας, που φυσιολογικά οδηγεί στη δημιουργία συμπαγούς μυοκαρδιακού τοιχώματος, μετά την 8η εμβρυϊκή εβδομάδα, με αποτέλεσμα τη δημιουργία εκτεταμένων δοκιδώσεων στο ενδοκάριο και εντομών που επικοινωνούν με την κοιλότητα της αριστερής κοιλίας. Η αναστολή αυτής της φυσιολογικής μορφογένεσης του μυοκαρδίου μπορεί να οφείλεται σε αμιγώς γενετικούς παράγοντες, δυσλειτουργία των gap συνδέσεων, ή αντιροπιστική προσαρμογή σε αιμοδυναμικούς παράγοντες.⁷ Ιστολογικά η μη συμπαγής στοιβάδα του μυοκαρδίου αποτελείται από επιμήκης προεκβολές δίκην «δακτύλου» με στοιχεία ίνωσης κυρίως στην ενδοκάρια επιφάνεια.^{2,3} Συμμετοχή και της δεξιάς κοιλίας συνυπάρχει στο 50% των περιπτώσεων αλλά η διάγνωση της IVNC δεν θα πρέπει να επιχειρείται υπερηχογραφικά λόγω της φυσιολογικής ύπαρξης πολλαπλών δοκιδώσεων στο τοίχωμα της. Αντίθετα δε φαίνεται να επηρεάζεται η στεφανιαία κυκλοφορία.

Η οντότητα της IVNC αρχικά είχε περιγραφεί σε νεογνά με συγγενείς διαμαρτίες διάπλασης.^{4,6} Μεταλλάξεις του γονιδίου που κωδικοποιεί την *a-dystrobrevin* και *Cypher/ZASP*¹¹, του γονιδίου *G4.5* στη χρωμοσωμική περιοχή *Xq28*, αν και η μετάλλαξη αυτή είναι σχετικά σπάνια σε ενήλικες, έχουν απομονωθεί σε πάσχοντες από μεμονωμένη μη συμπαγή μυοκαρδιοπάθεια.²³⁻²⁶ Πρόσφατα απομονώθηκε γονίδιο για την IVNC, κληρονομούμενο με αυτοσωμικό επικρατούντα τρόπο στη θέση του ανθρώπινου γονιδιώματος 11p15.¹²

Η μεμονωμένη μη συμπαγής μυοκαρδιοπάθεια την τελευταία δεκαετία έχει περιγραφεί και στους ενήλικες με επίπτωση 0,05%.⁹ Οι κύριες κλινικές εκδηλώσεις, σε περισσότερο από το 50% των πασχόντων, είναι συμπτώματα καρδιακής ανεπάρκειας λόγω διαστολικής ή και συστολικής δυσλειτουργίας της αριστερής κοιλίας. Φαίνεται ότι υπάρχει διαταραχή της μικροκυκλοφορίας με μειωμένη στεφανιαία εφεδρεία στα τμήματα του μυοκαρδίου με μειωμένη συσταλτικότητα που εικάζεται ότι είναι και η αιτία της έκπτωσης της συσταλτικότητας της αριστερής κοιλίας.⁸ Ωστόσο σημαντικό ποσοστό ασθενών θα παρουσιάσει θανατηφόρες κοιλιακές αρρυθμίες, και καρδιοεμβολικά επεισόδια, πιθανά λόγω πλούσιου υποστρώματος επανεισόδου και θρομβογένεσης στις πολλαπλές δοκιδώσεις και προεκβολές του τοιχώματος αντίστοιχα. Αρχικά δεδομένα είχαν δείξει εξαιρετικά δυσμενή πρόγνωση της νόσου, με το 48% των ασθενών να έχουν πεθάνει ή να έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση καρδιάς σε μια περίοδο παρακολούθησης 44 ± 40 μηνών.⁹ Νεότερες με-

λέτες, όμως δείχνουν πως η IVNC χαρακτηρίζεται από ένα ευρύτερο φάσμα κλινικών εκδηλώσεων καθώς επίσης πως και η πρόγνωση της δεν είναι τόσο δυσμενής όσο πιστεύαμε παλαιότερα.^{27,28} Φαίνεται πως πλέον δημιουργούνται 2 ομάδες ασθενών όσον αφορά την πρόγνωση, ανάλογα με την ύπαρξη ή όχι συμπτωμάτων με τη δεύτερη ομάδα ασθενών να εμφανίζει πολύ ευνοϊκότερη πρόγνωση.²⁸ Η επιβίωση των ασθενών, χωρίς ανάγκη για μεταμόσχευση στα 3 και 5 έτη ήταν αντίστοιχα 85 και 75%. Επίσης το ποσοστό του αιφνίδιου καρδιακού θανάτου ήταν 15%, ενώ η επίπτωση θρομβοεμβολικών επιπλοκών 5%.²⁸ Το ποσοστό αυτό φαίνεται πως σημαντικά μικρότερο από προηγούμενες αναφορές (21-38% σε παλαιότερες σειρές).^{29,9} Η μείωση αυτή οφείλεται στη συστηματική χορήγηση από του στόματος κουμαρινικών σε όλους τους ασθενείς που εμφανίζουν είτε σημαντική έκπτωση της συστολικής λειτουργίας της αριστερής κοιλίας (EF < 35%), είτε κολπική μαρμαρυγή ή προηγούμενο εμβολικό συμβάμα.²⁸ Αντίθετα η χορήγηση αντιπηκτικών σε ασθενείς με EF > 30% δε εμφάνισε κλινικό όφελος.²⁸

Στην κλινική πράξη η διαφορική διάγνωση της νόσου θα πρέπει να γίνει από δοκιδώσεις σε φυσιολογική αριστερή κοιλία, κορυφαία υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια, διατακτική μυοκαρδιοπάθεια, περιοριστικού τύπου μυοκαρδιοπάθεια, καρδιακές μεταστάσεις, θρόμβος ή ενδομυοκαρδιακό αιμάτωμα και μυοκαρδιακή ίνωση.

Κύριο διαγνωστικό εργαλείο είναι η υπερηχογραφική μελέτη από όπου θα προκύψουν τα ακόλουθα ηχοκαρδιογραφικά διαγνωστικά κριτήρια του μεμονωμένου μη συμπαγούς μυοκαρδίου.^{10,13-16}

- Εξεσημασμένη πάχυνση του μυοκαρδιακού τοιχώματος, το οποίο εμφανίζει δομή 2 στοιβάδων, μιας λεπτής συμπαγούς στοιβάδας στην επικαρδιακή επιφάνεια και μιας πολύ παχύτερης στοιβάδας στην ενδοκαρδιακή επιφάνεια, η οποία εμφανίζει πολλαπλές δοκιδώσεις και βαθιές εντομές. Η τελοσυστολική αναλογία του πάχους των δύο τοιχωμάτων, είναι διαγνωστική για την IVNC όταν είναι > 2.
- Πολλαπλές βαθιές εντομές, οι οποίες βρίσκονται σε επικοινωνία με την κοιλότητα της αριστερής κοιλίας, όπως αυτό αναδεικνύεται με τη χρήση έγχρωμου Doppler.
- Ο αποκλεισμός (εξ ορισμού) της ύπαρξης άλλων συγγενών ανωμαλιών.

Η περίπτωση που περιγράφουμε πληρεί όλα τα διαγνωστικά κριτήρια της IVNC. Η χρήση ενδοφλέβιων παραγόντων ηχοκαρδιογραφικής αντίθεσης είναι πολύ χρήσιμη στην αποσαφήνιση των ενδο-

καρδιακών ορίων και στη βελτίωση της ακρίβειας και της αναπαραγωγιμότητας κατά την εκτίμηση της μορφολογίας και της λειτουργικότητας των καρδιακών κοιλοτήτων.⁸ Η χρήση δε της ηχωκαρδιογραφίας αντιθέσεως στην περίπτωση της IVNC μπορεί να είναι καθοριστική στην διαφορική διάγνωση, καθώς βοηθάει στη βέλτιστη απεικόνιση του ενδοκαρδίου, επιτρέπει την καλύτερη απεικόνιση των δοκιδώσεων, την ανάδειξη της ύπαρξης ροής στις κοιλοτήτες προς την αριστερή κοιλία, καθώς επίσης και το βέλτιστο προσδιορισμό του λόγου συμπαγούς προς μη συμπαγές μυοκάρδιο.^{19,20,22}

Πρόσφατα ανακοινώθηκαν βιβλιογραφικά παραπομπές που αφορούν τη χρήση της τρισδιάστατης ηχωκαρδιογραφίας στη διάγνωση του μη συμπαγούς μυοκαρδίου, ιδιαίτερα όταν υπάρχει συμμετοχή και της δεξιάς κοιλίας³⁰ όπως επίσης και για τη χρήση της CMR.²¹ Φαίνεται πως τα ευρήματα της CMR συμβαδίζουν με τα υπερηχογραφικά, ωστόσο το κριτήριο του λόγου πάχους των δύο στοιβάδων του μυοκαρδίου φαίνεται να χρειάζεται προς τα πάνω τροποποίηση.²¹

Με την παρουσίαση του συγκεκριμένου περιστατικού αναδεικνύεται η σημασία της εγρήγορσης στην οποία πρέπει να βρίσκεται ο κλινικός ιατρός στην αναγνώριση και την έγκαιρη υπερηχογραφική τεκμηρίωση της διάγνωσης της σπάνιας αυτής κλινικής οντότητας, η οποία μπορεί να πρωτοεκδηλωθεί ως ΑΕΕ. Επίσης καθίσταται σαφής η εξαιρετική χρησιμότητα των νεότερων υπερηχογραφικών μεθόδων, όπως είναι η υπερηχογραφία αντιθέσεως με τη χρήση ενδοφλέβιου σκιαστικού, που διευκολύνουν αφάνταστα τη διάγνωση της, σε δύσκολες απεικονιστικά περιπτώσεις.

Βιβλιογραφία

- Richardson P, McKenna W, Bristow M, et al. Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the Definition and Classification of Cardiomyopathies. *Circulation*. 1996; 93: pp. 841-842.
- Corrado G, et al. Isolated noncompaction of the ventricular myocardium. A study in an adult male and literature review. *Ital Heart J*. 2000; 1: 372-375.
- Hughes SE, McKenna WJ. New insights into the pathology of inherited cardiomyopathy. *Heart*. 2005; 91: 257-264.
- Grant RT. An unusual anomaly of the coronary vessels in the malformed heart of a child. *Heart*. 1926; 13: pp. 273-283.
- Lauer RM, Fink HP, Petry EL, Dunn MI, Diehl AM. Angiographic demonstration of intramyocardial sinusoids in pulmonary valve atresia with intact ventricular septum. *N Engl J Med* 1964; 271: pp. 68-72.
- Bellet S, Gouley BA. Congenital heart disease with multiple cardiac anomalies: report of a case showing aortic atresia. *Am J Med Sci*. 1932; 183: pp. 458-465.
- Dusek J, Ostadal B, Duszkova M. Postnatal persistence of spongy myocardium with embryonic blood supply. *Arch Pathol*. 1975; 99: pp. 312-317.
- Ritter M, Oechslin E, Sutsch G, Attenhofer C, Schneider J, Jenni R. Isolated noncompaction of the myocardium in adults. *Mayo Clin Proc*. 1997; 72: pp. 26-31.
- 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: pp. 493-500.
- Jenni R, Oechslin E, Schneider J, et al. Echocardiographic and pathoanatomical characteristics of isolated left ventricular non-compaction: a step towards a classification as a distinct cardiomyopathy. *Heart*. 2001; 86: 666-671.
- Ross T, Murphy, Rajesh Thaman, Juan Gimeno Blanes, Deirdre Ward, Elias Sevdalis, et al. Natural history and familial characteristics of isolated left ventricular non-compaction. *European Heart J*. 2005 26: 187-192.
- Sasse-Klaassen S, Probst S, Gerull B, et al. A novel gene locus for autosomal dominant left ventricular noncompaction maps to chromosome 11 p15. *Circulation*. 2004; 109: 2720-2723.
- Bax JJ, Lamb HJ, Poldermans D, et al. Non-compaction cardiomyopathy echocardiographic diagnosis. *Eur J Echocardiogr*. 2002; 3: 301-302.
- Oechslin EN, Attenhofer Jost CH, Rojas JR, et al. 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.
- Murphy RT, Thaman R, Blanes JG, et al. Natural history and familial characteristics of isolated left ventricular non-compaction. *Eur Heart J*. 2005; 26: 187-192.
- Sengupta PP, Mohan JC, Mehta V, et al. Comparison of echocardiographic features of noncompaction of the left ventricle in adults versus idiopathic dilated cardiomyopathy in adults. *Am J Cardiol*. 2004; 94: 389-391.
- Jenni R, Wyss CA, Oechslin EN, Kaufmann PA. Isolated ventricular noncompaction is associated with coronary microcirculatory dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 2002; 39: pp. 450-454.
- Senior R. Left ventricular contrast echocardiography: role for evaluation of function and structure. *Echocardiography*. 2002; 19: 615e20.
- Lowery MH, Martel JA, Zambrano JP, Ferreira A, Eco L, Gallagher A. Noncompaction of the ventricular myocardium: the use of contrast-enhanced echocardiography in diagnosis. *J Am Soc Echocardiogr*. 2003; 16: 94e6.
- Koo BK, Choi D, Ha JW, Kang SM, Chung N, Cho SY. Isolated noncompaction of the ventricular myocardium: contrast echocardiographic findings and review of the literature. *Echocardiography*. 2002; 19: 153e6.
- Fazio G, Novo G, Luciana D'angelo, Visconti C, Sutera L, Grassettoni E, et al. Magnetic resonance in isolated non-compaction of the ventricular myocardium. *Int J Cardiol*. 2008 Dec 4, epub ahead print.
- De Groot-de Laat LE, Krenning BJ, ten Cate FJ, et al. Usefulness of contrast echocardiography for diagnosis of left ventricular noncompaction. *Am J Cardiol*. 2005; 95: 1131-1134.
- Ichida F, Tsubata S, Bowles KR, et al. Novel gene mutations in patients with left ventricular noncompaction or Barth syndrome. *Circulation*. 2001; 103: 1256-1263.

24. Bleyl SB, Mumford BR, Thompson V, et al. Neonatal, lethal noncompaction of the left ventricular myocardium is allelic with Barth syndrome. *Am J Hum Genet.* 1997; 61: 868-872.
25. Sasse-Klaassen S, Gerull B, Oechslin E, et al. Isolated non-compaction of the left ventricular myocardium in the adult is an autosomal dominant disorder in the majority of patients. *Am J Med Genet.* 2003; 1119A: 162-167.
26. Kenton AB, Sanchez X, Coveler KJ, et al. Isolated left ventricular noncompaction is rarely caused by mutations in G4.5, alpha-dystrobrevin and FK Binding Protein-12. *Mol Genet Metab.* 2004; 82: 162-166.
27. Murphy RT, Thaman R, Blanes JG, et al. Natural history and familial characteristics of isolated left ventricular non-compaction. *Eur Heart J.* 2005; 26: 187-192.
28. Lofiego C, Biagini E, Pasquale F, Ferlito M, Rocchi G, Perugini E, et al. Wide spectrum of presentation and variable outcomes of isolated left ventricular non-compaction. *Heart.* 2007; 93: 65-71.
29. Chin TK, Perloff JK, Williams RG, et al. Isolated noncompaction of left ventricular myocardium: a study of eight cases. *Circulation.* 1990; 82: 507-513.
30. Nemes A, Caliskan K, Soliman OI, McGhie JS, Marcel L, Geleijnse and Folkert J. ten Cate. Diagnosis of biventricular non-compaction cardiomyopathy by real-time three-dimensional echocardiography. *Eur J of Echocardiography.* 2009; 10: 356-357.