

Derleme

Nonkompakt Kardiyomiyopatide Klinik Triadın Önemli Halkası: Aritmiler

Uzm.Dr. Mehmet Serkan ÇETİN*, Dr. Elif Hande ÖZCAN ÇETİN*

Öz

Nonkompakt kardiyomiyopati; kalp yetersizliği, tromboembolik olaylar, aritmiler ve ani kardiyak ölümler seyredabilen yeni tanımlanmış bir kardiyomiyopati tipidir. Bu kardiyak patoloji ventriküler aritmiler, supraventriküler aritmiler, Wolf-Parkinson-White sendromu, bradikardiyalar ve çeşitli EKG bulguları ile ilişkilidir. Ani kardiyak ölüm, tüm nedenlere bağlı ölümlerde %50'ye varan oranda altta yatan neden olarak karşımıza çıkmaktadır. Ventriküler dilatasyon ve sistolik disfonksiyonun yanı sıra aritmiler ani kardiyak ölümden başat rol oynamaktadır. Bu bilgiler ışığında, nonkompakt kardiyomiyopatide aritmiler prognozla oldukça ilişkilidir, bu nedenle de tanılarının konması ve tedavisi edilmeleri hasta kliniğinde hayati öneme sahiptir.

Anahtar Kelimeler: Nonkompakt kardiyomiyopati, Aritmi, Ani kardiyak ölüm, Ventriküler aritmiler

The Important Link of the Clinical Triad of Noncompaction Cardiomyopathy: Arrhythmias

Abstract

Noncompaction cardiomyopathy is a novel cardiomyopathy type which is manifested by heart failure, thromboembolic events, arrhythmias and sudden cardiac death. This cardiac pathology is associated with ventricular arrhythmias, supraventricular arrhythmias, Wolf-Parkinson-White syndrome, bradyarrhythmias and various ECG signs. Sudden cardiac death emerges as the underlying cause in up to 50% of all-cause of mortalities. Ventricular dilatation and systolic dysfunction, as well as arrhythmias, play a hallmark role in sudden cardiac death. On the grounds of these considerations, arrhythmias are associated with prognosis in noncompaction cardiomyopathy, so the diagnosis and treatment of them have a critical importance in patient's clinical course.

Keywords: Noncompaction cardiomyopathy, Arrhythmias, Sudden cardiac death, Ventricular arrhythmias

*Türkiye Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kardiyoloji Kliniği, Ankara

Yazışma Adresi: Mehmet Serkan Çetin, Türkiye Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kardiyoloji Kliniği, Ankara

e-posta: mehmetserkancetin@gmail.com

Geliş Tarihi: 10.09.2016 Kabul Tarihi: 11.10.2016

Giriş

Nonkompakt kardiyomiyopati (NCKMP) sol ventrikül miyokardında belirgin trabekülasyonlar, derin intertrabeküler girintiler ve incelmış kompakte alanlar görülmesiyle karakterize olan, nadir görülen bir kardiyomiyopati tipidir.¹ Amerikan Kalp Cemiyeti tarafından genetik kardiyomiyopatiler başlığı altında değerlendirilirken, Avrupa Kalp Cemiyeti'ne göre ise halen sınıflanmamış bir kardiyomiyopatidir.^{1,2} Daha önceleri oldukça nadir bir kardiyak bozukluk olduğu düşünülürken, tanı kriterlerinin de giderek netleşmesiyle tahmin edilenden daha da sık rastlandığı ortaya konmuştur ki yeni tanı konmuş kardiyomiyopatiler arasında insidansı %9 olarak rapor

edilmiştir.³ NCKMP'nin etyopatogenezinde genetik faktörler ve fetal hayatta miyokard embriyogenezinde duraksama suçlanmaktadır.⁴

Nonkompakt kardiyomiyopati geniş ve oldukça değişken bir klinik spektruma yol açabilmekte, asemptomatik seyredebileceği gibi klasik triadındaki şekliyle kalp yetersizliği, sistemik tromboembolik olaylar ve hayati tehdit eden aritmik olaylarla da karşımıza çıkabilmektedir.⁴ Rastlanan aritmik olaylar da hastalığın doğası gibi oldukça değişkendir.⁵ Görülen supraventriküler ve özellikle de ventriküler aritmilerin hastalığın kliniğine prognozundaki önemi giderek daha da anlaşılmaktadır.⁵ NCKMP hastalarında prognozun değerlendirilmesi ve te-

davilerinin kişiselleştirilmesinde aritmiler oldukça önemli bir yere sahiptir. Bu derlemede NCKMP ile aritmik olayların ilişkisi, tedavi yaklaşımları ele alınmaktadır.

Elektrokardiyografik bulgular

Nonkompakt kardiyomyopati hastalarının %13'ünün elektrokardiyografilerinde (EKG) herhangi bir bulguya rastlanmamaktadır.⁶ Repolarizasyon anomalileri, sol ventrikül (SV) hipertrofi voltaj bulguları ve intraventriküler ileti gecikmeleri en sık rastlanan EKG patolojileridir.⁶ Diğer bulgular tablo 1'de özetlenmiştir.⁶ Hastaların %70'ten fazlasında patolojik repolarizasyon ve %50'den fazlasında QT uzaması saptanmıştır. NCKMP için hiçbir EKG bulgusu tanı koydurucu değildir. Bununla birlikte sol ventrikül hipertrofisi voltaj bulgusunun embolik olaylarla; ileti gecikmesi ve QT uzaması gibi bulguların ise azalmış sol ventrikül sistolik fonksiyonu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.⁶

Tablo 1: Nonkompakt kardiyomyopati de elektrokardiyografik bulgular

Elektrokardiyografi Bulgusu	Yetişkin popülasyon (n=78 hasta)
Normal EKG	10 (%13)
ST segment değişiklikleri	48 (%61)
QTc uzaması	40 (%52)
T-dalga inversiyonu	32 (%41)
Sol ventrikül hipertrofisi	30 (%38)
P mitrale	20 (%26)
Sol dal blok	15 (%19)
P pulmonale	12 (%15)
Birinci derece AV blok	12 (%15)
Sağ ventrikül hipertrofisi	5 (%6)
AV tam blok	2 (%3)
Sağ dal blok	2 (%3)
Wolf Parkinson White paterni	2 (%3)

Elektrokardiyografi bulgularının bu hastalıkta prognostik öneme sahip olduğu çalışmalarda gösterilmiştir. Prezantasyonda normal bir EKG'ye sahip olmak korunmuş sistolik fonksiyonla ilişkili olup, iyi prognostik bir göstergedir.^{5,6} NCKMP hastalarında erken repolarizasyon ve fragmente QRS varlığı ise kötü prognoz belirleyicileri olarak saptanmıştır ve hayatı tehdit eden aritmik olaylarla ve ölümlerle ilişkileri bakımından ayrı bir öneme sahiptir.^{7,8} Artmış trabekülasyonun Purkinje sistemini miyokardın derinine taşımasının gecikmiş depolarizasyona ve homojen olmayan repolarizasyona yol açmış olabileceği mekanizmaları öne sürülmüştür.⁷ Stöllberger ve ark.⁷ çalışmalarında kohortunda ventriküler taşikardi (VT)/fibrilasyon (VF) ile prezente olan NCKMP hastalarında erken repolarizasyon, VT/VF ile

prezente olmayanlara göre 2,5 kat daha fazladır ve prognoz bu hastalarda daha kötüdür. Kliniğimizde yaptığımız çalışmamızda, NCKMP tanısı alan hastalarda ilk başvuruda fragmente QRS varlığının VT, VF ve uygun implante edilebilir kardiyoverter defibrilatör (ICD) şoklanması ile ilişkili olup, kardiyovasküler mortalitenin bağımsız bir öngördürücüsü olduğu gösterilmiştir.⁸

Nonkompakte kardiyomyopati de diğer bir önemli EKG bulgusu ise Wolf-Parkinson-White (WPW) paternidir. Tam olarak sıklığı bildirilmemiş olsa da, WPW ve NCKMP birlikteliği hastalığın ilk tanımlandığı zamanlardan itibaren bilinmektedir.⁹ WPW sendromu daha çok genç hastalarda ve çocuklarda görülmekte ve ileri dönemde oluşabilecek önemli supraventriküler taşikardilerle ilişkili olabilmektedir.⁵ Bu birliktelikte kardiyak emriyogenezde genel bir duraksamayla ilişkili olarak primitif atriyoventriküler yolların persiste etmesi suçlanmaktadır.⁵

Supraventriküler aritmiler

Supraventriküler aritmilerde NCKMP hastalarında önemli bir yere sahiptir. Atriyal fibrilasyon (AF) erişkin NCKMP hastalarında %29'a varabilen prevalansa sahiptir.¹⁰ Altta yatan mekanizmanın atriyal dilatasyon veya primer miyokardiyal tutulum olduğu düşünülmektedir.¹⁰ NCKMP hastalarında AF varlığı artmış kalp yetersizliği semptomları, ileri NYHA sınıfı, azalmış sistolik fonksiyon ve artmış mortalite ile ilişkilidir. Stöllberger ve ark.¹¹ çalışmasında NCKMP hastalarında AF varlığı olmayan gruba göre 3,3 kat artmış mortalite ile ilişkilidir. NCKMP hastalarında AF tedavisi güncel kılavuzlar ışığında olmalı ve artmış embolik olaylar gözönüne alınarak agresif antikoagülasyon tedavi düşünülmelidir.¹²

Ventriküler aritmiler

Nonkompakt kardiyomyopati de çok çeşitli aritmiler görülse de ventriküler aritmiler mihenk taşı oluşturmaktadır. NCKMP bireylerin %47'sinde VT saptanmaktadır.¹⁰ Ventriküler aritmilerin varlığı artmış ölüm ve transplantasyon gereksinimi ile ilişkilidir.⁵ Süreğen VT öyküsünün varlığı kardiyovasküler mortalite ve transplantasyon için 10 kat artışla riskli olduğu gösterilmiştir.¹³

Sıklıkla monomorfik VT'ler görülse de, NCKMP'ye özgü bir VT morfolojisi bulunmamaktadır.⁵ Vaka raporlarında şu ana kadar bildirilen ventriküler aritmiler; bundle branch reentry, RVOT çıkışlı süreğen veya süreğen olmayan monomorfik VT'ler, idiyopatik VT, sol dal kökenli ve sağ dal kökenli VT, fasiküler VT, bidireksiyonel

VT, polimorfik VT ve VF'dir.⁵ Morfolojik tiplendirme hasta spesifik tedavinin belirlenmesinde faydalı olabileceği gibi aritmilerle başvuran hastalarda NCKMP tanısına yönlendirici olabilir. Bu nedenle ventriküler aritmilerle başvuran hastalarda NCKMP tanı aşamasında göz ardı edilmemelidir.

Nonkompakt kardiyomiyopatide görülen ventriküler aritmilerin mekanizması tam olarak açıklanamamakla birlikte, altta yatan mekanizmanın ileti yollarında gelişimsel duraksama ve intratrabeküler kriptlerin re-entran halkalara yol açarak ventriküler aritmilere neden olduğu düşünülmektedir. Bunun yanı sıra, nonkompakt subendokardiyal alanda azalmış perfüzyona ve oluşan iskemiye sekonder artmış subendokardiyal fibrozis nedeniyle ortaya çıkan elektriksel heterojenite ve mikroentri de suçlanan mekanizmalar arasındadır.^{14,15}

Nonkompakt kardiyomiyopati hastaları ventriküler aritmi açısından düzenli olarak takip edilmelidir. Şüphelenilen, yüksek riskli görülen hastalarda 6 ay-1 yıllık aralıklara holter takibi önerilebilir.⁵

Ani kardiyak ölüm

Ani kardiyak ölüm (AKÖ), NCKMP hastalarında önemli bir sonlanım noktasıdır. Çalışmalardaki hasta seçimi ve takip sürelerindeki farklılıklar nedeniyle net bir rakam verilememekle %18'e varan oranlarda AKÖ insidansı bildiren raporlar mevcuttur.^{4,10} Daha da önemlisi, tüm nedenlere bağlı ölümlerin yaklaşık yarısını oluşturmaktadır.⁴ Bu durum, bu hasta grubunda primer ve sekonder korumanın önemini göstermektedir. Azalmış sol ventrikül sistolik fonksiyonu, anormal sol ventrikül çapları ve ventriküler aritmilerin varlığı AKÖ riskini arttıran faktörler olarak öngörülmüştür.^{5,13,16-18}

Bradikardiler

Diğer aritmilere kıyasla bradikardiler daha az oranda görülmekle birlikte, sinüs bradikardisi, 3. derece tam bloğa varan değişen oranlarda atriyoventriküler blok görülebilmektedir.¹⁸

Nonkompakt kardiyomiyopatide prognozun değerlendirilmesi ve risk belirteçleri

Bu hasta popülasyonunda mortalite ve AKÖ'nün belirleyicileri net olarak gösterilememiştir. Bunun nedeni hastalığın fenotipik olarak heterojen olması, değişken tanı kriterleri varlığı ve bu konuda randomize kontrollü çalışmaların olmamasıdır.⁵ Buna rağmen bazı faktörler mortalite ile ilişki göstermektedir. Artmış sol ventrikül (SV) çapları, azalmış SV sistolik fonksiyonu, NYHA sınıf III/IV, ventriküler aritmiler, AF, EKG'de fragmente QRS varlığı erişkin yaş grubunda kötü prognoz göstergeleri iken, 1 yaşın altında NCKMP prezentasyonu, EKG'de ST değişiklikleri, T dalga inversiyonu ve dismorfik yüz görünümü (belirgin alın, şaşılık, düşük yerleşimli kulaklar, mikrognoti, derin damak) çocukluk dönemi risk belirteçlerini oluşturmaktadır.¹⁹⁻²² Çalışmalarda cinsiyet, yaş (bir yaş altı prezentasyon dışında), lokalizasyon, nonkompakt/kompakt oranının mortalite veya AKÖ ile ilişkisi gösterilememiştir.^{13,16-18} Benzer şekilde kardiyak manyetik rezonans görüntüleme ile miyokardiyal fibrozisin varlığı ve yaygınlığının aritmik olaylar ve mortalite ile ilişkisi saptanmamıştır.²³ AKÖ ve mortalite için risk faktörleri tablo 2'de özetlenmiştir.

Programlı elektriksel stimülasyonunun risk değerlendirmesindeki yeri kısıtlıdır. Bu konuda yapılan 24 hastalık bir seride hastaların 9'unda ventriküler aritmi indüklenebilir ve ortalama 30 ay takip süresinde indüklenebilir VT'si olup da implante edilebilen kardiyoverter de-

Tablo 2 : Nonkompakt kardiyomiyopatide ani kardiyak ölüm ve mortalite risk faktörleri

Ani kardiyak ölüm risk belirteçleri	
<ul style="list-style-type: none"> Azalmış sol ventrikül sistolik fonksiyonu Anormal sol ventrikül çapları Ventriküler aritmiler 	
Mortalite risk belirteçleri	
Tüm hastalar	Pediyatrik hastalar
<ul style="list-style-type: none"> Artmış sol ventrikül çapları Azalmış sol ventrikül sistolik fonksiyonu NYHA III/IV fonksiyonel sınıf Ventriküler aritmiler Atriyal Fibrilasyon 	<ul style="list-style-type: none"> 1 yaşın altında prezentasyon ST dalga değişiklikleri T dalga inversiyonu Dismorfik yüz (belirgin alın, şaşılık, düşük yerleşimli kulaklar, mikrognoti, derin damak)

fibrilatör (ICD) takılan 7 hastadan 3'nün uygun cihaz terapisi aldığı görülmüştür. İndüklenebilen VT'si olmayan 13 hastanın takipte de semptomatik taşikardisi görülmemiştir. Bununla birlikte birçok vaka raporunda dökümente atriyal veya ventriküler aritmisi olan hatta AKÖ hikayesi olan hastalarda elektrofizyolojik çalışma sırasında indüklenebilen aritmeye rastlanmamıştır. Bu sonuçlar negatif prediktivitesinin düşük olduğunu düşündürmektedir.²⁴ Bu konuda ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Nonkompakt kardiyomyopati de birtakım genetik faktörlerin aritmilerle ve AKÖ ile ilişkisi saptanmıştır. Sodyum kanalları ile ilişkili lamin A ve C proteinlerini kodlayan lamin A/C geni mutasyonunun malign ventriküler aritmilere yol açarak ailesel NCKMP vakalarında AKÖ ile ilişkili olduğu bildirilmiştir.²⁵ Benzer şekilde sarkomerik proteinlerden alfa-tropomiyozini kodlayan TMP1 geninin mutasyonu bazı ailelerde AKÖ ile ilişkili bulunmuştur.²⁶ HCN4 geni mutasyonlarının ise NCKMP'li hastalarda sinüzal bradikardi ile ilişkisi saptanmıştır.²⁷ Bu genetik risk faktörlerin belirlenmesi prognostik değerlendirmede faydalı olabilir. Bireysel ve etnik farklılıkların rolünün NCKMP fenotipi üzerindeki etkisinin fazla olduğu göz önüne alınacak olursa aritmik olayları predikte edecek genetik mutasyon taranmasında katedilecek daha çok yol bulunmaktadır.²⁸

Nonkompakt kardiyomyopati de aritmilere tedavi yaklaşımları

1. Supraventriküler Aritmilere Tedavi Yaklaşımı

Atriyal fibrilasyona yaklaşım güncel kılavuzlar ışığında yapılmalıdır. Bu hastalardaki artmış tromboembolik olaylar da gözönünde tutularak agresif antikoagülasyon düşünülmelidir. Antiaritmik ilaçların yanı sıra, AF ablasyon da seçenekler arasında gözönünde bulundurulmalıdır. Yüksek ventrikül hızlı AF'de pulmoner venin izolasyonu ile başarılı AF ablasyon vakaları bildirilmiştir.²⁹

Wolf-Parkinson-White sendromu olan NCKMP hastalarında elektrofizyolojik çalışma yapılmalı, hızlı antegrade iletim ve AKÖ açısından risk değerlendirilmesi yapılmalıdır. Bununla birlikte, bu hastalarda anormal ekstasyondan kaynaklanan dissenkroninin neden olacağı ileri kardiyak disfonksiyon da gözönüne alınarak ablasyon ön planda düşünülmelidir.¹⁸

2. Ventriküler aritmilere tedavi yaklaşımı

Ventriküler aritmilerin tedavisinde antiaritmik tedavinin etkinliği konusunda kontrollü bir çalışma bulunma-

maktadır.⁵ Beta blokerler nonsustained VT'si olanlarda tek ajan olarak kullanılırken, birçok raporda kombinasyon tedavileri veya daha etkin antiaritmik ilaçlara ihtiyaç duyulduğu belirtilmiştir. Amiodaron özellikle de ciddi deprese kardiyak fonksiyonu olan hastalarda iyi bir seçenek gibi görünmektedir.³⁰ NCKMP hastalarında monomorfik VT ataklarının başarılı haritalama ve RF ablasyonu bildirilmiştir.³⁰ Aritmojenik substrat sıklıkla mikrorentrant veya fokaldır ve nonkompakt endokardiyum, nonkompakt miyokardiyum veya kompakte epikardiyuma lokalizedir. Bu nedenle VT ablasyonda çoğu hastada endokardiyal yaklaşım yeterli olmakla birlikte epikardiyal yaklaşıma da ihtiyaç duyulabilmektedir.^{31,32}

3. İmplant edilebilen kardiyoverter defibrilatör ve kardiyak resenkronizasyon tedavisi

Ani kardiyak ölüm hikayesi bulunan, antiaritmik tedaviye dirençli veya ablasyona uygun olmayan ventriküler aritmisi olan hastalar implante edilebilen kardiyoverter-defibrilatör implantasyonundan fayda görebilir. Bununla birlikte, NCKMP hastalarında primer koruma amaçlı ICD implantasyonuna yönelik hastalığa spesifik bir öneri bulunmamaktadır. NCKMP'nin diğer kardiyomyopatilere benzer fenotiplerinde bu kardiyomyopatilerin risk faktörlerinden ve güncel kılavuzlarından çıkarımda bulunarak ICD implantasyonu yapılması faydalı olabilir.^{33,34} Örneğin, NCKMP ile hipertrofik fenotipe de uyan hastalarda hipertrofik kardiyomyopati risk faktörleri de gözönünde bulundurulurken, geniş ventrikül çaplı ve deprese sistolik fonksiyonu olan dilate fenotipte hastalarda dilate kardiyomyopati önerileri uygulanabilir.⁵

Bu hastalardaki çalışmalarda gösterilen uygun ICD şoklamaları ve ICD terapilerinin başarısı bu kardiyomyopati de ICD implantasyonun etkinliğini göstermektedir. Bunun yanı sıra, bu hastalarda uygunsuz şoklamalara da sık rastlanmaktadır. Bu orana %13-20 arasında değişmektedir. Sıklıkla neden bu hastalarda SVT'lerin de sık görülmesidir. Bu nedenle NCKMP hastalarında dual chamber cihazlar tercih edilmeli, ventriküler-supraventriküler aritmi ayırımında hasta spesifik algoritmalar uygulanmalıdır.^{5,33,34}

Kardiyak resenkronizasyon tedavisi (CRT) diğer kalp yetersizliğindeki hastalarla aynı endikasyonlarla uygulanmaktadır. Hastaların fayda gördüğüne dair raporlar mevcut olmakla birlikte, yanıt oldukça heterojendir. NCKMP hastalarında CRT'ye yanıtı öngördürecek herhangi bir veri bulunmamaktadır.^{33,35,36}

4. Bradikardilerin tedavisi

Diğer aritmiler kadar sık rastlanmasa da bradikardiler de hayati öneme sahiptir. Bu hastalar pacemaker implantasyonunda fayda görmektedir.^{18,37}

Özetle, NCKMP kalp yetersizliği, tromboembolik olaylar, aritmiler ve ani kardiyak ölümler seyredabilen yeni tanımlanmış bir kardiyomiyopati tipidir. Ventriküler aritmiler başta olmak üzere, supraventriküler aritmiler, WPW sendromu, bradikardiler ve çeşitli EKG bulguları ile ilişkilendirilmiştir. AKÖ bu hastalarda ölümlerde

%50'ye varan oranda altta yatan neden olarak karşımıza çıkmaktadır ve ventriküler dilatasyon ve sistolik disfonksiyonun yanı sıra aritmiler AKÖ'de başat rol oynamaktadır. Bu bilgiler ışığında, NCKMP'de aritmiler prognozla oldukça ilişkilidir, bu nedenle de tanıların konması ve tedavi edilmeleri hasta kliniğinde hayati öneme sahiptir.

Aritmi tedavisinde, antiaritmik ilaçlar, ablasyon teknikleri ve ICD implantasyonu güncel yaklaşımda etkin seçeneklerdir. Bu konuda ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Kaynaklar

1. Elliott P. Andersson B. Arbustini E. et al. Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J* 2008; 29:270-6.
2. Maron BJ. Towbin JA. Thiene G. et al. Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies: an American Heart Association Scientific Statement from the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; and Council on Epidemiology and Prevention. *Circulation* 2006;113:1807-16.
3. 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.
4. Oechslin E. Jenni R. Left ventricular non-compaction revisited: a distinct phenotype with genetic heterogeneity? *Eur Heart J* 2011;32:1446-56.
5. Miyake CY. Kim JJ. Arrhythmias in left ventricular noncompaction. *Card Electrophysiol Clin* 2015;7:319-30.
6. Steffel J. Kobza R. Oechslin E. Jenni R. Duru F. Electrocardiographic characteristics at initial diagnosis in patients with isolated left ventricular noncompaction. *Am J Cardiol* 2009;104:984-9.
7. Stollberger C. Finsterer J. Arrhythmias and Left Ventricular Hypertrabeculation/Noncompaction. *Curr Pharm Des* 2010;16:2880-94.
8. Cetin MS. Ozcan Cetin EH. Canpolat U. et al. Usefulness of Fragmented QRS Complex to Predict Arrhythmic Events and Cardiovascular Mortality in Patients with Noncompaction Cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2016;117: 1516-23.
9. Ichida F. Hamamichi Y. Miyawaki T. et al. Clinical features of isolated noncompaction of the ventricular myocardium: long-term clinical course, hemodynamic properties, and genetic background. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:233-40.
10. Ritter M. Oechslin E. Sütsch G. Attenhofer C. Schneider J. Jenni R. Isolated Noncompaction of the Myocardium in Adults. *Mayo Clin Proc* 1997;72:26-31.
11. Stöllberger C. Blazek G. Winkler-Dworak M. Finsterer J. Atrial fibrillation in left ventricular noncompaction with and without neuromuscular disorders is associated with a poor prognosis. *Int J Cardiol* 2009;133:41-5.
12. Stöllberger C. Blazek G. Wegner C. Finsterer J. Heart failure, atrial fibrillation and neuromuscular disorders influence mortality in left ventricular hypertrabeculation/noncompaction. *Cardiology* 2011;119:176-82.
13. Lofiego C. Biagini E. Pasquale F. et al. Wide spectrum of presentation and variable outcomes of isolated left ventricular non-compaction. *Heart* 2007;93:65-71.
14. Derval N. Jais P. O'Neill MD. Haissaguerre M. Apparent idiopathic ventricular tachycardia associated with isolated ventricular noncompaction. *Heart Rhythm* 2009;6:385-8.
15. Junga G. Kneifel S. Von Smekal A. Steinert H. Bauersfeld U. Myocardial ischaemia in children with isolated ventricular non-compaction. *Eur Heart J* 1999;20:910-6.
16. Brescia ST. Rossano JW. Pignatelli R. et al. Mortality and sudden death in pediatric left ventricular noncompaction in a tertiary referral center. *Circulation* 2013;127:2202-8.
17. 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.
18. 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.
19. 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.
20. Yasukawa K. Terai M. Honda A. Kohno Y. Isolated Noncompaction of Ventricular Myocardium Associated with Fatal

- Ventricular Fibrillation. *Pediatr Cardiol* 2014;22:512-4.
21. Fichet J. Legras A. Bernard A. Babuty D. Aborted sudden cardiac death revealing isolated noncompaction of the left ventricle in a patient with Wolff-Parkinson-White syndrome. *Pacing Clin Electrophysiol* 2007;30:444-7.
 22. Nihei K. Shinomiya N. Kabayama H. et al. Wolff-Parkinson-White (WPW) syndrome in isolated noncompaction of the ventricular myocardium (INVM). *Circ J* 2004;68:82-4.
 23. Nucifora G. Aquaro GD. Pingitore A. Masci PG. Lombardi M. Myocardial fibrosis in isolated left ventricular non-compaction and its relation to disease severity. *Eur J Heart Fail* 2011;13:170-6.
 24. Steffel J. Kobza R. Namdar M. et al. Electrophysiological findings in patients with isolated left ventricular non-compaction. *Europace* 2009;11:1193-200.
 25. Liu Z. Shan H. Huang J. Li N. Hou C. Pu J. A novel lamin A/C gene missense mutation (445 V > E) in immunoglobulin-like fold associated with left ventricular non-compaction. *Europace* 2016;18:617-22.
 26. Chang B. Nishizawa T. Furutani M. et al. Identification of a novel TPM1 mutation in a family with left ventricular non-compaction and sudden death. *Mol Genet Metab* 2011;102:200-6.
 27. Milano A. Vermeer AMC. Lodder EM. et al. HCN4 mutations in multiple families with bradycardia and left ventricular noncompaction cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:745-56.
 28. Shieh JTC. Implications of genetic testing in noncompaction/hypertrabeculation. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2013;163:206-11.
 29. Kato Y. Horigome H. Takahashi-Igari M. Yoshida K. Aonuma K. Isolation of pulmonary vein and superior vena cava for paroxysmal atrial fibrillation in a young adult with left ventricular non-compaction. *Europace* 2010;12:1040-1.
 30. Fiala M. Januska J. Bulková V. Pleva M. Septal ventricular tachycardia with alternating LBBB-RBBB morphology in isolated ventricular noncompaction. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2010;21:704-7.
 31. Lim HE. Pak HN. Shim WJ. Ro YM. Kim YH. Epicardial ablation of ventricular tachycardia associated with isolated ventricular noncompaction. *Pacing Clin Electrophysiol* 2006;29:797-9.
 32. Chinushi M. Iijima K. Furushima H. et al. Suppression of storms of ventricular tachycardia by epicardial ablation of isolated delayed potential in noncompaction cardiomyopathy. *Pacing Clin Electrophysiol* 2013;36:e115-9.
 33. Kobza R. Steffel J. Erne P. et al. Implantable cardioverter-defibrillator and cardiac resynchronization therapy in patients with left ventricular noncompaction. *Heart Rhythm* 2010;7:1545-9.
 34. Caliskan K. Szili-Torok T. Theuns DAMJ. et al. Indications and outcome of implantable cardioverter-defibrillators for primary and secondary prophylaxis in patients with non-compaction cardiomyopathy. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2011;22:898-904.
 35. Okubo K. Sato Y. Matsumoto N. et al. Cardiac resynchronization and cardioverter defibrillation therapy in a patient with isolated noncompaction of the ventricular myocardium. *Int J Cardiol* 2009;136:e66-8.
 36. Kubota S. Nogami A. Sugiyasu A. Kasuya K. Cardiac resynchronization therapy in a patient with isolated noncompaction of the left ventricle and a narrow QRS complex. *Heart Rhythm* 2006;3:619-20.
 37. Nascimento BR. Vidigal DF. De Carvalho Bicalho Carneiro R. et al. Complete atrioventricular block as the first manifestation of noncompaction of the ventricular myocardium. *Pacing Clin Electrophysiol* 2013;36:e107-10.