

Sommario

<i>Il miocardio non compattato: inquadramento generale</i>	5
Epidemiologia	5
Patogenesi	6
Caratteristiche anatomopatologiche ed istopatologiche	8
Manifestazioni cliniche	10
Prognosi	15
<i>Il miocardio non compattato: diagnosi</i>	17
L'ecocardiografia	18
La risonanza magnetica	23
<i>La nostra esperienza</i>	28
Pazienti e metodi	28
Risultati	35
Discussione	42
Conclusioni	47
<i>Bibliografia</i>	48

Indice delle figure

Figura 1. Ventricolo sinistro non compattato: aspetto macroscopico	8
Figura 2. Ventricolo sinistro non compattato: aspetto istologico	9
Figura 3. Principali studi clinici sul NCVM.....	10
Figura 4. Fenotipo “ondulante”.	11
Figura 5. Criterio di Chin: X to Y ratio	19
Figura 6. Criterio di Jenni: rapporto N/C.....	20
Figura 7. Aspetto ecocardiografico del ventricolo sinistro non compattato	20
Figura 8. Aspetto ecocontrastografico del NCVM.....	21
Figura 9. Aspetto ecocardiografico ed aspetto anatomopatologico.....	22
Figura 10. Aspetto del ventricolo sinistro non compattato in RMN	24
Figura 11. Disomogenea perfusione del NCVM (first pass).....	25
Figura 12. Delayed enhancement e corrispettivo istopatologico.....	27
Figura 13 Protocollo per lo studio delle camere ventricolari	34
Figura 14 Protocollo per lo studio della perfusione	34
Figura 15. Paziente 1: Immagini in asse corto e 4 camere di DE.....	38
Figura 16. Paziente 2: Immagini in asse corto e 4 camere di DE.....	39
Figura 17. Paziente 3: Immagini in asse corto e 4 camere di DE.....	40
Figura 18. Paziente 5 Immagini in asse corto e 4 camere di DE.....	41

Indice delle tabelle

Tabella 1. Caratteristiche dei pazienti31

Tabella 2. Risultati.....38

*Un ringraziamento particolare al
Prof. Massimo Midiri per
l'indispensabile contributo*

Il miocardio non compattato: inquadramento generale

La **non compattazione del miocardio ventricolare** (NCVM) è un disordine della morfogenesi endomiocardica caratterizzato dalla persistenza di multiple trabecolature ventricolari prominenti, separate da profondi recessi intertrabecolari¹.

Nella definizione e classificazione delle cardiomiopatie stilata dalla World Health Organization nel 1995, tale anomalia viene annoverata tra le cardiomiopatie “non classificate”². Ciò nondimeno, nonostante l’eziopatogenesi e le caratteristiche clinico-prognostiche non siano ancora state definitivamente inquadrate, è emersa negli ultimi anni l’istanza di un inquadramento del miocardio non compattato come entità nosologica autonoma^{3 4 5}.

Epidemiologia

La reale prevalenza della non compattazione miocardica non è ancora nota. Viene considerata una malattia estremamente rara la cui frequenza nelle popolazioni studiate in letteratura oscilla tra lo 0,05⁶ e l’1,26%⁷.

Sembra tuttavia che queste percentuali sottostimino il dato reale, sia perché per lo più relative a popolazioni adulte (non tutti i pazienti con NCVM sopravvivono fino all'età adulta) sia perché molti casi sfuggono alla diagnosi a causa della scarsa familiarità che gli ecocardiografisti hanno con le alterazioni morfologiche tipiche di tale cardiomiopatia⁸.

Il sesso maschile sembra colpito con una frequenza superiore rispetto a quello femminile, verosimilmente per la trasmissione X-linked di alcune forme familiari di non compattazione (associate ad una mutazione del gene G4.5 sulla regione Xq48), con una percentuale di uomini oscillante, nelle varie casistiche, tra il 56 e l'82%^{1 3 6 9}. Prevalenza sovrapponibile nei due sessi hanno invece le forme sporadiche^{1 9 10 11}.

Patogenesi

Il meccanismo patogenetico della non compattazione miocardica è da ricercare, verosimilmente, nell'**arresto della normale embriogenesi endomiocardica**. Durante le fasi precoci dello sviluppo embrionale, infatti, il miocardio si presenta come una rete di fibre muscolari, con aspetto spongioso, separate da profondi recessi comunicanti con la cavità ventricolare (circolazione lacunare). La compattazione di questa rete spongiosa si verifica, parallelamente allo sviluppo della circolazione

coronarica, tra la quinta e l'ottava settimana di vita fetale e segue una precisa progressione, dall'epicardio verso l'endocardio e dalla base verso l'apice¹². Un incompleto svolgimento di tale processo sarebbe all'origine delle alterazioni morfologiche tipiche della non compattazione.

Il ventricolo sinistro è costantemente coinvolto nel processo patologico, ma un coinvolgimento biventricolare è stato descritto in circa la metà dei pazienti studiati^{6 13 14}.

Il miocardio non compattato può presentarsi associato ad altre cardiopatie congenite (per lo più determinanti un'ostruzione all'efflusso ventricolare sinistro o destro), come avviene con una certa frequenza nelle forme diagnosticate in età pediatrica^{14 15 16}, o come forma isolata, di più frequente riscontro nella popolazione adulta^{6 17}. Se nelle forme associate ad ostruzione all'efflusso la patogenesi della non compattazione miocardica sembra da mettere in relazione con le incrementate pressioni intraventricolari che ostacolerebbero il normale processo morfogenico, nelle forme isolate la causa dell'interruzione di tale processo non è nota.

È stata inoltre riscontrata, con una certa frequenza, un'associazione con altre malformazioni non cardiache (dimorfismi facciali)^{1 10 16} e con disordini neuromuscolari, quali la distrofia muscolare di Becker, la miopatia mitocontriale e la polineuropatia¹⁸.

Caratteristiche anatomopatologiche ed istopatologiche

Da un punto di vista **anatomopatologico** la parete ventricolare sinistra si presenta più o meno marcatamente ispessita con una peculiare struttura caratterizzata da un compatto strato subepicardico, generalmente sottile, e nettamente separato dallo spesso strato spongioso subendocardico, costituito da numerose, prominenti, grossolane trabecolature, separate da profondi e sottili recessi intertrabecolari^{14 19}. I segmenti più ispessiti e nei quali la non compattazione è più vistosa sono, nella stragrande maggioranza dei casi, quelli apicali, inferiori e laterali; quei segmenti, cioè, che durante l'embriogenesi vanno più tardivamente incontro al processo di compattazione⁶.



Figura 1. Ventricolo sinistro non compattato: aspetto macroscopico

Istologicamente il miocardio si presenta spugnoso, con profondi recessi intertrabecolari rivestiti da endocardio in continuità con quello ventricolare^{1 6}. Aree di fibrosi endocardica^{20 21}, associate ad una marcata deposizione di elastina, sono state inoltre riscontrate nella quasi totalità dei casi esaminati, così come, con una certa frequenza, sono state individuate aree di fibrosi subendocardica, ritenute secondarie ad una cronica ischemia subendocardica. Anche lesioni ischemiche sono state riscontrate nell'endocardio ispessito così come nel contesto delle trabecole prominenti¹

4 14 19

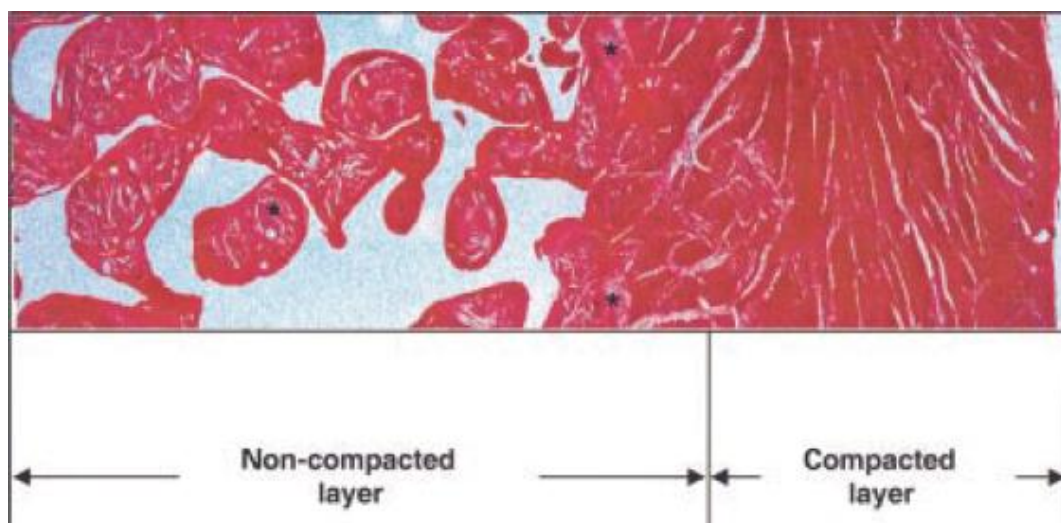


Figura 2. Ventricolo sinistro non compattato: aspetto istologico

Manifestazioni cliniche

Le espressioni cliniche della non compattazione ventricolare sono proteiformi e di severità variabile; le più comuni e clinicamente rilevanti sono l'insufficienza cardiaca, le aritmie e gli eventi tromboembolici, con una frequenza relativa variabile nelle differenti casistiche.

	Chin et al. ²	Ichida et al. ⁴	Oezk utlu et al. ²¹	Pignatelli et al. ¹²	Wald et al. ²³	Lilje et al.	Ritter et al. ⁶	Oechslin et al. ⁵	Stöllberger et al. ²²	Murphy et al. ²⁴
Age (years)	8.9 ^a	5.7	3.5	0.3	3.0	4.0	42 ^a	42 ^a SD ± 7	50 ^a	?
Median (range)	?	(0-15)	?	(0-17)	?	(0-21)	?			
n	8	27	12	36	22	66	17	34	62	45
i-NCVM: ni-NCVM	8:0	27:0	5:7	31:15	22:0	25:41	17:0	34:0	62:0	45:0
Follow-up (years)	?	6	2.6 ^a	3.2	3.9 ^a	1.0	2.5 ^a	3.7 ^a	?	3.8 ^a
Median (range)	(up to 5)	(up to 17)	?	(0.5-12)	?	(0-4.3)	SD ± 2.3	SD ± 3.3	?	?
Mortality +heart transplants	38%	7.4%	0%	24%	23%	7.1% ^b	59%	46%	?	3.0%
Heart failure	63%	48%	35%	89%	91%	68%	53%	53%	73%	67%
Arrhythmias	63%	rare	8%	2.8%	23%	20%	47%	41%	65%	20%
Thrombo-embolic events	38%	7.4%	0%	2.8%	0%	14%	24%	24%	?	4.0%

Figura 3. Principali studi clinici sul NCVM

Circa due terzi dei pazienti con miocardio non compattato presenta segni e/o sintomi di **scompenso cardiaco**, che possono manifestarsi fin dai primi mesi d'infanzia o esordire più tardivamente. Sebbene infatti si tratti di una cardiomiopatia congenita, l'esordio dei sintomi può anche essere tardivo e rare forme manifestatesi in soggetti di età particolarmente avanzata sono state descritte in letteratura^{22 23}. L'espressività di tale cardiomiopatia è infatti estremamente variabile, dal riscontro occasionale di una lieve ipertrabecolatura ventricolare associata a normale frazione di eiezione, fino a profonde alterazioni strutturali accompagnate da dilatazione ventricolare e severa depressione funzionale.

Nel 2003, Pignatelli e coll.¹⁶ hanno descritto un particolare fenotipo di NCVM, definito come “*ondulante*”, caratterizzato da una iniziale severa compromissione della funzione ventricolare sinistra (nei primi anni di vita), seguita, negli anni successivi, da un progressivo miglioramento, fin quasi alla normalizzazione. La frazione di eiezione resterebbe quindi invariata per diversi anni, per poi peggiorare, manifestandosi clinicamente. Questo andamento fornirebbe una spiegazione alla presentazione tardiva del miocardio non compattato in molti adulti.

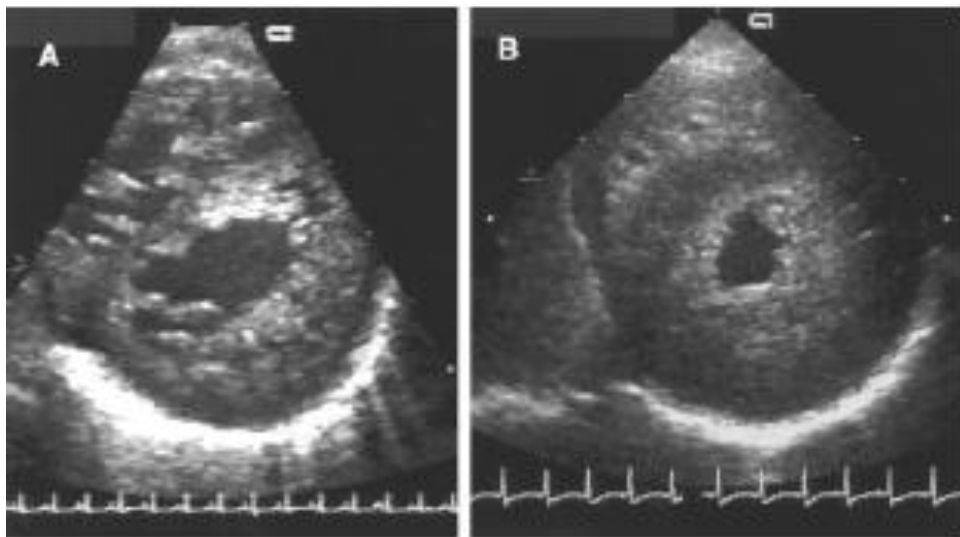


Figura 4. Fenotipo “*ondulante*”: ventricolo sinistro dilatato (A) e successivo rimodellamento con ipertrofia (B)

Nei pazienti con miocardio non compattato è stata descritta la presenza sia di **disfunzione sistolica** che di disfunzione diastolica del ventricolo sinistro^{24 25 26}.

La genesi della disfunzione sistolica non è nota. Diversi sembrerebbero i meccanismi responsabili. Il miocardio non compattato è più strettamente

dipendente dall'ossidazione aerobia e più sensibile alla deprivazione di ossigeno e agli effetti tossici delle catecolamine rispetto al miocardio compatto²⁷. Inoltre l'attività della miosina ATPasi è più bassa, determinando una più bassa velocità di contrazione²⁷. Un anomalo aspetto della motilità ventricolare sinistra è stato riscontrato alla valutazione ecocardiografica con strain rate imaging²⁸. Inoltre, secondo quanto descritto in alcuni studi, la disfunzione sistolica sembrerebbe da mettere in relazione con l'ipoperfusione subendocardica e la disfunzione microcircolatoria. Difetti della perfusione subendocardica sono stati infatti dimostrati in pazienti con miocardio non compatto, attraverso la RMN^{10 29}, la SPECT^{10 23} e la PET³⁰, specie nelle aree coinvolte dal processo di non compattazione. Inoltre, una ridotta riserva coronaria (CFR) è stata dimostrata tramite la PET sia nei segmenti non compattati che in quelli compattati^{17 30}. Una riduzione della CFR può essere determinata da una stenosi di un vaso epicardico, esclusa, nella quasi totalità di questi pazienti, dal riscontro di coronarie indenni^{3 6 31}, oppure da una disfunzione microcircolatoria. È stata peraltro riscontrata una corrispondenza tra segmenti ipocinetici ed aree che presentano una ridotta riserva coronarica. È possibile ipotizzare pertanto che la disfunzione microcircolatoria sia, in qualche modo, da mettere in relazione con la disfunzione contrattile. Il riscontro di lesioni ischemiche subendocardiche in studi autoptici di individui affetti da NCVN supporta la

teoria che anomalie del microcircolo possano giocare un ruolo nella fisiopatologia dell'insufficienza cardiaca in questi pazienti⁴. Si verrebbe infatti a determinare un mismatch tra massa miocardica e letto coronarico, che, associato a fenomeni compressivi esercitati dal miocardio ipertrofico sui vasi intramurali, determinerebbe una cronica ipoperfusione³⁰, cui conseguirebbe una progressiva fibrosi e quindi una disfunzione ventricolare sinistra.

La **disfunzione diastolica**, riscontrata in una certa percentuale dei pazienti^{3 10 16 32}, può essere correlata sia all'alterato rilasciamento ventricolare, che alle alterazioni del riempimento determinate dalle numerose trabecole prominenti³³.

Le **aritmie** sono relativamente frequenti nei pazienti con miocardio non compattato, con una maggiore incidenza nelle popolazioni adulte^{3 6 9 34}. La fibrillazione atriale è stata riportata in circa il 25% dei pazienti adulti, tra i quali anche le tachiaritmie ventricolari sono particolarmente frequenti (41-65%)^{3 6 34}. Quali siano i substrati sottesi all'aritmogenicità del NCVM non è noto. Si ipotizza che la dilatazione ventricolare e la depressione della funzione sistolica possano, di per sé, favorire la genesi degli eventi aritmici. La presenza di fibrosi nelle aree maggiormente trabecolate potrebbe inoltre giocare un ruolo centrale in questi fenomeni⁶.

Secondo alcuni autori³⁵, invece, il substrato aritmogeno risiederebbe nell'arrangiamento grossolanamente irregolare dei fasci miocardici nei segmenti non compattati, che creerebbe il substrato anatomico per fenomeni di rientro.

Nelle popolazioni pediatriche è stata invece riscontrata un'elevata frequenza di sindrome di Wolf-Parkinson-White¹⁰, rara nella popolazione adulta. La causa di questa elevata incidenza non è ancora stata individuata. Si ipotizza che, in associazione all'arresto del processo di compattazione miocardica, si verifichi un'anomala persistenza della continuità muscolare esistente, durante l'embriogenesi, tra atrio e ventricolo¹⁰.

La morte cardiaca improvvisa è responsabile di circa la metà dei decessi dei pazienti con NCVM^{1 3 6}, tanto da induce alcuni studiosi dell'argomento a raccomandare l'impianto precoce di ICD in questi pazienti, al fine di ridurre l'incidenza³. Anche le tachicardie parossistiche sopraventricolari ed i blocchi atrioventricolari si presentano più frequentemente rispetto alla popolazione sana^{1 6 33}.

L'incidenza di **eventi tromboembolici**, rappresentati per lo più da TIA, stroke ischemici ed infarti mesenterici, risulta variabile nelle diverse casistiche dal 2,8%¹⁶ al 38%¹. Tali complicanze possono essere causate dallo sviluppo di trombi tra le trabecolature del ventricolo sinistro, favorito,

peraltro, dalla dilatazione e dalla disfunzione ventricolare sinistra. Considerata l'estrema variabilità della frequenza di eventi embolici nelle differenti popolazioni studiate, non si è ancora giunti ad un unanime consenso sull'opportunità o meno di instaurare una terapia anticoagulante. Tuttavia, in una percentuale sempre crescente dei lavori pubblicati sull'argomento, la profilassi anticoagulante viene raccomandata in tutti i pazienti con NCVM^{11 36 37}, con particolare attenzione a quelli che presentano ventricoli particolarmente dilatati e funzione sistolica depressa^{3 9}.

L'**elettrocardiogramma** risulta anormale nella maggioranza di questi pazienti. Le anomalie più frequenti sono l'ipertrofia ventricolare sinistra o biventricolare, le alterazioni del segmento ST e dell'onda T, i difetti di conduzione intraventricolare (di più frequente riscontro negli adulti) ed atrioventricolari, quadri di preeccitazione ventricolare (di più frequente riscontro nei bambini)^{6 10}.

Prognosi

La prognosi dei pazienti affetti da non compattazione miocardica nei primi studi pubblicati era concordemente considerata infausta^{1 6}, con una mortalità del 50% circa a 5 anni dalla diagnosi³. Negli ultimi anni, tuttavia,

si sta affermando l'idea che, pur trattandosi di una patologia la cui prognosi può essere molto severa, in una certa percentuale dei casi, l'evolutivezza è limitata e la prognosi buona^{9 11}. Questo dato è probabilmente legato al fatto che in passato, quando ancora la non compattazione era una cardiomiopatia poco nota, la maggior parte dei casi di entità lieve, quindi asintomatici o paucisintomatici restavano non diagnosticati, mentre solo i casi più gravi venivano individuati¹⁰. Inoltre, la maggior parte degli studi pubblicati sono stati eseguiti in grossi centri di riferimento, a cui pervengono, generalmente, casi di particolare gravità (*selection bias*). Il miglioramento degli strumenti tecnici a disposizione per porre una corretta diagnosi e l'aumentata consapevolezza dei cardiologi nei confronti di questa cardiomiopatia ha aumentato la percentuale dei casi diagnosticati ed ha quindi consentito di iniziare una corretta e mirata terapia delle complicanze più precocemente, sì da migliorare la prognosi a lungo termine.

Il miocardio non compattato: diagnosi

La diagnosi di non compattazione miocardica non è sempre agevole e viene spesso posta con un certo ritardo rispetto alla comparsa dei sintomi^{1 6}, sia per l'assenza di manifestazioni cliniche specifiche, sia per la scarsa confidenza che molti cardiologi hanno con questa patologia.

La diagnosi differenziale deve essere per lo più posta con la cardiomiopatia ipertrofica (specie nella sua forma apicale), la cardiomiopatia dilatativa e la cardiomiopatia restrittiva.

La non compattazione miocardica va inoltre distinta dalla fisiologica presenza di trabecolature miocardiche particolarmente prominenti, di frequente riscontro nella popolazione normale³⁸. Tipicamente queste trabecolature sono in numero inferiore a 3 e raramente sono localizzate nella regione apicale^{33 39}.

L'ecocardiografia

La tecnica diagnostica attualmente più utilizzata e considerata di prima scelta è l'ecocardiografia, che consente una buona valutazione morfofunzionale ed emodinamica.

Sono stati proposti diversi criteri per la diagnosi ecocardiografica di non compattazione miocardica. Chin e coll., i primi a studiare il miocardio non compattato, hanno descritto un approccio di tipo quantitativo che prevede la valutazione del rapporto tra la distanza tra superficie epicardica e fondo dei recessi (definita X) e la distanza tra superficie epicardica ed apice delle trabecolature (definita Y). Il rapporto X-Y (*X-to-Y ratio*) va misurato, in telediastole, a livello del piano mitralico, dei muscoli papillari e dell'apice. La diagnosi di non compattazione viene posta allorché questo rapporto sia $< 0,5$. Poiché la non compattazione è costantemente più evidente a livello dell'apice e dei segmenti laterali (che, durante l'embriogenesi, sono le porzioni miocardiche che più tardivamente vanno incontro al processo di compattazione), tale rapporto si andrà riducendo procedendo in senso baso-apicale e medio-laterale¹.

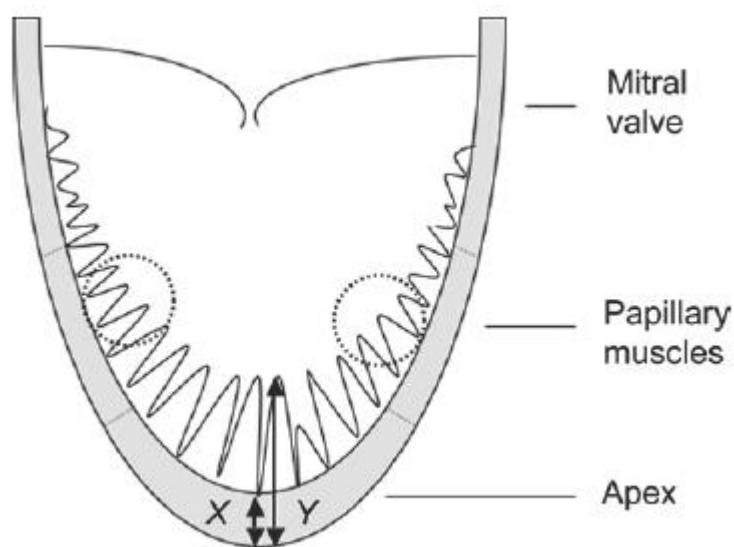


Figura 5. Criterio di Chin: X to Y ratio

Questo metodo è stato tuttavia abbandonato per essere sostituito, negli ultimi anni, dai criteri proposti da Jenni e coll., attualmente i più utilizzati. Tali autori hanno proposto di misurare lo spessore dello strato compatto epicardico e di quello non compatto endocardico, nella sede di maggiore spessore, in telesistole, considerando questa fase del ciclo cardiaco il momento in cui una migliore visualizzazione della struttura a due layer è possibile. La diagnosi di NCVM va posta quando lo spessore dello strato non compattato è almeno doppio rispetto a quello dello strato compatto ($N/C \text{ ratio} > 2$) in presenza di prominenti ed eccessive trabecolature e profondi recessi intertrabecolari, riempiti da sangue proveniente dalla cavità

ventricolare, come visualizzato al color Doppler. Tali reperti sono più frequenti a livello apicale e della parete inferolaterale⁴.

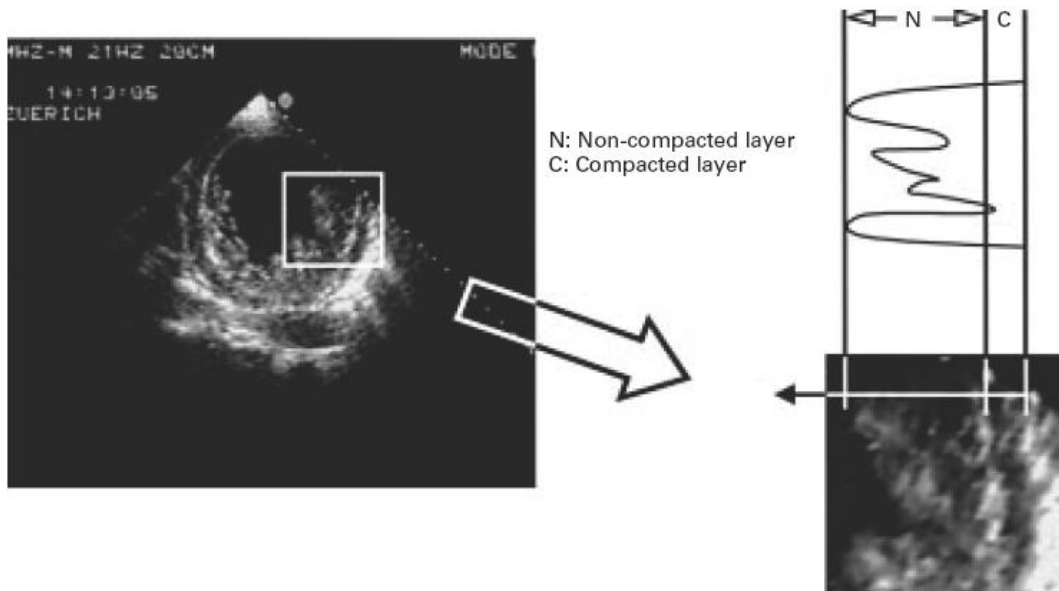


Figura 6. Criterio di Jenni: rapporto N/C

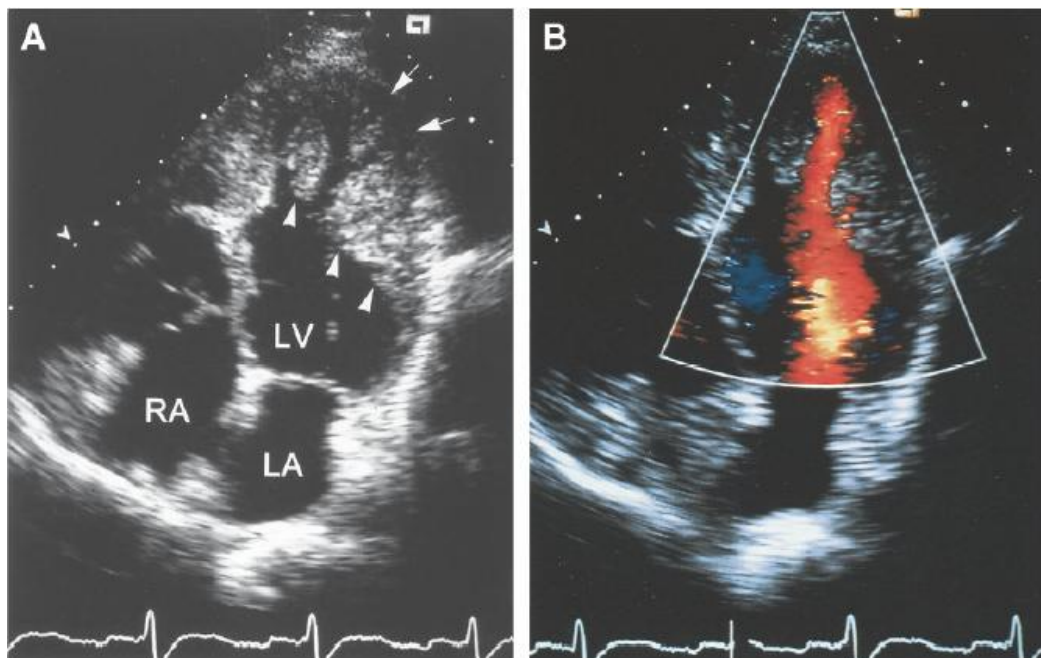


Figura 7. Aspetto ecocardiografico del ventricolo sinistro non compattato

Sebbene sia comunemente avvertita l'esigenza di standardizzare la diagnosi attraverso la formulazione di criteri quantitativi, secondo alcuni autori la diagnosi dovrebbe essere formulata sulla base di criteri morfologico-qualitativi¹¹, ritenendo arbitraria la scelta di un cut-off nel rapporto tra spessore compattato e spessore spugnoso¹⁶.

Nei casi dubbi può essere di ausilio l'ecocontrastografia che, consentendo di visualizzare meglio la continuità del flusso ematico tra i recessi intertrabecolari e la cavità ventricolare, faciliterebbe la delimitazione tra lo strato compatto e quello spugnoso⁴⁰.

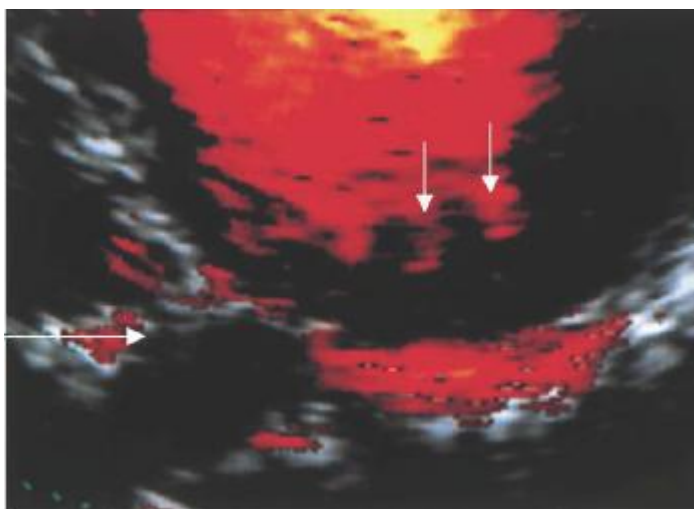


Figura 8. Aspetto ecocontrastografico del ventricolo sinistro non compattato

Una buona corrispondenza tra i reperti ecocardiografici ed i riscontri anatomopatologici nella distribuzione dei segmenti non compattati è stata riscontrata^{4 6}, confermando l'affidabilità dell'ecocardiografia nella diagnosi di non compattazione miocardica.

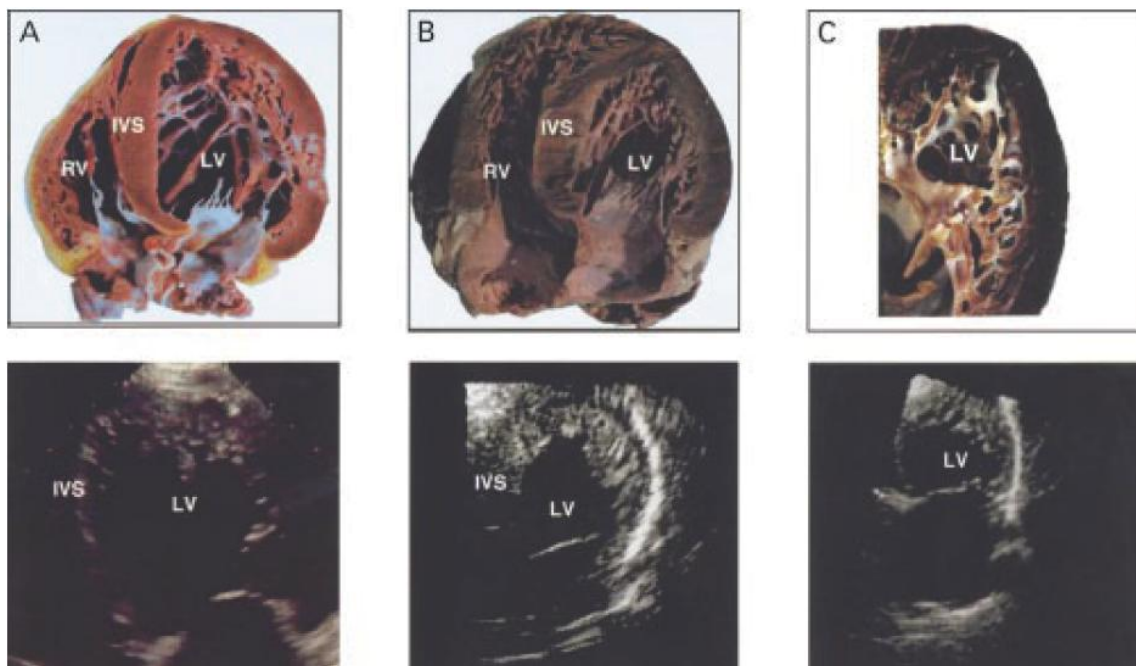


Figura 9. Rispondenza tra aspetto ecocardiografico ed aspetto anatomopatologico

Ciò nondimeno la tecnica ecocardiografica presenta alcuni limiti insiti nella metodica stessa: la possibilità di eseguire l'esame è infatti strettamente dipendente dalla qualità della finestra acustica ed è del tutto operatore-dipendente. Inoltre non consente alcuna caratterizzazione tissutale né un routinario studio della perfusione miocardica.

La risonanza magnetica

Sebbene l'ecocardiografia sia stata considerata il gold standard nella diagnostica della non compattazione miocardica, negli ultimi anni, si è diffuso, e si afferma sempre più, l'utilizzo di altri strumenti diagnostici quali la TC ed, in particolar modo, la Risonanza Magnetica Cardiaca (CMRI).

La CMRI consente infatti una ottima valutazione morfofunzionale, senza limitazioni di finestra e senza esposizione a radiazioni ionizzanti. Consente inoltre, attraverso l'utilizzo del mezzo di contrasto, di ottenere alcune informazioni che l'ecocardiografia non è in grado di fornire.

In virtù dell'elevata risoluzione spaziale e temporale e della possibilità di caratterizzazione tissutale, la CMRI sta emergendo come metodica di grande rilevanza diagnostica nei pazienti con miocardio non compattato, talora dimostratasi superiore in sensibilità e accuratezza diagnostica rispetto all'ecocardiografia stessa^{8 41}. Le sequenze SE T1 pesate permettono un'accurata definizione morfologica delle pareti miocardiche e delle cavità ventricolari. Nelle sequenze cine le due componenti compatta e spugnosa appaiono più nettamente distinte⁴².

Nelle sequenze T2 pesate i due strati sono ancor meglio distinguibili e la superficie più interna nel miocardio si presenta iperintensa⁴³, fenomeno imputato da alcuni ricercatori ad alterazioni nella composizione tissutale, dovute ad edema o a danno ischemico^{44 45}.

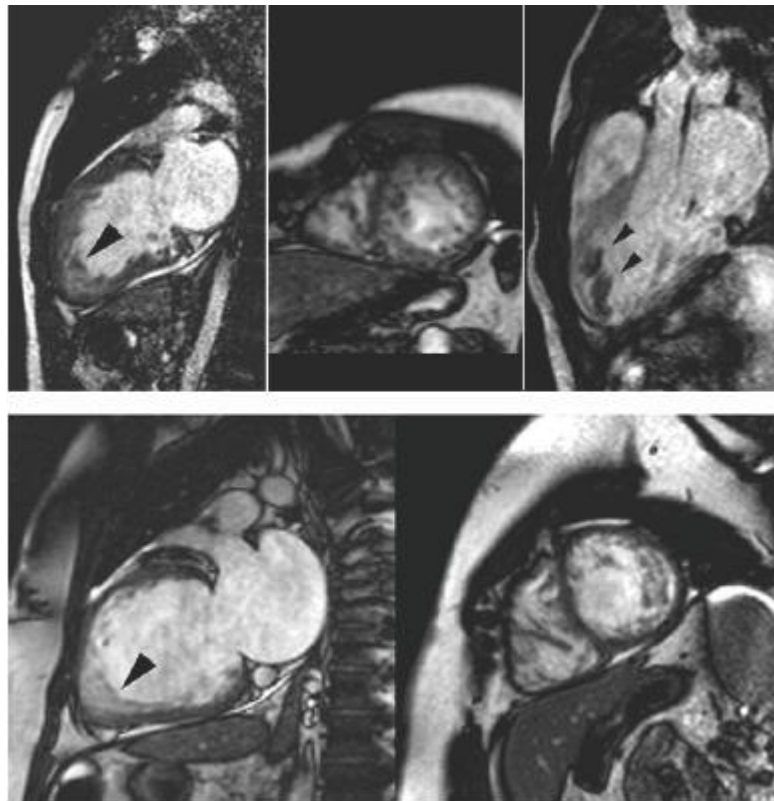


Figura 10. Aspetto del ventricolo sinistro non compattato in Risonanza Magnetica

Lo studio della perfusione miocardica attraverso l'infusione rapida di mezzo di contrasto paramagnetico (*first pass*) consente inoltre di valutare la perfusione del miocardio ed ha consentito di mettere in evidenza, seppur in casistiche limitate, la presenza di difetti della perfusione subendocardica, sia in corrispondenza delle aree non compattate^{37 46}, che di quelle compattate^{17 29} confermando, con una tecnica non invasiva e quasi

totalmente scevra da rischi, i dati ottenuti con la SPECT¹⁰ e con la PET³⁰, che comportano l'esposizione e radiazioni ionizzanti e che hanno una definizione spaziale di gran lunga inferiore.

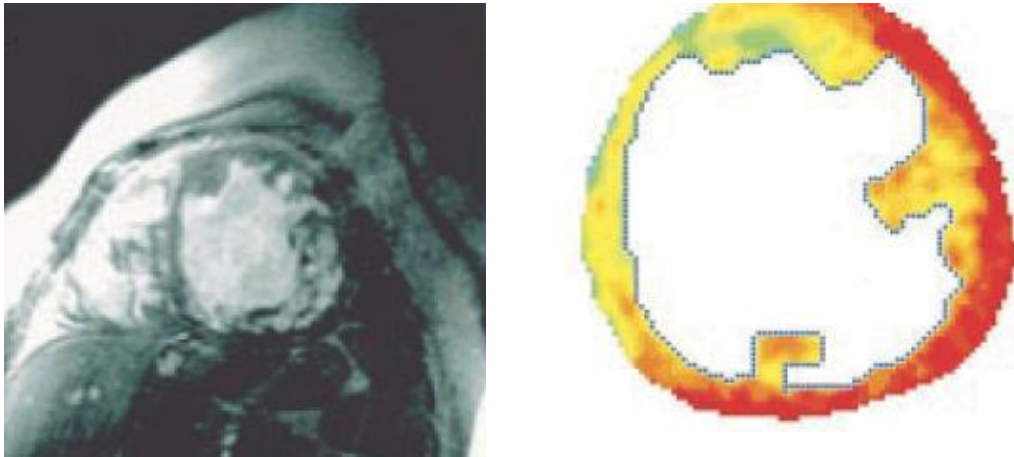


Figura 11. Disomogenea perfusione del ventricolo sinistro non compattato (first pass)

Utile informazioni fornisce anche lo studio delle immagini acquisite tardivamente dopo somministrazione di mezzo di contrasto (Delayed Enhancement). L'impregnazione tardiva del tessuto miocardico con gadolinio si basa sull'arrivo per via endovenosa del mdc chelato, tracciante biologicamente inerte, che si distribuisce nello spazio extracellulare, ma che non riesce ad attraversare le membrane cellulari integre. Il meccanismo di accumulo di contrasto nell'interstizio non è ancora del tutto chiaro. In presenza di miocardio fibrotico/necrotico, si realizzano profonde alterazioni strutturali (aumento della componente di collagene e alterazioni della perfusione locale) che determinano un accumulo del mdc nello spazio extracellulare per aumento dell'interstizio e quindi del volume di

distribuzione del mdc, determinato da varie componenti come la fibrosi, l'infiltrazione proteica o il disarrangiamento delle miofibrille (myocardial disarray)^{47 48}. Ne consegue un rallentato wash-out del mdc dal tessuto fibrotico/necrotico o un legame con proteine di tale tessuto /necrotico. A causa dell'aumentato volume di distribuzione e della lenta rimozione del mdc, rispetto al tessuto miocardico sano, si ha un relativo accumulo di gadolinio nel compartimento extracellulare, che si può rilevare nella fase tardiva dell'iniezione del mdc, con un massimo differenziale dopo 10-20 minuti dalla somministrazione ev^{49 50}.

In un numero limitato di lavori, è stata descritta la presenza di aree di delayed enhancement in pazienti con miocardio non compattato^{19 51 52}. Questo reperto viene comunemente interpretato come espressione di fibrosi subendocardica, peraltro confermata in alcuni studi istopatologici⁵¹.

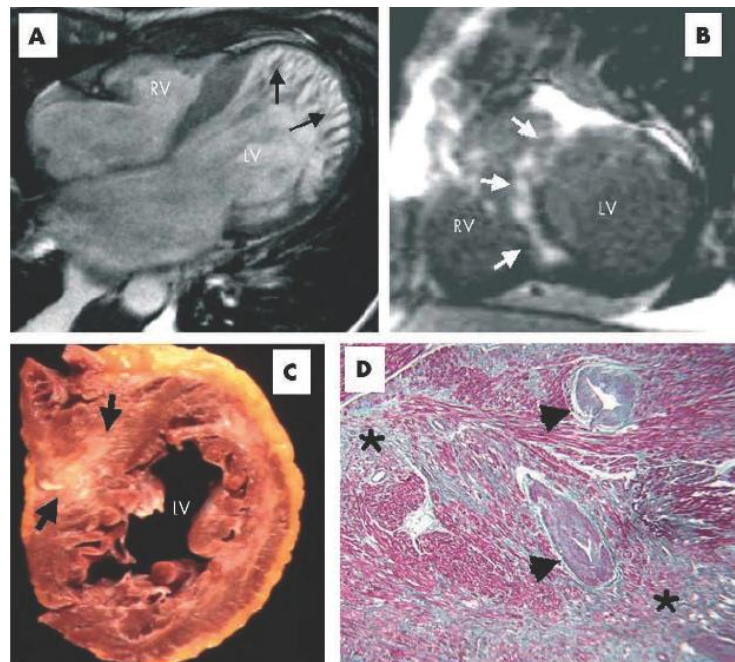


Figura 12. Delayed enhancement e corrispettivo istopatologico

Questo importante reperto sembrerebbe confermare l'ipotesi che la disfunzione ventricolare sinistra sia da mettere in relazione con un deficit microcircolatorio cronico.

I dati ottenuti in CMRI potrebbero pertanto integrare quelli ecocardiografici e dare un importante contributo all'interpretazione fisiopatologica dei fenomeni che si associano alla non compattazione miocardica, rendendo la metodica uno strumento fondamentale nella valutazione di tali pazienti. Consentirebbe infatti, con un unico esame, di ottenere, oltre alle informazioni che routinariamente sono fornite dall'ecocardiografia e dalla scintigrafia miocardica, anche importanti dati di caratterizzazione tissutale.

La nostra esperienza

Partendo dalla considerazione che la Risonanza Magnetica Cardiaca (CMRI) può fornire importanti e dettagliate informazioni anatomico-funzionali, ma che, ancor oggi, rappresenta una tecnica ad elevati costi e di limitata diffusione, abbiamo voluto valutare quali informazioni aggiuntive potesse tale metodica fornirci rispetto all'ecocardiografia, tecnica sicuramente più accessibile ed economica. Abbiamo valutato, cioè, se i dati ottenuti mediante uno studio con CMRI giustificassero il suo utilizzo nei pazienti con miocardio non compattato, quale corrispondenza vi fosse tra i dati ottenuti dall'ecocardiografia e quelli ottenuti dalla risonanza magnetica ed infine abbiamo voluto individuare la prevalenza e la distribuzione del Delayed Enhancement (DE) miocardico nei pazienti con diagnosi ecocardiografica di NCVM

Pazienti e metodi

A tal fine abbiamo sottoposto a CMRI otto pazienti con diagnosi ecocardiografica di non compattazione miocardica.

La diagnosi era stata posta in due degli otto pazienti (paziente 1 e paziente 2) nel corso dei primi mesi di vita grazie ad un controllo cardiologico eseguito per deficit dell'accrescimento; in altri due (paziente 4 e paziente 5) era stata invece posta durante un controllo ecocardiografico, eseguito come follow-up post-cardiochirurgico (il paziente 4. era stato sottoposto alla nascita ad intervento chirurgico di chiusura di finestra aorto-polmonare; il paziente 5. era stato sottoposto, all'età di 8 anni, ad intervento chirurgico per coartazione istmica dell'aorta). In questi due casi, cioè, la diagnosi era stata formulata con notevole ritardo (7 e 9 anni, rispettivamente) rispetto al primo contatto con un cardiologo.

Le caratteristiche dei pazienti sono riassunte nella tabella 1.

In tutti i pazienti è stato effettuato un esame di Risonanza Magnetica includendo sia uno studio morfo-funzionale che la valutazione della perfusione e del delayed enhancement (DE) dopo somministrazione di mezzo di contrasto per via endovenosa.

Paziente	Sesso	Età	Età alla diagnosi	ECG	Ecocardiogramma (FE%)	Ecocardiogramma (N°segmenti NC)	Classe NYHA	Holter	Terapia
Paziente 1.	M	16 anni	6 mesi	An A Sn BBD	30	4	II	BESV tachicardia atriale	digossina, furosemide, spironolattone, dicumarolici, carvedilolo
Paziente 2.	F	12 anni	2 mesi	An A Dx IBV	25	5	III	nei limiti	digossina, furosemide, spironolattone, dicumarolici, carvedilolo, enalapril
Paziente 3	F	18 anni	1 anno	Deviaz assiale sn	50	3	I	nei limiti	nessuna
Paziente 4.	M	11 anni	7 anni	IVS	60	4	I	nei limiti	nessuna
Paziente 5	F	19 anni	17 anni	Nessuna	55	3	I	nei limiti	nessuna
Paziente 6	M	18 anni	14 anni	Nessuna	63	2	nessuna	nei limiti	nessuna
Paziente 7	M	18 anni	1 anno	Nessuna	66	1	nessuna	nei limiti	nessuna
Paziente 8	F	19 anni	18 mesi	Deviaz assiale sn	63	2	nessuna	nei limiti	nessuna

Tabella 1: Caratteristiche dei pazienti

Abbreviazioni: Segmenti NC= segmenti non compattati; An A Sn= anomalità atriale sinistra; An A Dx= anomalità atriale destra; IBV= ipertrofia biventricolare; IVS ipertrofia ventricolare sinistra

Gli esami di Cardio-RM sono stati condotti utilizzando un'apparecchiatura da 1.5 Tesla GE (GE SIGNA EXCITE HD Medical systems, Milwaukee, Wis) equipaggiata con gradienti ECHO SPEED (massima ampiezza di gradiente, 45 mT/m; slew rate, 120 mT/m/msec). Le immagini sono state ottenute mediante una bobina phased array a 8 canali con sincronizzatore cardiaco (Vector triggering) e respiratorio. Il protocollo per lo studio quantitativo sulle camere ventricolari cardiache è iniziato con l'acquisizione di uno scout coronale (fig.13a); successivamente, posizionandosi da questo a metà circa dell'ombra cardiaca, si è ottenuta una sequenza di immagini dinamiche sul piano assiale (fig.13b). Sull'immagine telediastolica di tale ciclo, dopo aver identificato il piano che unisce l'apice e il punto di mezzo del piano valvolare mitralico, si è ottenuta la successiva sequenza dinamica in asse lungo verticale (due camere cardiache) (fig.13c). Sull'immagine telediastolica di tale sequenza in asse lungo verticale è stato identificato il piano che unisce l'apice cardiaco e il punto di mezzo del piano valvolare mitralico in modo da acquisire la successiva immagine dinamica che risulta essere un asse lungo orizzontale (quattro camere) (fig.13d). Per lo studio della funzione ventricolare si sono ottenute immagini di cine-RM in asse corto (fig. 13e), posizionandosi sulla quattro camere, utilizzando sequenze ultraveloci SSFP (FIESTA) con i seguenti parametri: TR:3.9; TE 1.7; FA 45°, 12-16 line per segmento Matrice 224 x

224; Phase FOV 0.75-1; Nex 1; 8mm di spessore e distanza tra i piani di 1mm (interslice gap). Gli stessi dati sono stati utilizzati per ottenere immagini di cine-RM in asse orizzontale del cuore (4 camere vera). Per lo studio morfologico si sono utilizzate sequenze FIESTA black blood (8 mm di spessore e distanza tra i piani di 1 mm) in assiale o parassiali (15-20 fette) senza e con tecnica di soppressione del grasso (FS). Per lo studio della perfusione sono state considerate tre fette in asse corto del ventricolo sinistro, ottenute da un asse lungo verticale, e considerando la linea che unisce il piano valvolare mitralico all'apice vero del ventricolo sinistro, si sono posizionati i piani di scansione al 25%, 50% e 75% di tale linea partendo dall'apice (fig.14). Si è proceduto pertanto all'infusione e.v., mediante iniettore automatico, di m.d.c. paramagnetico a base di Gd alla velocità di 3 ml/sec (Gadovist, Schering, Berlin, Germany) alla dose di 0.1 mmol/kg di peso corporeo e alla successiva acquisizione delle immagini utilizzando sequenze 2D Fast GRE-ET con i seguenti parametri: TE il più basso possibile; FA 25° ETL 4; FOV 36 cm ; spessore di strato 10 mm e distanza tra i piani di 1 mm ; matrice 128x128. Infine dopo un'attesa di circa 5-10 minuti si è proceduto all'acquisizione delle immagini per lo studio del Delayed Contrast Enhancement mediante sequenze Fast gradient echo inversion recovery (GRE IR) utilizzando tempi di inversione diversi sì da annullare il segnale del miocardio normale con i seguenti parametri: TE

il più basso possibile; FA 20°; FOV 36 cm; spessore di strato 8 mm senza distanza tra i piani; Phase FOV 0.75-1; Nex 2. Sono state acquisite immagini sia in asse corto che in quattro camere. La durata media dell'esame è stata complessivamente di 45-50 minuti. Per l'analisi e l'elaborazione delle immagini si è utilizzata una Workstation GE Adw 4.3.

Per ogni paziente sono stati valutati i dati sulla funzionalità ventricolare sinistra. Sono stati valutati il volume telediastolico del ventricolo sinistro (EDVsn), il volume telesistolico (ESVsn), la frazione di eiezione (FE %) e nelle immagini tardive è stata valutata l'eventuale presenza di Delayed Contrast Enhancement (DE) analizzando per ogni paziente 17 segmenti così come proposto dall'American Heart Association (AHA).

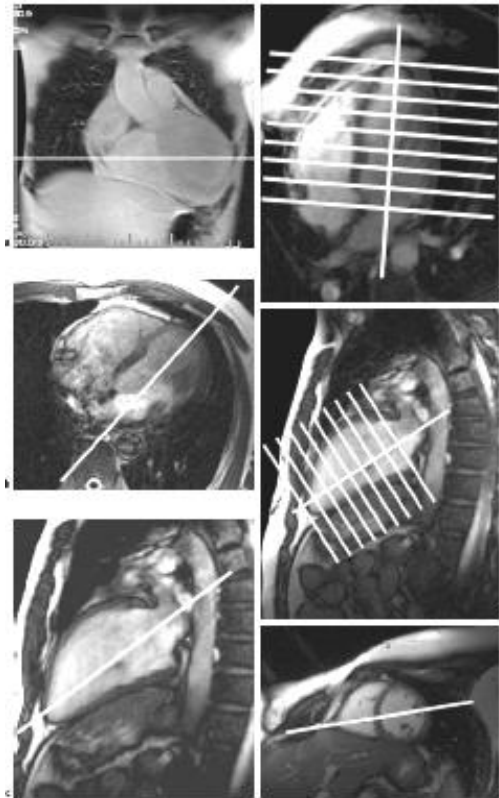


Figura 13

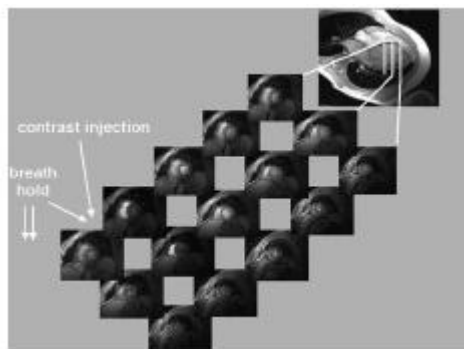


Figura 14

Risultati

Soltanto su cinque degli otto pazienti studiati è stata riscontrata la presenza di Delayed Contrast Enhancement.

I segmenti ove era presente il DE ed il numero degli stessi con i rispettivi dati di funzionalità ventricolare sinistra sono sintetizzati nella tabella 2 al fine di garantirne un rapido confronto.

Dai dati ottenuti si evince che 19 dei 136 (14 %) segmenti analizzati presentavano DE con maggior frequenza a carico dei segmenti settali medi ed apicali. Il DE non seguiva una distribuzione coronarica.

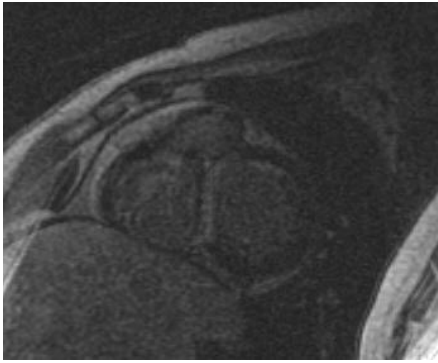
Correlando il numero dei segmenti con DE (analisi di correlazione di Pearson) e i dati ottenuti in merito al volume telediastolico ventricolare sinistro si è ottenuto un valore di r pari a 0,52 ($r = 0,52$), quindi una buona correlazione. Effettuando la correlazione sempre tra il numero di segmenti con il DE ed il volume telesistolico del ventricolo sinistro abbiamo ottenuto un valore di r pari a 0,63 ($r = 0,63$). Infine volendo correlare la frazione di eiezione (FE %) con il numero di segmenti con DE, abbiamo ottenuto un valore di r pari a ($r = 0,76$), quindi anche in questo caso una buona correlazione.

Le figure 15-18 rappresentano le immagini esemplificative di Delayed Contrast Enhancement dei pazienti 1,2,3,5 sia sul piano orizzontale cardiaco (4 camere) che sull'asse corto dove è possibile evidenziare i segmenti miocardici sede di DE.

Paziente	EDVsn (ml)	ESVsn (ml)	FE sn (%)	Segmenti con DE	N° segmenti con DE
Paziente 1.	107	86	20	Basale: ant / inf settale Medio: ant settale Apicale settale	4
Paziente 2.	97	72	26	Basale: ant / inf settale Medio: ant / inf settale Apicale settale	5
Paziente 3.	127	62	51	Medio: ant / settale Apicale settale	3
Paziente 4.	130	70	46	Basale: inf settale Medio: ant / inf settale Apicale settale	4
Paziente 5.	187	93	50	Basale: inf settale Medio: inf settale Apicale settale	3

Tabella 2: Risultati.

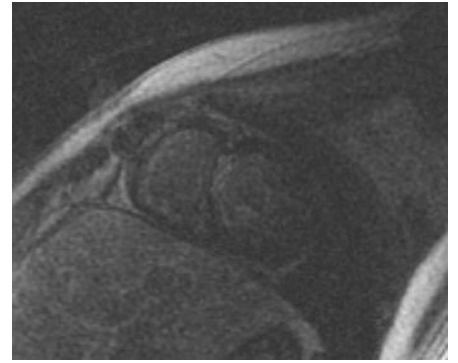
Abbreviazioni: EDVsn= volume telediastolico del ventricolo sinistro; ESVsn= volume telesistolico del ventricolo sinistro; FE sn =frazione d'iezione ventricolare sinistra;
DE = Delayed Contrast Enhancement



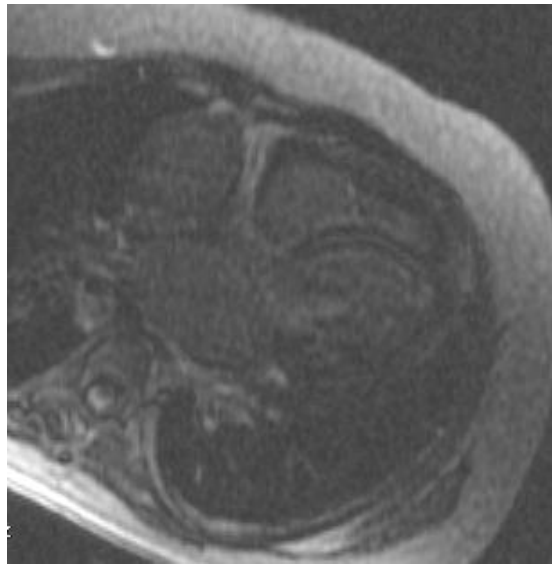
a.



b.



c.



d.

Fig.15 (Paziente 1):immagini di DE in asse corto (**a,b,c**) ; immagine dello stesso paziente in 4 camere (**d**)



a.



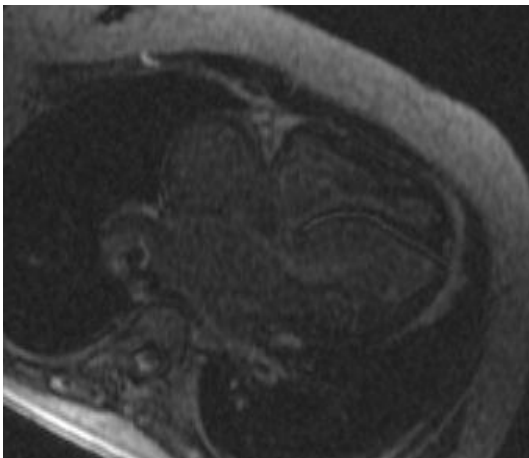
b.



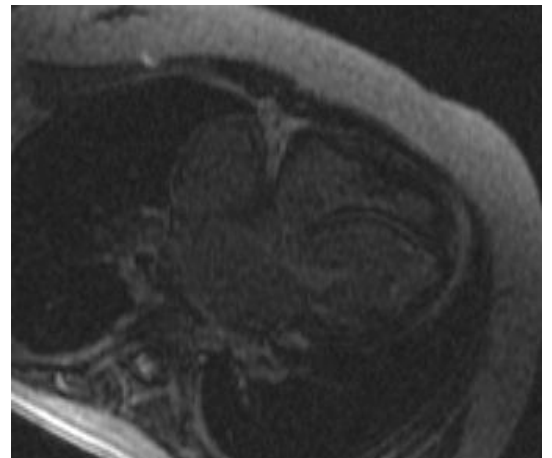
c.



d.

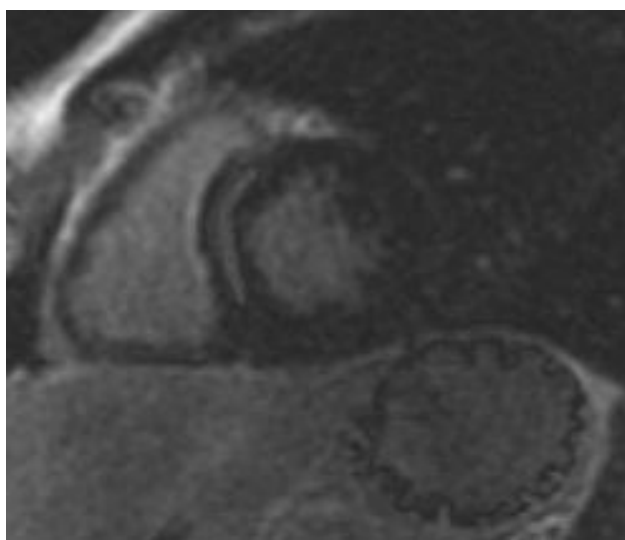


e.

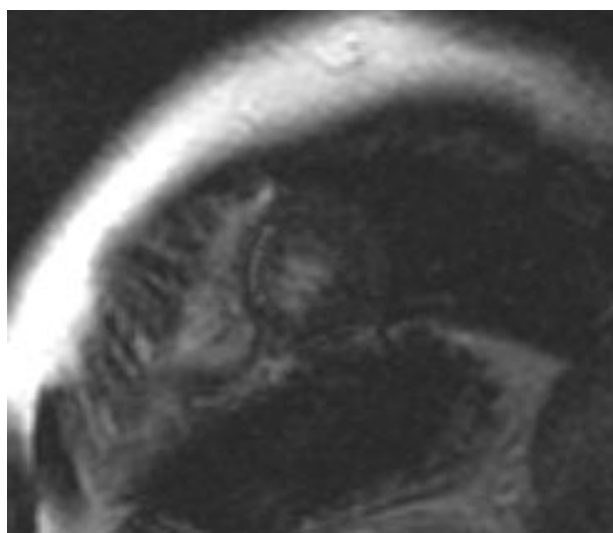


f.

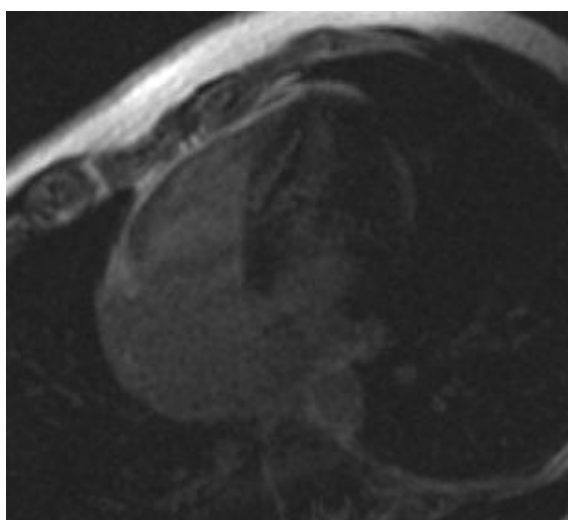
Fig.16 (Paziente 2):immagini di DE in asse corto (**a,b,c,d**) ; immagini dello stesso paziente in 4 camere (**e,f**)



a.

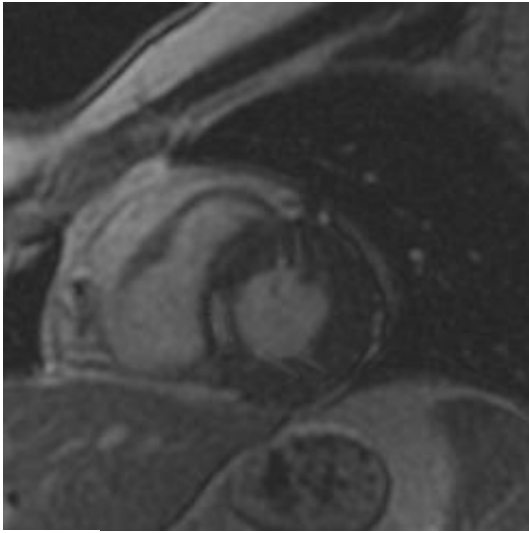


b.

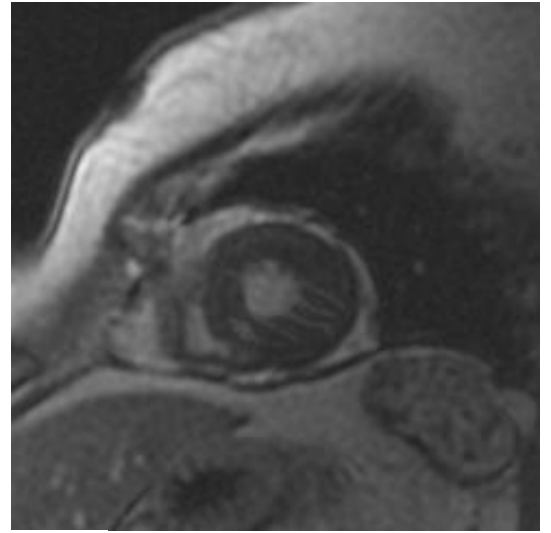


c.

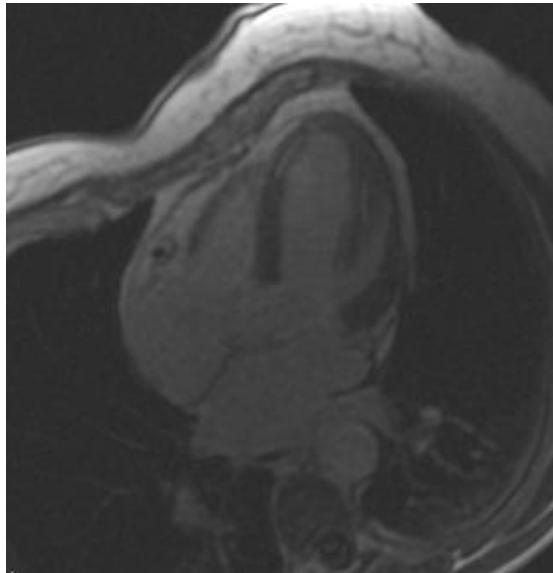
Fig.17 (Paziente 3):immagini di DE in asse corto (**a,b**) ; immagine dello stesso paziente in 4 camere (**c**)



a.



b.



c.

Fig.18 (Paziente 5):immagini di DE in asse corto (a,b) ; immagine dello stesso paziente in 4 camere (c)

Discussione

La non compattazione miocardica è un disordine della morfogenesi endomiocardica caratterizzato dalla persistenza di multiple trabecolature ventricolari prominenti, separate da profondi recessi intertrabecolari¹. Negli ultimi anni un interesse crescente è stato rivolto allo studio di tale cardiomiopatia. Le manifestazioni cliniche sono estremamente eterogenee e di frequenza ed entità variabile nelle diverse casistiche. La diagnosi non è sempre agevole e viene spesso posta con un certo ritardo rispetto alla comparsa dei sintomi^{1 6}, sia per l'assenza di manifestazioni cliniche specifiche, sia per la scarsa diffusione delle conoscenze in merito.

L'ecocardiografia è attualmente considerata il gold standard nella diagnostica del miocardio non compattato. Ciononostante, negli ultimi anni, alcuni lavori sono stati pubblicati, sul ruolo della CMRI: si tratta, per lo più, di singoli case-report^{17 29 43 53} o di studi su piccolissime popolazioni^{54 55}.

Lo scopo del nostro lavoro è stato di individuare la prevalenza e la distribuzione del Delayed Enhancement (DE) miocardico nei pazienti con diagnosi ecocardiografica di NCVM. Si è valutata inoltre, la correlazione

del numero dei segmenti che presentavano il DE ed i valori di funzionalità ventricolare sinistra.(EDV, ESV, FE).

In 5/8 pazienti (62 %) è stata trovata una distribuzione trans-murale del DE. 19 dei 136 (14 %) segmenti analizzati presentavano DE con maggior frequenza a carico dei segmenti settali medi ed apicali. Il DE non seguiva una distribuzione coronarica.

Nel nostro studio preliminare abbiamo notato che i pazienti con un numero elevato di segmenti settali con DE e con una distribuzione trans-murale dello stesso presentavano severa ipocinesia o acinesia ($p=0.0001$).

Nel paziente 1 e nel paziente 2, lo studio perfusionale postcontrastografico ha invece fornito alcune interessanti informazioni aggiuntive il cui significato resta da chiarire: in uno dei due pazienti è stata riscontrata una stria di ipoperfusione subendocardica a livello del setto interventricolare, che si presentava compatto; in entrambi è stata riscontrata la presenza di aree di DE. Questi due pazienti erano, tra i casi studiati, quelli con un quadro clinico più severo, caratterizzato da segni e sintomi di grave insufficienza cardiaca.

L'ipotesi che la patogenesi dello scompenso cardiaco nei pazienti con miocardio non compattato sia da mettere in relazione con una cronica ischemia miocardica dovuta ad un deficit microcircolatorio è stata più volte

proposta e, seppur in piccole popolazioni, confermata dallo studio con PET¹⁰, SPECT^{10 23} e da precedenti studi con RMN^{10 29}. Tra queste tecniche, la CMRI risulta la più vantaggiosa grazie ad un'ottima definizione spaziale in assenza di esposizione a radiazioni ionizzanti.

Nella nostra esperienza i segmenti ipoperfusi erano macroscopicamente compattati. Nei casi pubblicati in letteratura i dati relativi al *first pass* non sono omogenei: in alcuni l'area che presenta il deficit di perfusione corrisponde a quella non compattata^{37 46}, in altri sia i segmenti non compattati che quelli compattati presentano un'ipoperfusione subendocardica²⁹. Non abbiamo riscontrato in letteratura casi in cui soltanto segmenti compattati fossero ipoperfusi. Quale sia il significato di questo reperto non è noto: possono essere formulate soltanto ipotesi. L'ipoperfusione dei segmenti non compattati potrebbe essere interpretata come espressione della discrepanza tra massa miocardica e letto capillare, associata a fenomeni compressivi esercitati dal miocardio ipertrofico sui microvasi. D'altro canto, la presenza di ipoperfusione dei segmenti compattati potrebbe essere il frutto di un alterato sviluppo del letto vascolare nel passaggio dalla circolazione lacunare a quella coronarica, processo che, nella non compattazione miocardica, risulta incompleto.

La ragione per cui soltanto alcuni pazienti con miocardio non compattato presentano aree ipoperfuse non è nota.

Particolarmente interessanti sono i dati ottenuti dallo studio del Delayed Enhancement. Il numero dei segmenti dove era presente il DE correlava con il volume telediastolico ($r=0.52$), il volume telesistolico ($r=0.63$) e con la frazione d'eiezione ($r=0.76$).

I dati in letteratura relativi allo studio del DE nei pazienti con miocardio non compattato sono limitati a pochissimi casi^{19 51 52}. La presenza di DE viene interpretata come espressione di fibrosi interstiziale. In uno di questi studi, eseguito su pazienti con miocardio non compattato candidati al trapianto, è stata trovata una corrispondenza tra presenza di DE e reperto istopatologico di fibrosi subendocardica¹⁹. Resta tuttavia da definire l'interpretazione eziopatogenetica e fisiopatologica da attribuire a questa fibrosi e l'eventuale correlazione col quadro clinico.

Ciò che, nella nostra limitata esperienza, abbiamo notato è che i due pazienti che presentavano DE erano quelli con peggiore frazione di eiezione e che, il numero dei segmenti maggiormente interessati erano quelli settali medi ed apicali. Non abbiamo tuttavia ancora a disposizione dei controlli, dei pazienti, cioè, con miocardio non compattato e buona funzione sistolica, sui quali questa ipotesi possa essere confermata.

I dati da noi ottenuti, comunque vengano interpretati, dimostrano come la Risonanza Magnetica con mezzo di contrasto sia in grado di fornire,

rispetto all'ecocardiografia, parecchie interessanti informazioni aggiuntive ed alcuni elementi utili per una migliore comprensione dei meccanismi responsabili di alcune manifestazioni cliniche nei pazienti con miocardio non compattato.

Conclusioni

Il miocardio non compattato rappresenta un'entità nosologica complessa ancora non ben inquadrata ed interpretata. L'ecocardiografia è considerata il gold standard nella diagnostica e nel follow-up di questi pazienti. La CMRI con mezzo di contrasto, tuttavia, sembra fornire alcune importanti informazioni che potrebbero aiutare nella comprensione dei meccanismi sottesi a tale cardiomiopatia. Sembra infatti che, nei pazienti con miocardio non compattato il maggior numero dei segmenti con DE e la loro distribuzione si apprezza più frequentemente in quelli settali medi ed in sede apicale. Nei cuori di questi pazienti è possibile che l'entità della fibrosi quindi il numero dei segmenti dove è presente il DE, sembra essere correlata con la funzione sistolica del ventricolo sinistro (EDV, ESV, FE).

Siamo infatti perfettamente consapevoli che l'esiguo numero di pazienti da noi studiati limita considerevolmente la possibilità di proporre qualsivoglia modello interpretativo. Il presente lavoro fornisce solo degli spunti di riflessione che necessitano sicuramente di ulteriore approfondimento.

Bibliografia

- ¹ Chin T. et al. Isolated noncompaction of left ventricular myocardium: a study of eight cases. *Circulation* 1990;82:507-513
- ² Richardson P. 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;93:841-842
- ³ Oechslin E.N. et al. Long-term follow up of 34 adults with isolated left ventricular noncompaction: a distinct cardiomyopathy with poor prognosis. *JACC* 2000;36:493-500
- ⁴ Jenni R. et al. Echocardiographic and pathoanatomical characteristics of isolated left ventricular non-compaction: a step towards classification as a distinct cardiomyopathy. *Heart* 2001;86:666-667
- ⁵ Conraads V. et al. Isolated non-compaction of the left ventricle: a rare indication for transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2001;20:904-907
- ⁶ Ritter M. et al. Isolated noncompaction of the myocardium in adults. *Mayo Clin Proc* 1997;72:26-31
- ⁷ Lilje C. et al. Complications of non-compaction of the left ventricular myocardium in a pediatric population: a prospective study. *Eur Heart J* 2006;27:1855-1860

-
- ⁸ McCrohon J.A. et al. Isolated non compaction of the myocardium: a rarity o misses diagnosis? *Circulation* 2002;106:e22-e23
- ⁹ Murphy R.T. et al. Natural history and familiar characteristic of isolated left ventricular noncompaction. *Eur Heart J* 2005;26:187-192
- ¹⁰ Ichida F. et al. Clinical features of isolated noncompaction of the ventricular myocardium. long-term clinical course, hemodynamics properties and genetic background. *JACC* 1999;34:233-240
- ¹¹ Grillo R. et al. Non compattazione miocardica isolata del ventricolo sinistro in età pediatrica: esperienza clinica su cinque casi. *Ital Heart J Suppl* 2002;3:858-863
- ¹² Dusek J. et al. Postnatal persistence of spongy myocardium with embryonic blood supply. *Arch Pathol* 1975;99:312-317
- ¹³ Zambrano E. et al. Isolated noncompaction of the ventricular myocardium: clinical and molecular aspects of a rare cardiomyopathy. *Lab Invest* 2002;82:117-122
- ¹⁴ Burke A: et al. Left ventricular noncompaction: a pathological study of 14 cases. *Hum Pathol* 2005;36:403-411
- ¹⁵ Ozkutlu S. et al. Noncompaction of ventricular myocardium: a study of twelve patients. *J Am Soc Echocardiogr* 2002;15:1523-1528
- ¹⁶ Pignatelli RH et al. Clinical characterization of left ventricular noncompaction in children: a relatively common form of cardiomyopathy. *Circulation* 2002;108:2672-2678

-
- ¹⁷ Jenni R. et al. Isolated ventricular noncompaction is associated with coronary microcirculatory dysfunction. *JACC* 2002;39:450-454
- ¹⁸ Stollberger C. et al. Isolated left ventricular abnormal trabeculation in adults is associated with neuromuscular disorders. *Clin Cardiol* 1999;22:119-123
- ¹⁹ Ivan D. et al. Isolated ventricular non-compaction in adults with idiopathic cardiomyopathy: cardiac magnetic resonance and pathologic characterization of the anomaly. *J Heart Lung Transplant* 2005;24:781-786
- ²⁰ Finsterer J. et al. histological appearance of left ventricular hypertrabeculation/noncompaction. *Cardiology* 2002;98:162-164
- ²¹ Conraads V. et al. Isolated non-compaction of the left ventricle: a rare indication for transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2001;20:904-907
- ²² Lin M.L. et al. An unusual cause of heart failure identified by echocardiography in an octagenarian. *Eur J Heart Fail* 2005;7:99-102
- ²³ Sakuma M. et al. Isolated noncompaction of the left ventricular myocardium in an elderly patient. *Circ J* 2004;68:964-967
- ²⁴ Weiford B. et al. Noncompaction of the ventricular myocardium. *Circulation* 2004;109:2965-2971
- ²⁵ Aragona P. et al. La forma isolata della non compattazione del miocardio ventricolare sinistro. *Ital Heart J Suppl* 2005;6:649-659
- ²⁶ Wald R. et al. Determinants of outcome in isolated ventricular noncompaction in childhood. *Am J Cardiol* 2004;94:1581-1584

-
- ²⁷ Ostadal B. et al. Comparative aspects of the cardiac blood supply. *Advances Organ Biol* 1999;7:91-110
- ²⁸ Williams R. et al. Abnormal myocardial strain rate in noncompaction of the left ventricle. *J Am Soc Echocardiogr* 2003;16:293_296
- ²⁹ Soler R. et al. MRI of subendocardial perfusion deficits in isolated left ventricular noncompaction. *J Comput Assist Tomogr.* 2002;26:373-375
- ³⁰ Junga G. et al. Myocardial ischemia in children with isolated ventricular non-compaction. *Eur Heart J* 1999;20:910-916
- ³¹ Jenni R. et al. Persisting myocardial sinusoids of both ventricles as an isolated anomaly: Echocardiographic, angiographic, and pathological anatomical findings. *Cardiovasc Intervent Radiol* 1986;9:127-131
- ³² Hook S. et al. Isolated noncompaction of the ventricular myocardium. *Pediatr Cardiol* 1996;17:43-45
- ³³ Agmon Y. Et al. Noncompaction of the ventricular myocardium. *J Am Soc Echocardiogr* 1999;12:859-863
- ³⁴ Stollberger C. et al. Left ventricular hypertrabeculation/noncompaction and association with additional cardiac abnormalities and neuromuscular disorders. *Am J Cardiol* 2002;90:899-902
- ³⁵ Buonanno C. et al. isolated noncompaction of the myocardium: an exceedingly rare cardiomyopathy. A case report. *Ital Heart J* 2000;1:301-305

-
- ³⁶ Varnava A.M. Isolated left ventricular non-compaction: a distinct cardiomyopathy? *Heart* 2001;86:599-600
- ³⁷ Borges A.C. et al. Isolated left ventricular non-compaction: cardiomyopathy with homogenous transmural and heterogenous segmental perfusion. *Heart* 2003;89:e21
- ³⁸ Boyd M.T. et al. Frequency and location of prominent left ventricular trabeculation at autopsy in 474 normal human hearts: implications for evaluation of mural thrombi by two-dimensional echocardiography. *JACC* 1987;9:323-326
- ³⁹ Keren A. et al. Echocardiographic recognition and implications of ventricular hypertrophic trabeculations and aberrant bands. *Circulation* 1984;70:836-842
- ⁴⁰ Gianfagna P. et al. Additive value of contrast echocardiography for the diagnosis of noncompaction of the left ventricular myocardium. *Eur J Echocardiogr* 2006;7:67-70
- ⁴¹ Alhabshan F. et al. Extent of myocardial noncompaction: comparison between MRI and echocardiographic evaluation. *Pediatr Radiol* 2005;35:1147-1151
- ⁴² Lombardi M. e Bartolozzi C. *Risonanza magnetica del cuore e dei vasi*. Springer 2004: pgg 214-215
- ⁴³ Daimon Y. et al. Two-layer appearance of noncompaction of the ventricular myocardium on magnetic resonance imaging. *Circ J* 2002;66:619-621

-
- ⁴⁴ Friedrich M.G. et al. Contrast media-enhanced magnetic resonance imaging visualized myocardial changes in the course of viral myocarditis. *Circulation* 1998;97:1802-1809
- ⁴⁵ Farmer D. et al. tissue characterization by magnetic resonance imaging in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1985;55:230-232
- ⁴⁶ Korcyk D. et al. Contrast-enhanced cardiac magnetic resonance in patients with familiar isolated ventricular non-compaction. *J Cardiovasc Magn Reson* 2004;6:569-576
- ⁴⁷ Moon JCC, Reed E, Sheppard MN, et al. The histologic basis of late gadolinium enhancement cardiovascular magnetic resonance in hypertrophic cardiomyopathy. *JACC* 2004;43:2260-2264.
- ⁴⁸ Lombardi M, Bartolozzi C. *Risonanza magnetica del cuore e dei vasi*. Springer 2004: pgg. 137-287.
- ⁴⁹ Kim RJ, Chen EL, Lima JA, Judd RM. Myocardial Gd-DTPA kinetics determine MRI contrast enhancement and reflect the extent and severity of myocardial injury after acute reperfused infarction. *Circulation* 1996;94:3318-3326.
- ⁵⁰ Flacke SJ, Fischer SE, Lorenz CH. Measurement of the gadopentetate dimeglumine partition coefficient in human myocardium in vivo: normal distribution and elevation in acute and chronic infarction. *Radiology* 2001;218:703-710.
- ⁵¹ Pujadas S. et al. Ventricular non-compaction cardiomyopathy: CMR and pathology findings. *Heart* 2005;91:582

-
- ⁵² Varghese A. et al. Late recognition of left ventricular non-compaction by cardiovascular magnetic resonance. *Heart* 2005;91:282
- ⁵³ Borreguero L.J.J. Diagnosis of isolated noncompaction of the myocardium by magnetic resonance imaging. *Circulation* 2002;105:e177-e178
- ⁵⁴ Hamamichi Y. et al. Isolated noncompaction of the ventricular myocardium: ultrafast computer tomography and magnetic resonance imaging. *Int J cardiovasc Imaging* 2001;17:305-314
- ⁵⁵ Weiss F. et al. MRI in the diagnosis of non-compacted ventricular myocardium (NCVM) compared to echocardiography. *Rofo* 2003;175:1214-1219 (Abstract)