

UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI TRIESTE

Facciamo il punto: miocardio non compatto

This is the peer reviewed (post-print) version of the following article:

Original
Facciamo il punto: miocardio non compatto / Negri, F., De Luca, A., Morea, G., Dal Ferro, M., Faganello, G., Vitrella, G., Chiatto, M., Pinamonti, B., Aquaro, G.D., Sinagra, G.. - In: GIORNALE ITALIANO DI CARDIOLOGIA. - ISSN 1827-6806. - 19:6(2018), pp. 371-378. [10.1714/2922.29370]

Availability:
This version is available at: 11368/2964674 since: 2020-05-16T21:42:19Z
Publisher:

Published
DOI:10.1714/2922.29370
Terms of use:

Some rights reserved. More details in the PostPrint rights section below.

License:
Digital Rights Management not defined

Publisher copyright

-.-

(Article begins on next page)

19 November 2026

arTs Università degli Studi di Trieste
Archivio della ricerca – postprint

Facciamo il punto: miocardio non compatto

Francesco Negri[1,2], Antonio De Luca[1,2], Gaetano Morea[1], Matteo Dal Ferro[1], Giorgio Faganello[3], Giancarlo Vitrella[1], Mario Chiatto[5], Bruno Pinamonti[1], Giovanni Donato Aquaro[4], Gianfranco Sinagra[1,2]

[1]S.C. Cardiologia, Dipartimento Cardiovascolare, Azienda Sanitaria Universitaria Integrata, Trieste
[2]Scuola di Specializzazione in Malattie dell'Apparato Cardiovascolare, Università degli Studi, Trieste
[3]Centro Cardiovascolare, Azienda Sanitaria Universitaria Integrata, Trieste
[4]Fondazione CNR - Regione Toscana "Gabriele Monasterio", Pisa
[5]Cardiologia, Ospedale Mariano Santo, Cosenza

Hypertrabeculation is a feature of the left ventricle that, by itself, does not coincide with left ventricular non compaction (LVNC), which represents a specific cardiomyopathy. Nowadays, in the absence of gold standard diagnostic criteria, the clinician must integrate imaging aspects together with medical history. The family inheritance for LVNC, presence of neuromuscular disorders, symptoms or signs of heart failure, thromboembolic events, unexplained syncope, pathological findings at rest ECG, Holter ECG, stress test, systolic/diastolic dysfunction at rest echocardiogram, late gadolinium enhancement at cardiac magnetic resonance, and identification of specific mutations are all considered features useful for the diagnosis. Many aspects are not fully understood: multicenter studies, registers and observational studies are needed for a better comprehension of the pathology, adequate risk stratification and targeted follow-up.

Key words. Cardiomyopathy; Echocardiography; Genetics; Late gadolinium enhancement; Left ventricular non compaction; Magnetic resonance.

GENERALITÀ E CRITERI DIAGNOSTICI

Il miocardio non compatto (*left ventricular non compaction*, LVNC) è una cardiomiopatia caratterizzata dall'arresto intrauterino del processo di compattazione del miocardio ventricolare che avviene dall'epicardio verso l'endocardio, dalla base verso l'apice e dal setto verso la parete laterale[1].

La Società Europea di Cardiologia (ESC)[2] definisce il LVNC come entità non classificabile tra le altre cardiomiopatie, mentre l'American Heart Association (AHA)[3] lo classifica come cardiomiopatia associata a trasmissione genetica.

La patologia, riconosciuta come entità nosologica dagli anni '90, ha suscitato crescente interesse nella comunità cardiologica, anche grazie al miglioramento della qualità dell'imaging ecocardiografico e di secondo livello. Tale interesse, tuttavia, ha creato il rischio di un eccesso di diagnosi anche a causa dell'assenza di criteri diagnostici certi. Non esiste infatti un "gold standard" diagnostico. Criteri morfologici di imaging associati a criteri clinici, tuttavia, sono di ausilio nel differenziare la cardiomiopatia da fenotipi caratterizzati da accentuata trabecolatura parietale. Quadri di ipertrabecolatura sono stati descritti infatti nell'atleta, nella gravidanza, nei soggetti di etnia africana e in associazione ad altre forme di cardiomiopatia (dilatativa, ipertrofica, aritmogena, restrittiva)[4,5].

Accettato 13.02.2018. Gli autori dichiarano nessun conflitto di interessi.
Per la corrispondenza:
Dr. Francesco Negri S.C. Cardiologia, Dipartimento Cardiovascolare, Azienda Sanitaria Universitaria Integrata di Trieste, Scuola di Specializzazione in Malattie dell'Apparato Cardiovascolare, Università degli Studi, Via Valdoni 7, 34149 Trieste
e-mail: francesco_negri@yahoo.it

L'ipertrabecolatura parietale può essere rappresentata come un *continuum,* diversi studi (Tabella 1) hanno cercato di differenziare con un cut-off numerico arbitrario un quadro patologico da uno parafisiologico[6-13].

È opportuno, infatti, ricordare che fenotipi di aumentata trabecolatura sono stati osservati in condizioni di sovraccarico volumetrico e dilatazione ventricolare, in modo proporzionale all'aumento di volume del ventricolo sinistro[14,15] con reversibilità del fenotipo in caso di rimodellamento inverso (detraining sportivo, risposta a terapia medica, resincronizzazione cardiaca)[16]. In questo contesto, l'accentuata trabecolatura rappresenta un reperto aspecifico, non indicativo di una malattia a sé stante.

Nel sospetto di LVNC, deve essere indagata la familiarità per la patologia in senso orizzontale e verticale, se possibile, fino alla terza generazione. Deve essere indagata, inoltre, la storia di patologia neuromuscolare, talvolta associata alla malattia. L'anamnesi positiva per episodi sincopali senza prodromi, palpitazioni tachi-aritmiche a riposo o sotto sforzo, pregressi eventi tromboembolici, sintomi e segni di scompenso cardiaco, alterazioni elettrocardiografiche patologiche sono tutti marker che accreditano la diagnosi[4]. È opportuno ricordare, tuttavia, che tali riscontri sono comuni ad altre cardiomiopatie che devono necessariamente essere escluse per porre diagnosi di LVNC[5].

Non esistono aspetti elettrocardiografici peculiari della malattia, tuttavia nell'87% dei casi l'ECG presenta alterazioni come ipertrofia ventricolare (sinistra o biventricolare) espressa come aumento di voltaggio, deviazione assiale sinistra, ingrandimento atriale sinistro, presenza di alterazioni della ripolarizzazione da sovraccarico o inversione delle onde T, prolungamento del QT (corretto per la formula di Bazett) o aspetti elettrocardiografici di preeccitazione ventricolare[17].

CHIAVE DI LETTURA

Ragionevoli certezze. Il miocardio non compatto (LVNC) è una patologia che va considerata rara, sebbene manchino dati stringenti di prevalenza e incidenza. La diagnosi di LVNC si basa principalmente su criteri morfologici. Vanno tuttavia integrate informazioni clinico-anamnestiche per evitare una sovra-diagnosi. All'osservazione clinica giungono per lo più soggetti giovani-adulti, in cui il sospetto diagnostico deve emergere in presenza di familiarità, patologia neuromuscolare o per riscontro occasionale in corso di esame ecocardiografico. L'ecocardiografia è esame di primo livello, i cui reperti necessitano di conferma ed integrazione con le informazioni di risonanza magnetica, che andrebbe eseguita in un centro con elevata expertise nello studio delle malattie del miocardio. Dati di letteratura suggeriscono come gli aspetti morfologici della malattia non impattino significativamente sulla prognosi, al contrario della presenza di disfunzione ventricolare e di enhancement tardivo di gadolinio, che costituiscono predittori di endpoint forti. L'espressività aritmica rappresenta una ulteriore "red flag" nella diagnosi e nella stratificazione del rischio di eventi. La caratterizzazione del substrato genetico sta emergendo come possibile ulteriore fonte di informazione. È necessario uno stretto follow-up clinico-strumentale per valutare l'evoluzione della patologia ed agire con le migliori strategie terapeutiche, compreso l'impianto di defibrillatore quando indicato.

Aspetti controversi. Attualmente non esistono dei criteri diagnostici "gold standard". Appare quindi necessario un documento di consenso fra le diverse Società di Cardiologia e Radiologia. È necessario considerare ed integrare i riscontri di imaging con informazioni cliniche prima di definire un "trait" fenotipico come cardiomiopatia. Le manifestazioni e l'evoluzione clinica sono estremamente eterogenee, riflettendo una complessità che racchiude molti aspetti non ancora adeguatamente compresi e indagati. I criteri morfologici per la definizione della malattia sono in continua evoluzione, sebbene le evidenze attuali non ne supportino un significato prognostico. L'idoneità all'attività sportiva agonistica, sebbene non controindicata a priori, va stabilita caso per caso in base all'attenta analisi dei dati clinico-strumentali e all'evoluzione della malattia.

Prospettive future. Per una migliore definizione e comprensione della patologia saranno necessari ulteriori dati derivanti da studi multicentrici, osservazionali e registri prospettici, che includano probandi e familiari e che correlino gli aspetti morfologici e di caratterizzazione tissutale con dati genotipici, anche nei pazienti con funzione ventricolare preservata. Appaiono necessari follow-up congrui per meglio comprendere la storia naturale e l'evoluzione della malattia.

L'ecocardiografia, come indagine di imaging di primo livello, generalmente è l'esame che pone il sospetto diagnostico. La diagnosi tuttavia non è scontata. L'ecocardiografista, infatti, può esser tratto in inganno dalla presenza in ventricolo sinistro di falsi tendini, bande muscolari aberranti a livello dei segmenti medio-apicali, trombi apicali[18]. Nei casi dubbi l'utilizzo dell'ecocontrasto, migliorando la visualizzazione dell'endocardio ventricolare e delle strutture intraventricolari[19], può contribuire alla diagnosi differenziale e può rivelarsi determinante nel work-up diagnostico del LVNC[20].

Attualmente i criteri morfologici ecocardiografici diffusamente riconosciuti sono i criteri di Jenni[6]. Essi prevedono la coesistenza di due strati miocardici separati, uno compatto (C) epicardico ed uno non compatto (NC) endocardico, con un rapporto NC/C >2 in telesistole (sezione parasternale asse corto) associato alla presenza di segnale color Doppler all'interno dei recessi intertrabecolari (Figura 1).

I criteri sono stati validati su 7 casi ecocardiografici con confronto anatomo-patologico, essendo disponibile il riscontro autoptico in 4 pazienti e lo studio del cuore espiantato per 3 pazienti sottoposti a trapianto cardiaco.

Oltre ai criteri di Jenni[6] in letteratura sono stati descritti altri criteri ecocardiografici e, tra questi, vanno ricordati i criteri di Chin[7], Stöllberger[8] e Belanger[9]. Questi ultimi tuttavia sono meno utilizzati nella pratica attuale. Gli stessi criteri di Jenni[6], inoltre, sono stati impiegati come punto di partenza per la definizione di nuovi criteri diagnostici con tecniche di imaging di secondo livello, in particolare di risonanza magnetica (RM).

Nel 2005 Petersen et al.[10] hanno arruolato pazienti che presentavano all'esame ecocardiografico o alla RM due strati ben differenziabili tra miocardio NC e C. La diagnosi di LVNC veniva avvalorata da criteri clinici quali la familiarità di primo grado per la patologia, l'associazione con patologia neuromuscolare, la storia di eventi tromboembolici, la presenza di anomalie della cinetica regionale. Lo studio identificava 7 pazienti affetti da LVNC che presentavano un rapporto tra miocardio NC/C >2.3, su sezioni, lungo-assiali, in fase telediastolica, su immagini cine-RM (Figura 2). Questo criterio mostrava una sensibilità e specificità rispettivamente dell'86% e 99% nell'identificare i soggetti affetti da LVNC rispetto ai controlli.

Nella pratica clinica i criteri ecocardiografici di Jenni[6] e RM di Petersen[10] sono apparsi troppo sensibili, con il rischio di una sovra-diagnosi. Lo studio clinico di Kawel et al.[21] ha dimostrato, infatti, una positività del criterio di Petersen nel 43% dei casi in una larga coorte di volontari sani. Per questo motivo si sono succeduti diversi contributi[19,20,22], con l'obiettivo di definire nuovi criteri diagnostici, aumentando tuttavia la complessità nella diagnosi.

I successivi studi di RM partivano dai criteri di Jenni[6], avvalorando la diagnosi di probabilità associando i già citati criteri clinici (familiarità di primo grado per la patologia, presenza di patologie neuromuscolari, eventi tromboembolici pregressi, anomalie della cinetica e/o aritmie ventricolari). Nessuno degli studi ha preso in considerazione l'analisi genetica sistematica dei pazienti arruolati.

Jacquier et al.[11], nel 2010, hanno identificato 16 pazienti in cui il LVNC veniva definito dalla presenza di una massa NC/C >20% rispetto alla massa del ventricolo sinistro, misurata in telediastole su immagini in asse corto. Questo criterio presenta, secondo gli autori, una sensibilità e specificità del 93.7%, con una maggiore accuratezza diagnostica rispetto ai criteri di Petersen et al.[10].

Tabella 1. Criteri morfologici ecocardiografici (ECO) e di risonanza magnetica (RM) per la diagnosi di miocardio non compatto.

	Metodica	N. pazienti	Aspetti morfologici	Fase del ciclo cardiaco	Sezione raccomandata
Jenni et al.[6]	ECO	7	Rapporto miocardio NC/C >2 Presenza di segnale color Doppler all'interno dei recessi intertrabecolari	Telesistole	PSAX
Chin et al.[7]	ECO	8	Rapporto X/Y ≤0.5	Telediastole	PLAX A4C
Stöllberger et al.[8]	ECO	14	Presenza di più di 3 trabecole in ventricolo sinistro, visibili sulla stessa sezione distalmente ai muscoli papillari	Non definita	Non definita
Belanger et al.[9]	ECO	60	Area planimetrica di NC e rapporto NC/C: Lieve: area ≤2.5 cm^2 e/o NC/C <1 Moderata: area 2.5-5 cm^2 e/o NC/C 1-2 Severa: area ≥5 cm^2 e/o NC/C ≥2	Non definita	A4C area planimetrica NC/C su sezioni con migliore visualizzazione della trabecolatura apicale
Petersen et al.[10]	RM	7	Rapporto NC/C >2.3	Telediastole	SSFP Sezioni asse lungo
Jacquier et al.[11]	RM	16	Massa NC/C >20%	Telediastole	SSFP Sezioni asse corto
Grothoff et al.[12]	RM	12	Massa NC/C >25% Massa NC indicizzata per BSA > 15 g/m^2 Rapporto NC/C ≥3:1 in tutti i segmenti escluso l'apice Rapporto NC/C ≥2:1 nei segmenti inferiore, infero-laterale e antero-laterale basali	Telediastole	SSFP Sezioni asse corto
Captur et al.[13]	RM	30	FD globale ≥1.26 FD apicale ≥1.3	Telediastole	SSFP Sezioni asse corto

A4C, apicale 4 camere; BSA, superficie corporea; FD, fractal dimension; NC/C, strato miocardico non compatto/compatto; PLAX, parasternale asse lungo; PSAX, parasternale asse corto; SSFP, steady state free precession (o cine-RM); X/Y, distanza tra epicardio e base del recesso trabecolare/distanza tra epicardio e picco della trabecola.

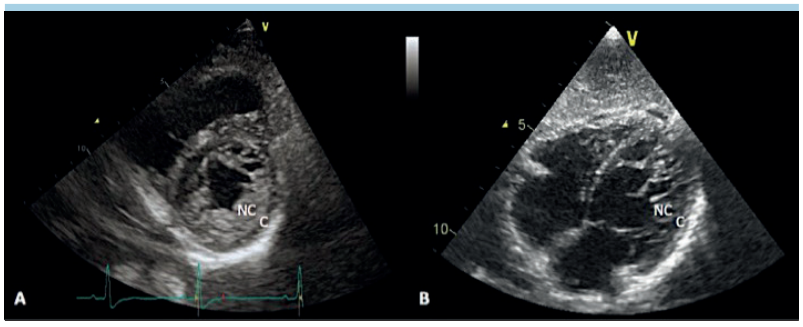


Figura 1. Immagini ecocardiografiche di miocardio non compatto. *A*: sezione parasternale asse corto in telesistole. *B*: sezione sottocostale in telediastole.
C, strato compatto; NC, strato non compatto.
Per gentile concessione della S.C. Cardiologia, Dipartimento Cardiovascolare, Azienda Sanitaria Universitaria Integrata di Trieste.

Nel successivo studio di Grothoff et al.[12], il LVNC veniva definito in presenza di uno dei seguenti criteri: massa NC/C >25%, massa NC indicizzata per la superficie corporea >15 g/m^2, rapporto tra miocardio NC/C ≥3:1 in tutti i segmenti escluso l'apice e un rapporto tra miocardio NC/C ≥2:1 per i segmenti basali inferiore, infero-laterale ed antero-laterale[22]. Gli autori descrivevano in presenza di 3 su 4 criteri una specificità del 100% ed una sensibilità del 92% nell'identificare il LVNC.

È opportuno sottolineare come la definizione della percentuale di massa miocardica NC su massa C abbia dei limiti tecnici di fattibilità, a causa della possibile inclusione dei voxel contenenti sangue nei recessi intertrabecolari, in assenza di software dedicati.

Più recentemente Captur et al.[13] hanno definito il LVNC attraverso un modello matematico, basandosi sulla complessità attraverso cui le strutture biologiche riempiono lo spazio (*fractal dimension*, FD). I pazienti con LVNC si differenziano, rispetto ai pazienti di controllo, per avere un numero di FD più elevato[13]. Il lavoro condotto su 30 pazienti ha dimostrato una maggiore accuratezza e riproducibilità di questo tipo di analisi rispetto ai criteri di Jenni[6] e di Petersen[10], con elevati valori di sensibilità e specificità[13].

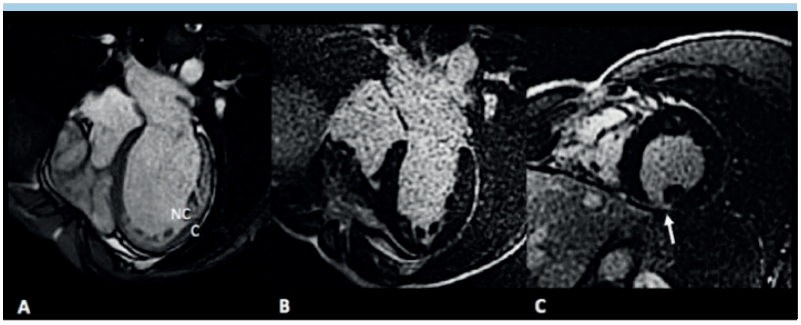


Figura 2. Immagini di risonanza magnetica (RM) di miocardio non compatto. *A*: immagini in sequenza "steady state free precession" o cine-RM, sezione asse lungo orizzontale, fase telediastolica: strato non compatto endocardico (NC) e strato compatto epicardico (C). *B*: immagini dopo mezzo di contrasto in sezione asse lungo orizzontale, fase telesistolica: assenza di enhancement tardivo a livello delle regioni non compatte. *C*: imaging tardivo dopo mezzo di contrasto in sezione asse corto, fase telesistolica: area di enhancement tardivo a livello della parete inferiore, espressione di fibrosi miocardica. Per gentile concessione della Fondazione CNR - Regione Toscana "Gabriele Monasterio", Pisa.

Nonostante il miglioramento della sensibilità e specificità diagnostica dei nuovi criteri morfologici, la sovra-diagnosi continua a rappresentare un problema rilevante. In un recente studio, Stacey et al.[23] hanno dimostrato, infatti, in una larga coorte di volontari sani, una positività del 15% per almeno uno dei criteri morfologici di RM tra Petersen[10], Jaquier[11] e Grothoff[12].

Sebbene il ventricolo sinistro sia l'oggetto principale nella definizione di cardiomiopatia da miocardio NC, è opportuno ricordare anche il possibile interessamento del ventricolo destro, con una prevalenza che si aggira attorno al 20-30% in studi ecocardiografici[24] e di RM[25,26].

La Tabella 2 riassume le principali caratteristiche cliniche e strumentali della malattia[5-7,13,17,25-32].

In assenza di un "gold standard" e di criteri diagnostici certi è difficile definire la prevalenza della malattia. Studi su soggetti sottoposti ad esame ecocardiografico hanno descritto una prevalenza tra lo 0.014% e l'1.3%[27,33,34].

L'evoluzione clinica dei pazienti con diagnosi di LVNC è estremamente variabile, passando dalla completa asintomaticità, a quadri caratterizzati da scompenso cardiaco, eventi tromboembolici, aritmie ventricolari fino alla morte cardiaca improvvisa[35]. Nello studio di Oechslin et al.[28], gli eventi più frequentemente osservati in 34 pazienti durante un follow-up

Tabella 2. Principali caratteristiche cliniche e strumentali nel miocardio non compatto (LVNC).

	Principali caratteristiche	Prevalenza	Ref.
Dati anamnestici	Familiarità per cardiomiopatia e/o LVNC	10-18%	25,28,29
	Patologia neuromuscolare	3-4%	25,32
Reperti clinici	Asintomatico	50-69%	25,29
	Scompenso cardiaco	14-53%	25-29
	Aritmie		
	– Extrasistolia ventricolare	31-49%	29,30
	– TV non sostenute e/o sostenute	9-41%	7,25,27-32
	– Fibrillazione atriale	10-29%	27,29,30,32
	Fenomeni tromboembolici	4-7%	25,29,30
ECG	Anormalità dell'ECG (ipertrofia ventricolare sinistra/destra; onde T negative; allungamento dell'intervallo QT; preeccitazione ventricolare; blocco di branca sinistra; blocco di branca destra)	57-94%	7,17,27-29
Ecocardiogramma	Per i criteri morfologici specifici si veda Tabella 1		
	Dilatazione ventricolare sinistra	49-67%	27,28
	Disfunzione sistolica e/o diastolica del ventricolo sinistro	63-100%	5,6,7,13,28
	Anomalie della cinetica segmentaria del ventricolo sinistro	100%	6,28
Risonanza magnetica	Per i criteri morfologici specifici si veda Tabella 1		
	Dilatazione ventricolare sinistra	53%	25
	Disfunzione ventricolare sinistra	40-73%	25,26,29,30
	LGE	10-55%	25,26,29,30
	Anomalie del ventricolo destro (non compattazione, dilatazione, disfunzione, presenza di LGE)	26-30%	25,31

LGE, enhancement tardivo di gadolinio; Ref, riferimento bibliografico; TV, tachicardia ventricolare.

mediano di 4.6 ± 3.3 anni erano lo scompenso cardiaco (n=18, 53%), le tachicardie ventricolari (n=14, 41%) e i fenomeni tromboembolici (n=8, 24%).

Tachicardie ventricolari e ritmi di presentazione maligni (tachicardie ventricolari sostenute emodinamicamente significative e fibrillazione ventricolare) sono riportati nel 38-47% dei pazienti adulti con LVNC[9]. In una casistica di 30 pazienti con diagnosi di LVNC e disfunzione ventricolare sinistra, portatori di cardioverter-defibrillatore impiantabile (ICD) in prevenzione primaria (60%) e secondaria (40%), durante un follow-up mediano di 40 mesi è stato riportato un tasso di shock appropriati del 37%[36].

L'approccio terapeutico alla patologia va adattato alle manifestazioni cliniche nel singolo caso. Per i pazienti affetti da scompenso cardiaco in presenza di disfunzione ventricolare sinistra è indicata la terapia medica standard e l'eventuale impianto di ICD in accordo con le linee guida internazionali[37]. La gestione del tromboembolismo rappresenta un ulteriore snodo nel management di questi pazienti. Fenomeni tromboembolici, infatti, sono descritti nel 4-7% dei pazienti[25,29,30] (Tabella 2), possono impattare significativamente sulla prognosi e sulla qualità di vita dei pazienti e si associano a dilatazione e disfunzione ventricolare sinistra e alla presenza di enhancement tardivo (*late gadolinium enhancement*, LGE) alla RM[25,29,30]. Alcuni autori suggeriscono l'impiego di terapia anticoagulante orale in pazienti affetti da LVNC con disfunzione ventricolare sinistra (frazione di eiezione ≤40%) in ritmo sinusale[38,39].

FIBROSI E MIOCARDIO NON COMPATTO

Lo studio con RM presenta l'indiscusso vantaggio della caratterizzazione tissutale non invasiva grazie all'uso di sequenze dedicate. In particolare lo studio dopo somministrazione di mezzo di contrasto consente di evidenziare aree di LGE, espressione di fibrosi tissutale (Figura 2).

Dati di letteratura solidi[40-42] evidenziano il significato clinico e prognostico dei parametri RM ed in particolare del LGE, sia nell'ambito della cardiopatia ischemica sia delle cardiomiopatie non ischemiche, dimostrando correlazioni con grado di disfunzione, rischio aritmico, rimodellamento inverso ed endpoint clinici come ospedalizzazioni e mortalità.

Nell'ambito del LVNC, Nucifora et al.[29] hanno descritto i riscontri patologici osservati con RM in 42 pazienti affetti. Maggiormente interessati dalla non compattazione erano l'apice e i segmenti medi delle pareti anteriore, antero-laterale e infero-laterale. Il 55% dei pazienti presentava LGE, prevalentemente intramiocardico e più comunemente distribuito a livello settale, senza stretta correlazione con le aree di non compattazione. Lo studio descriveva una relazione tra presenza di LGE e severità dello stato clinico-strumentale. All'analisi multivariata, inoltre, la presenza di LGE era predittore indipendente di disfunzione sistolica. Analoghi risultati sono stati osservati da Wan et al.[30].

In due studi[31,43], sebbene con casistica e dati di follow-up limitati, l'analisi è stata focalizzata sul significato prognostico delle informazioni della RM: da entrambi emerge il valore predittivo prognostico del LGE per gli eventi aritmici e la progressione dello scompenso cardiaco. È interessante sottolineare come severità ed estensione del miocardio NC, caratteristica intrinseca della patologia, non correlino con la dilatazione/disfunzione ventricolare sinistra o con il rischio aritmico.

Più recentemente Andreini et al.[25] hanno condotto uno studio prospettico multicentrico con l'obiettivo di descrivere il valore prognostico della RM in una casistica più ampia e ad un follow-up più esteso: 113 pazienti con criteri diagnostici per non compattazione miocardica sono stati seguiti per un follow-up medio di 48 mesi. Sono stati osservati 36 eventi, considerando l'endpoint composito tromboembolismo, ospedalizzazione per scompenso cardiaco, aritmie ventricolari e morte cardiaca. Gli eventi maggiormente rappresentati sono stati lo scompenso cardiaco e le aritmie ventricolari. Dilatazione e disfunzione ventricolare sinistra assieme alla presenza di LGE erano significativamente più rappresentati nello studio nel gruppo di pazienti che hanno raggiunto l'endpoint e, all'analisi multivariata, la presenza di LGE si confermava forte predittore di eventi[25].

Così come nello studio di Andreini et al.[25], anche il recente studio di Ivanov et al.[26] condotto su 700 pazienti riferiti a studio RM con un follow-up mediano di 7 anni, non accredita ai criteri morfologici (Petersen[10], Jacquier[11], Grothoff[12] e Captur[13]) un significativo ruolo prognostico. In entrambi gli studi i pazienti con eventi cardiaci maggiori mostravano disfunzione ventricolare sinistra o fibrosi miocardica[25,26].

I dati di letteratura confermano quindi, anche nel contesto del LVNC, il ruolo prognostico della fibrosi miocardica[25,29-31] in aggiunta alla disfunzione ventricolare sinistra, suggerendo l'importanza della caratterizzazione tissutale per un miglior inquadramento del paziente. Rimane indefinito il ruolo patogenetico e il significato prognostico del miocardio NC nei pazienti con normale funzione sistolica e senza fibrosi miocardica.

TOMOGRAFIA COMPUTERIZZATA E MIOCARDIO NON COMPATTO

Nell'ultimo decennio la tomografia computerizzata (TC) è divenuta uno strumento di crescente interesse nello studio della patologia cardiovascolare. Nel contesto del LVNC la TC potrebbe trovare un ruolo nello studio di pazienti nei quali la RM non fosse tollerata o sia controindicata. I criteri adottati per la diagnosi TC[44] sono i criteri di Petersen[10]. È necessario tuttavia ricordare l'elevato costo biologico dell'indagine a causa dell'impiego di radiazioni ionizzanti e del mezzo di contrasto iodato a fronte di un contenuto beneficio diagnostico[21].

GENETICA E MIOCARDIO NON COMPATTO

La trasmissione familiare della LVNC è descritta nel 12-50% dei casi[30]. La trasmissione autosomica dominante è più frequente rispetto alla trasmissione recessiva e X-linked[5].

In analogia a quanto è accaduto per altre cardiomiopatie, un significativo progresso nello studio delle basi genetiche del LVNC è stato determinato dall'introduzione della tecnica del *next generation sequencing* (NGS), riducendo i costi ed i tempi nel sequenziamento di multipli geni.

Molte delle mutazioni genetiche riscontrate nel LVNC si trovano in geni comuni ad altre cardiomiopatie[32,45-47], in particolare alla cardiomiopatia dilatativa, con la quale, almeno nelle popolazioni caucasiche, vi è una quasi completa sovrapposizione di genotipo[47]. Sono state riportate mutazioni a carico dei geni della catena pesante β-myosina (MYH7), della miosina cardiaca legante la proteina C (MYBPC3),

dell'actina cardiaca (ACTC1) e della troponina T (TNNT2). Una particolare variante del gene ACTC1, la E101K, risulta fortemente associata ad un fenotipo di LVNC e difetti del setto interatriale[48].

Nello studio di Sedaghat-Hamedani et al.[32], gli autori, in una popolazione di 95 pazienti affetti da LVNC, dimostrano come il gene più frequentemente coinvolto sia la titina (TTN) con varianti *truncating*, seguito da lamina (LMNA). Le varianti *truncating* di TTN associate a LVNC sembrano generare una proteina titina eccessivamente lunga ed elastica, responsabile di un eccesso di produzione compensatoria di matrice extracellulare, con conseguente fibrosi[32].

In un recente lavoro condotto da Wang et al.[49] su 102 pazienti pediatrici giapponesi (età media 1.8 anni) con diagnosi di LVNC definita secondo i criteri di Jenni[13], i geni maggiormente coinvolti erano quelli della catena pesante β-myosina (MYH7) e dalla tafazzina (TAZ). Lo studio ha analizzato la correlazione tra la presenza di varianti patogenetiche ed un endpoint composito di morte, trapianto e impianto di ICD. In un lungo follow-up, sono stati osservati eventi avversi in 16 pazienti (12 morti, 3 trapianti cardiaci, 1 impianto di ICD). I portatori di mutazioni che interessavano i geni sarcomerici avevano prognosi migliore rispetto ai portatori di mutazioni non sarcomeriche[49]. Va menzionata, tuttavia, una forte limitazione, ossia l'assenza della titina nel pannello di 73 geni screenati. Dallo studio emerge come la presenza di una variante patogenetica rappresenti un fattore di rischio indipendente per morte, impianto di ICD e trapianto cardiaco. In analogia a quanto descritto per altre cardiomiopatie, la presenza di più varianti patogenetiche determinava una prognosi peggiore rispetto alla singola variante.

Oltre a quelle già citate, sono state descritte mutazioni a carico dei geni codificanti per il gruppo delle *ZASP-protein* (LDB3) e l'alfa-distrobrevina[45,50,51]. Tali mutazioni determinerebbero un "disarray" a livello del citoscheletro delle cellule cardiache, determinando un fenotipo di non compattazione miocardica[50].

Recentemente è stata descritta, anche la mutazione del gene HCN4, codificante per il canale del potassio, correlata a bradicardia familiare e LVNC[52].

In conclusione, dalle evidenze attualmente disponibili, almeno nelle popolazioni caucasiche, i genotipi associati a LVNC e cardiomiopatia dilatativa sono molto simili, dove le mutazioni della titina giocano un ruolo centrale: piccole differenze nei siti di varianti *truncating* e quindi nelle lunghezze delle isoforme mutate potrebbero spiegare i differenti fenotipi. Molta ricerca è ancora necessaria per comprendere il meccanismo molecolare responsabile del fenotipo LVNC nei diversi genotipi.

MIOCARDIO NON COMPATTO E ATTIVITÀ SPORTIVA AGONISTICA

Le recenti linee guida AHA/American College of Cardiology (ACC)[53] considerano i soggetti affetti da LVNC idonei allo svolgimento dell'attività sportiva agonistica purché siano asintomatici, presentino normale funzione sistolica, non siano state documentate aritmie ventricolari all'Holter e al test da sforzo massimale e abbiano un'anamnesi negativa per sincope non spiegata. La classe di raccomandazione è IIb con livello di evidenza C[53].

Caselli et al.[4], in una recente rassegna, mettono in luce una serie di elementi da considerare nel management dell'atleta con evidenza di miocardio NC. Va ricordato, infatti, che l'ipertrabecolatura, nell'atleta sano, può regredire dopo adeguato detraining.

Fondamentale è l'integrazione di dati anamnestici (familiarità per LVNC, presenza di patologie neuromuscolari) con i dati strumentali, in particolare le anomalie all'ECG di superficie, la presenza di aritmie (extrasistolia ventricolare, tachicardia ventricolare non sostenuta all'ECG dinamico), l'inducibilità delle aritmie sotto sforzo, la presenza di disfunzione sistolica e/o diastolica all'ecocardiogramma[4]. Nei casi dubbi con frazione di eiezione tra il 50-54% la presenza di un valore di strain longitudinale globale <15% può rappresentare la "red flag" di una iniziale cardiomiopatia[4]. In presenza di uno o più di questi elementi è necessario un approfondimento con i dati di caratterizzazione tissutale attraverso la RM[4].

Analoghe considerazioni sono riportate nei protocolli COCIS del 2017[54]. Non esistono invece linee guida specifiche europee per definire l'idoneità all'attività sportiva agonistica nei pazienti affetti da LVNC.

Anche nel caso dell'atleta va ricordata, infine, l'importanza di uno stretto follow-up per una valutazione dinamica del rischio di eventi.

RIASSUNTO

Il miocardio non compatto è una rara patologia del muscolo cardiaco caratterizzata da una marcata ipertrabecolatura parietale dovuta all'arresto del processo di maturazione miocardica durante lo sviluppo fetale. Non sono stati ancora definiti dei criteri "gold standard" per la diagnosi; è inoltre necessaria la differenziazione da quadri parafisiologici e da altre cardiomiopatie. Rafforzano il sospetto clinico la familiarità per la malattia, la coesistente presenza di malattia neuromuscolare, fenomeni tromboembolici, anomalie elettrocardiografiche, aritmie ventricolari, dilatazione e disfunzione ventricolare sinistra, fibrosi alla risonanza magnetica, mutazioni patogene. Molti aspetti rimangono tuttora controversi e dovranno essere chiariti con studi multicentrici, registri e studi osservazionali.

Parole chiave. Cardiomiopatia; Ecocardiografia; Fibrosi; Genetica; Miocardio non compatto; Risonanza magnetica.

BIBLIOGRAFIA

1. Sedmera D, Pexieder T, Vuillemin M, Thompson RP, Anderson RH. Developmental patterning of the myocardium. Anat Rec 2000;258:319-37.

2. 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.

3. 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.

4. Caselli S, Attenhofer Jost CH, Jenni R, Pelliccia A. Left ventricular noncompaction diagnosis and management relevant to pre-participation screening of athletes. Am J Cardiol 2015;116:801-8.

Rassegna che attraverso una flowchart permette al cardiologo di esprimere un giudizio di idoneità sportiva agonistica.

5. Arbustini E, Weidemann F, Hall JL. Left ventricular noncompaction: a distinct cardiomyopathy or a trait shared by different cardiac diseases? J Am Coll Cardiol 2014;64:1841-50.

6. Jenni R, Oechslin E, Schneider J, Attenhofer Jost C, Kaufmann PA. Echocardiographic and pathoanatomical characteristics of isolated left ventricular non-compaction: a step towards classification as a distinct cardiomyopathy. Heart 2001;86:666-71.

Criteri diagnostici ecocardiografici di riferimento nel miocardio non compatto, criteri utilizzati come riferimento per i successivi studi con imaging di secondo livello con risonanza magnetica.

7. Chin TK, Perloff JK, Williams RG, et al. Isolated noncompaction of left ventricular myocardium. A study of eight cases. Circulation 1990;82:507-13.

8. Stöllberger C, Finsterer J, Blazek G. Left ventricular hypertrabeculation/noncompaction and association with additional cardiac abnormalities and neuromuscular disorders. Am J Cardiol 2002;90:899-902.

9. Belanger AR, Miller MA, Donthireddi UR, et al. New classification scheme of left ventricular noncompaction and correlation with ventricular performance. Am J Cardiol 2008;102:92-6.

10. Petersen SE, Selvanayagam JB, Wiesmann F, et al. Left ventricular noncompaction: insights from cardiovascular magnetic resonance imaging. J Am Coll Cardiol 2005;46:101-5.

11. Jacquier A, Thuny F, Jop B, et al. Measurement of trabeculated left ventricular mass using cardiac magnetic resonance imaging in the diagnosis of left ventricular noncompaction. Eur Heart J 2010;31:1098-104.

12. Grothoff M, Pachowsky M, Hoffmann J, et al. Value of cardiovascular MR in diagnosing left ventricular noncompaction cardiomyopathy and in discriminating between other cardiomyopathies. Eur Radiol 2012;22:2699-709.

13. Captur G, Muthurangu V, Cook C, et al. Quantification of left ventricular trabeculae using fractal analysis. J Cardiovasc Magn Reson 2013;15:36.

14. Gati S, Chandra N, Bennett RL, et al. Increased left ventricular trabeculation in highly trained athletes: do we need more stringent criteria for the diagnosis of left ventricular noncompaction in athletes? Heart 2013;99:401-8.

15. Gati S, Papadakis M, Papamichael ND, et al. Reversible de novo left ventricular trabeculations in pregnant women: implications for the diagnosis of left ventricular noncompaction in low-risk populations. Circulation 2014;130:475-83.

16. Minamisawa M, Koyama J, Kozuka A, et al. Regression of left ventricular hypertrabeculation is associated with improvement in systolic function and favorable prognosis in adult patients with non-ischemic cardiomyopathy. J Cardiol 2016;68:431-8.

17. Towbin JA, Lorts A, Jefferies JL. Left ventricular non-compaction cardiomyopathy. Lancet 2015;386:813-25.

18. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. Eur Heart J Cardiovasc Imaging 2015;16:233-71.

19. Gianfagna P, Badano LP, Faganello G, Tosoratti E, Fioretti PM. Additive value of contrast echocardiography for the diagnosis of noncompaction of the left ventricular myocardium. Eur J Echocardiogr 2006;7:67-70.

20. Stöllberger C, Finsterer J. Pitfalls in the diagnosis of left ventricular hypertrabeculation/non-compaction. Postgrad Med J 2006;82:679-83.

21. Kawel N, Nacif M, Arai AE, et al. Trabeculated (noncompacted) and compact myocardium in adults: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. Circ Cardiovasc Imaging 2012;5:357-66.

22. Cerqueira MD, Weissman NJ, Dilsizian V, et al. American Heart Association Writing Group on Myocardial Segmentation and Registration for Cardiac Imaging. Standardized myocardial segmentation and nomenclature for tomographic imaging of the heart. A statement for healthcare professionals from the Cardiac Imaging Committee of the Council on Clinical Cardiology of the American Heart Association. Circulation 2002;105:539-42.

23. Stacey RB, Andersen MM, St Clair M, Hundley WG, Thohan V. Comparison of systolic and diastolic criteria for isolated LV noncompaction in CMR. JACC Cardiovasc Imaging 2013;6:931-40.

24. 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.

25. Andreini D, Pontone G, Bogaert J, et al. Long-term prognostic value of cardiac magnetic resonance in left ventricle noncompaction: a prospective multicenter study. J Am Coll Cardiol 2016;68:2166-81.

Studio prospettico multicentrico, sul significato prognostico a lungo termine di parametri funzionali e di caratterizzazione tissutale in risonanza magnetica cardiovascolare: dilatazione e disfunzione ventricolare sinistra, in associazione alla presenza di enhancement tardivo si confermano come predittori di eventi clinici avversi.

26. Ivanov A, Dabiesingh DS, Bhumireddy GP, et al. Prevalence and prognostic significance of left ventricular noncompaction in patients referred for cardiac magnetic resonance imaging. Circ Cardiovasc Imaging 2017;10:e006174.

Studio monocentrico su 700 pazienti con un follow-up mediano di 7 anni che riporta l'assenza di un significato prognostico dei criteri morfologici di risonanza magnetica (Petersen[10], Jacquier[11], Grothoff[12] ed in misura minore per Captur[13]).

27. 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.

28. 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.

29. 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.

Studio di risonanza magnetica che descrive prevalenza e correlazione clinico-prognostica della presenza di enhancement tardivo, associato al grado di disfunzione ventricolare sinistra e alla severità clinica della malattia.

30. Wan J, Zhao S, Cheng H, et al. Varied distributions of late gadolinium enhancement found among patients meeting cardiovascular magnetic resonance criteria for isolated left ventricular non-compaction. J Cardiovasc Magn Reson 2013;15:20.

31. Mavrogeni S, Sfendouraki E, Theodorakis G, Kolovou G. Diagnosis, severity grading and prognosis of left ventricular non-compaction using cardiovascular magnetic resonance. Int J Cardiol 2013;167:598-9.

32. Sedaghat-Hamedani F, Haas J, Zhu F, et al. Clinical genetics and outcome of left ventricular non-compaction cardiomyopathy. Eur Heart J 2017;38:3449-60.

33. McMahon CJ, Pignatelli RH, Nagueh SF, et al. Left ventricular non-compaction cardiomyopathy in children: characterisation of clinical status using tissue Doppler-derived indices of left ventricular diastolic relaxation. Heart 2007;93:676-81.

34. Stanton C, Bruce C, Connolly H, et al. Isolated left ventricular noncompaction syndrome. Am J Cardiol 2009;104:1135-8.

35. Ikeda U, Minamisawa M, Koyama J. Isolated left ventricular non-compac-

tion cardiomyopathy in adults. J Cardiol 2015;65:91-7.
36. 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.
37. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur Heart J 2016;37:2129-200.
38. Stöllberger C, Blazek G, Dobias C, et al. Frequency of stroke and embolism in left ventricular hypertrabeculation/noncompaction. Am J Cardiol 2011;108:1021-3.
39. Oechslin E, Jenni R. Left ventricular non-compaction revisited: a distinct phenotype with genetic heterogeneity? Eur Heart J 2011;32:1446-56.
40. Zemrak F, Petersen SE. Late gadolinium enhancement CMR predicts adverse cardiovascular outcomes and mortality in patients with coronary artery disease: systematic review and meta-analysis. Prog Cardiovasc Dis 2011;54:215-29.
41. Patel AR, Kramer CM. Role of cardiac magnetic resonance in the diagnosis and prognosis of nonischemic cardiomyopathy. JACC Cardiovasc Imaging 2017;10(10 Pt A):1180-93.
42. Masci PG, Schuurman R, Barison A, et al. Myocardial fibrosis as a key determinant of left ventricular remodeling in idiopathic dilated cardiomyopathy: a contrast-enhanced cardiovascular magnetic study. Circ Cardiovasc Imaging 2013;6:790-9.
43. Ashrith G, Gupta D, Hanmer J, Weiss RM. Cardiovascular magnetic resonance characterization of left ventricular non-compaction provides independent prognostic information in patients with incident heart failure or suspected cardiomyopathy. J Cardiovasc Magn Reson 2014;16:64.
44. Sidhu MS, Uthamalingam S, Ahmed W, et al. Defining left ventricular noncompaction using cardiac computed tomography. J Thorac Imaging 2014;29:60-6.
45. Moric-Janiszewska E, Markiewicz-Loskot G. Genetic heterogeneity of left ventricular noncompaction cardiomyopathy. Clin Cardiol 2008;31:201-4.
46. Luedde M, Ehlermann P, Weichenhan D, et al. Severe familial left ventricular non-compaction cardiomyopathy due to a novel troponin T (TNNT2) mutation. Cardiovasc Res 2010;86:452-60.
47. Zaragoza MV, Arbustini E, Narula J. Noncompaction of the left ventricle: primary cardiomyopathy with an elusive genetic etiology. Curr Opin Pediatr 2007;19:619-27.
48. Monserrat L, Hermida-Prieto M, Fernandez X, et al. Mutation in the alpha-cardiac actin gene associated with apical hypertrophic cardiomyopathy, left ventricular non-compaction, and septal defects. Eur Heart J 2007;28:1953-61.
49. Wang C, Hata Y, Hirono K, et al.; LVNC Study Collaborators. A wide and specific spectrum of genetic variants and genotype-phenotype correlations revealed by next-generation sequencing in patients with left ventricular noncompaction. J Am Heart Assoc 2017;6:e006210.
Studio monocentrico condotto su 102 pazienti pediatrici che identifica nuove varianti patogenetiche.
50. Vatta M, Mohapatra B, Jimenez S, et al. Mutations in Cypher/ZASP in patients with dilated cardiomyopathy and left ventricular non-compaction. J Am Coll Cardiol 2003;42:2014-27.
51. Ichida F, Tsubata S, Bowles KR, et al. Novel gene mutations in patients with left ventricular non-compaction or Barth syndrome. Circulation 2001;103:1256-63.
52. Milano A, Vermeer AM, Lodder EM, et al. HCN4 mutations in multiple families with bradycardia and left ventricular noncompaction cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol 2014;64:745-56.
53. Maron BJ, Udelson JE, Bonow RO, et al. Eligibility and disqualification recommendations for competitive athletes with cardiovascular abnormalities: Task Force 3: hypertrophic cardiomyopathy, arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy and other cardiomyopathies, and myocarditis: a scientific statement from the American Heart Association and American College of Cardiology. J Am Coll Cardiol 2015;66:2362-71.
54. Protocolli cardiologici per il giudizio di idoneità allo sport agonistico 2017. Roma: CESI; 2017:111-2.