

## Miocardopatía No Compactada - una Visión Actual

Leonardo Vieira da Rosa, Vera Maria Cury Salemi, Leonardo Machado Alexandre, Charles Mady

Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, SP - Brasil

### Resumen

La miocardopatía no compactada aislada es una enfermedad rara, que probablemente surge en el período embrionario, con la parada intrauterina de la compactación miocárdica en el comienzo del desarrollo fetal, y que determina trabeculaciones miocárdicas prominentes con recesos intertrabeculares profundos y espesamiento del miocardio en dos capas distintas (compactado y no compactado). Aunque descripta inicialmente en la población pediátrica o en conjunto con cardiopatía congénita, se puede comprender que esa enfermedad ocurre de forma aislada, porque el diagnóstico es cada vez más común en pacientes adultos que no presentan otra enfermedad cardíaca. Las manifestaciones clínicas son altamente variables, porque parten de la ausencia de síntomas a la insuficiencia cardíaca congestiva, arritmias y tromboembolismo sistémico. La ecocardiografía es el procedimiento diagnóstico más utilizado, sin embargo el poco conocimiento sobre esa enfermedad, su semejanza con otras afecciones miocárdicas y la limitación de la técnica ecocardiográfica empleada hacen que el diagnóstico sea postergado. Esta revisión pretende mostrar que otras modalidades de imagen como resonancia magnética, tomografía computarizada y ventriculografía izquierda son alternativas diagnósticas.

### Introducción

Los primeros casos relatados de miocardopatía no compactada (MNC) fueron asociados a la enfermedad cardíaca congénita con obstrucciones de vía de salida del ventrículo izquierdo y derecho, malformaciones congénitas cianóticas complejas y anomalías coronarias<sup>1</sup>. La forma aislada de la no compactación miocárdica fue primeramente relatada por Chin et al<sup>2</sup> en 1990, que describió ocho casos de la enfermedad<sup>2</sup>.

La miocardopatía no compactada es un desorden raro, clasificada como cardiomiopatía primaria genéticamente determinada por la Asociación Americana de Cardiología<sup>3</sup>

### Palabras clave

Cardiomiopatías, estructuras embrionarias/anormalidades, feto/anormalidades, cardiopatías congénitas.

o como miocardopatía no clasificada por la Organización Mundial de la Salud. Se caracteriza por los siguientes aspectos:

- Alteración en la pared miocárdica debido a la prominencia de sus trabeculaciones con recesos intertrabeculares profundos que pueden ser secundarios a la parada intrauterina de la compactación miocárdica que ocurre en los primordios del desarrollo fetal; el resultado son dos láminas presentadas por el miocardio, en que una es compactada, y la otra, no compactada<sup>4,5</sup>.
- Continuidad entre la cavidad ventricular y los recesos intertrabeculares, que son llenados con sangre del ventrículo y que no poseen comunicación con el sistema coronario epicárdico.
- Disminución de la reserva del flujo coronario evaluado por el PET-CT, observado en la mayoría de los segmentos que presentan anomalías de movimiento de la pared ventricular<sup>6</sup>.

La prevalencia de la MNC en la población general aun no fue determinada. Mientras tanto, en una población de pacientes sometidos a evaluación ecocardiográfica, se identificaron 34 casos en 15 años de control, lo que representó 0,014% de los ecocardiogramas realizados<sup>7</sup>. Sin embargo, ese es un dato probablemente subestimado, visto que la calidad de imagen de ese método mejoró mucho en los últimos años. Estudios más recientes determinaron una prevalencia de la enfermedad en miembros de familias afectadas de alrededor de 18% a 50%<sup>8</sup>.

### Patogénesis y genética de la no compactación

Durante el desarrollo embrionario del miocardio, hay una red de fibras musculares cardíacas flojamente entrelazadas y separadas por profundos recesos que ligan la pared miocárdica con la cavidad ventricular. Aproximadamente entre la 5ª y la 8ª semanas, esa malla esponjosa de fibras y espacios intertrabeculares se compactará en la dirección del epicardio al endocardio y de la base al ápice cardíaco<sup>4,9</sup>. Al mismo tiempo en que ocurre la compactación, la circulación coronaria se desarrolla con la reducción de los recesos intertrabeculares y la formación de capilares. Ese proceso envuelve la secreción de factores de crecimiento endotelial, tales como neuregulinas y angiopoyetinas<sup>4,10</sup>.

La causa de la no compactación aun no es totalmente comprendida, pero se cree que la sobrecarga de presión o isquemia miocárdica tengan papel en la regresión de los sinusoides embrionarios. Ese proceso resultará en la persistencia de los espacios intertrabeculares, pudiendo tener, en algunos casos, comunicación directa con cavidad ventricular y circulación coronaria<sup>7</sup>.

Correspondencia: Leonardo Vieira da Rosa •

Rua Alves Guimarães, 518/193 - Pinheiros - 05407-000 - São Paulo, SP - Brasil  
E-mail: vieira27130@yahoo.com.br, vieira27130@hotmail.com

Artículo recibido el 09/11/09; revisado recibido el 16/03/10; aceptado el 28/04/10.

En relación a los hallazgos de microscopía electrónica, no existe un estándar histológico específico, aunque algunos estudios hayan descrito presencia de necrosis y fibrosis en la biopsia endomiocárdica<sup>11-14</sup>.

Algunas anomalías cardíacas pueden estar asociadas a la MNC:

- Miocardio no compactado con sinusoides y fístulas de la arteria coronaria derecha puede presentar anomalías congénitas en las vías de salida de los ventrículos izquierdo y derecho<sup>15</sup>.
- Presencia de anomalía de Ebstein, válvula aórtica bivalvular y transposición de los grandes vasos<sup>16,17</sup>. Pacientes con MNC también pueden presentar defecto en el septo ventricular<sup>18</sup>.
- La MNC puede ocurrir en enfermedades metabólicas y síndromes genéticos, incluyendo el síndrome de Barth, la enfermedad de Charco-Marie-Tooth y el síndrome de Melnick-Needles<sup>19</sup>.

La MNC puede ser genéticamente esporádica o familiar. En un estudio, seis de 34 pacientes (18%) presentaban historia familiar de MNC<sup>7</sup>. Algunos individuos afectados pueden ser detectados por el rastreo de los parientes asintomáticos de pacientes afectados.

Diferentes genes han sido identificados:

- Mutaciones en el gen G4.5, encontrado en los tafazzins, son responsables por el síndrome de Barth.
- Mutación (P121L) en el gen que codifica la alfadistrobreína, proteína citoesquelética, y el factor de transcripción NKX2.5 fue encontrada en una familia con MNC y enfermedad cardíaca congénita<sup>3,20,21</sup>.
- Mutación del gen para proteína citoesquelética, CYPHER/ZASP, fue encontrada en una familia y en tres casos esporádicos<sup>22,23</sup>.
- El *locus* en el cromosoma 11p15 fue visto en una familia con penetrancia autosómica dominante<sup>24</sup>.
- La mutación E101K de la actina cardíaca alfa ha sido identificada en familias con MNC, defecto septal y cardiomiopatía hipertrófica apical<sup>25</sup>.

## Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas de la MNC son muy variables (Tabla 1). Los pacientes pueden ser asintomáticos o demostrar síntomas de insuficiencia cardíaca, arritmias o tromboembolismo<sup>25-27</sup>. En una pequeña serie de 16 casos, la media de tiempo del comienzo de los síntomas, después del diagnóstico, fue de 3,5 años<sup>4</sup>. La frecuencia de esas manifestaciones fue ilustrada en una serie más reciente de 34 pacientes de esos mismos autores<sup>7</sup>. En ese estudio, en el momento del diagnóstico, las manifestaciones clínicas incluían: disnea - 27 pacientes (79%); insuficiencia cardíaca (IC) clase funcional III y IV - 12 pacientes (35%); dolor torácico - 9 pacientes (26%); fibrilación atrial crónica - 9 pacientes (26%).

La mayoría de los pacientes con miocardiopatía no compactada presentarán, a lo largo de los años, síntomas de insuficiencia ventricular. El origen de la disfunción en esos pacientes aun es oscura, pero se cree que la disfunción microcirculatoria y, consecuentemente, la hipoperfusión

subendocárdica corroboran de forma determinante para ese cuadro<sup>2</sup>.

Los hallazgos electrocardiográficos son frecuentemente anormales, pero ninguna alteración específica fue identificada<sup>7</sup>. Las anomalías que pueden ser descritas son, básicamente, bloqueos de rama y arritmias, como fibrilación atrial y taquicardia ventricular. Una posible asociación con bradicardia y Síndrome de Wolff Parkinson White fue descrita en 18% de los pacientes pediátricos con MNC<sup>20,28,29</sup>.

## Diagnóstico

El diagnóstico de la miocardiopatía no compactada es frecuentemente realizado por la ecocardiografía. Sin embargo, otras modalidades de imagen como la resonancia magnética, el método más escogido, tomografía computada y ventriculografía izquierda pueden diagnosticar o confirmar la sospecha clínica.

Los principales diagnósticos diferenciales de la MNC incluyen: cardiomiopatía dilatada, enfermedad cardíaca hipertensiva, cardiomiopatía hipertrófica apical, cardiomiopatía infiltrativa, y endomiocardiofibrosis.

### A. Ecocardiograma

Es utilizado como método inicial en el diagnóstico y control<sup>7,30</sup>. Los criterios ecocardiográficos propuestos incluyen aquellos basados en estudios observacionales de tres autores: Chin et al<sup>2</sup>, Jenni et al<sup>30,31</sup> y Stollberger et al<sup>32</sup>:

#### 1. Los criterios propuestos por Chin et al<sup>2</sup>

Presencia de  $x/y < 0,5$ , en que:

**X** = distancia de la superficie epicárdica hasta el receso trabecular;

**Y** = distancia de la superficie epicárdica hasta el pico de las trabeculaciones.

Esos criterios son aplicados para trabeculaciones del ápice del ventrículo izquierdo con imágenes apical cuatro-cámaras o subxifoide en el final de la diástole.

#### 2. Criterios propuestos por Stollberger et al<sup>32</sup>

- Presencia de más de tres trabeculaciones en la pared ventricular izquierda, con localización apical de los músculos papilares, visible en un único plano de la imagen.
- Espacios intertrabeculares profundos desde la cavidad ventricular, visualizados por imagen al Doppler color.

#### 3. Criterios propuestos por Jenni et al<sup>30,31</sup>

- Ausencia de anomalías cardíacas coexistentes.
- Espesamiento segmentario de la pared miocárdica del ventrículo izquierdo con dos láminas: una lámina epicárdica fina y una lámina endocárdica espesa con prominentes trabeculaciones y recesos profundos. La

**Tabla 1 - Características clínicas y demográficas de pacientes con miocardiopatía ventricular no compactada**

	Chin <sup>2</sup>	Ritter <sup>4</sup>	Ichida <sup>26</sup>	Oechslin <sup>7</sup>	Stolberg <sup>22</sup>
Pacientes	8	17	27	34	62
Hombres %	63	82	56	74	70
Media de edad al diagnóstico (años)	7	45	5	40	50
Franja etárea (años)	0,9 la 22,5	18 la 71	0 la 15	16 la 71	18 la 75
Control (años)	<=5	<=6	<=17	<=11	<=6
Dimorfismo facial (%)	38	0	33	0	...
Ocurrencia familiar (%)	50	12	44	18	...
Ubicación de los segmentos no compactados					
Ápice	mayoría	100	100	94	98
Pared inferior	...	100	70	84	8
Pared lateral	...	...	41	100	19
ECG - anormal	88	88	88	94	92
Bloqueo de rama	25*	47	15	56	26
S. Wolf-Parkinson-white	13	0	15	0	3
Taquicardia ventricular	38	47	0	41	18
Fibrilación atrial	...	29	...	26	5
Disfunción sistólica ventricular izquierda	63	76	60	82	58
Insuficiencia cardíaca congestiva	63	53	30	68	73
Embolismo sistémico	38	24	0	21	...
Embolia pulmonar	0	6	7	9	...
Trombo ventricular	25	6	0	9	...
Transplante cardíaco	0	12	4	12	...
Desórdenes neuromusculares	...	...	...	...	82
Mortalidad	38	47	7	35	...
Muerte súbita	13	18	0	18	...

Adaptación de Rigopoulos et al<sup>33</sup>.

razón del miocárdico no compactado con miocárdico compactado en el final de la sístole es > 2:1;

- Ubicación de las trabéculas generalmente en las paredes apical/lateral, media/inferior del ventrículo izquierdo. La mayoría de los segmentos no compactados es hipocinética.
- Por el Doppler color puede ser identificado flujo entre los recesos intertrabeculares (Figura 1).

Los criterios diagnósticos comúnmente utilizados son aquellos propuestos por Jenni et al<sup>30</sup> y Frischknecht et al<sup>31</sup>. Son criterios ecocardiográficos disponibles con mayor precisión. El estudio realizado por Frischknecht et al, que fundamentó tales criterios, fue retrospectivo y ciego, en el que se evaluaron 19 pacientes con miocardiopatía no compactada, 31 con cardiopatía dilatada idiopática, 22 con miocardiopatía hipertensiva y 86 con enfermedad valvular cardíaca grave con disfunción. De los pacientes con MNC, todos presentaban las dos estructuras laminares con espesamiento de la pared del ventrículo izquierdo, recesos perfundidos evaluados por el Doppler en 95% y segmentos hipocinéticos en 89%.

La ubicación de las trabeculaciones en la pared miocárdica se encuentra más comúnmente en ápice y en las paredes lateral e inferior del ventrículo izquierdo<sup>33</sup> (Tabla 2).

### Resonancia magnética cardíaca

Tradicionalmente, la no compactación del ventrículo izquierdo es diagnosticada por la ecocardiografía, cuando la relación del miocardio no compactado para compactado es superior a dos. Sin embargo, la ecocardiografía no puede, muchas veces, visualizar la región apical de la mejor manera, llevando a la subestimación del grado de no compactación ventricular izquierda. Con eso, la resonancia cardíaca se volvió el método de elección para confirmar o descartar el diagnóstico de la MNC, pues provee una descripción más detallada de la morfología cardíaca en cualquier plano de imagen (Fig. 2). Una relación del miocardio no compactado al compactado > 2,3 produce la mayor sensibilidad (86%) y especificidad (99%) en el diagnóstico<sup>34,35</sup>. La eficacia del diagnóstico realizado por la resonancia fue evaluada por un estudio con siete pacientes con MNC, comparando con 170 pacientes sanos, atletas,

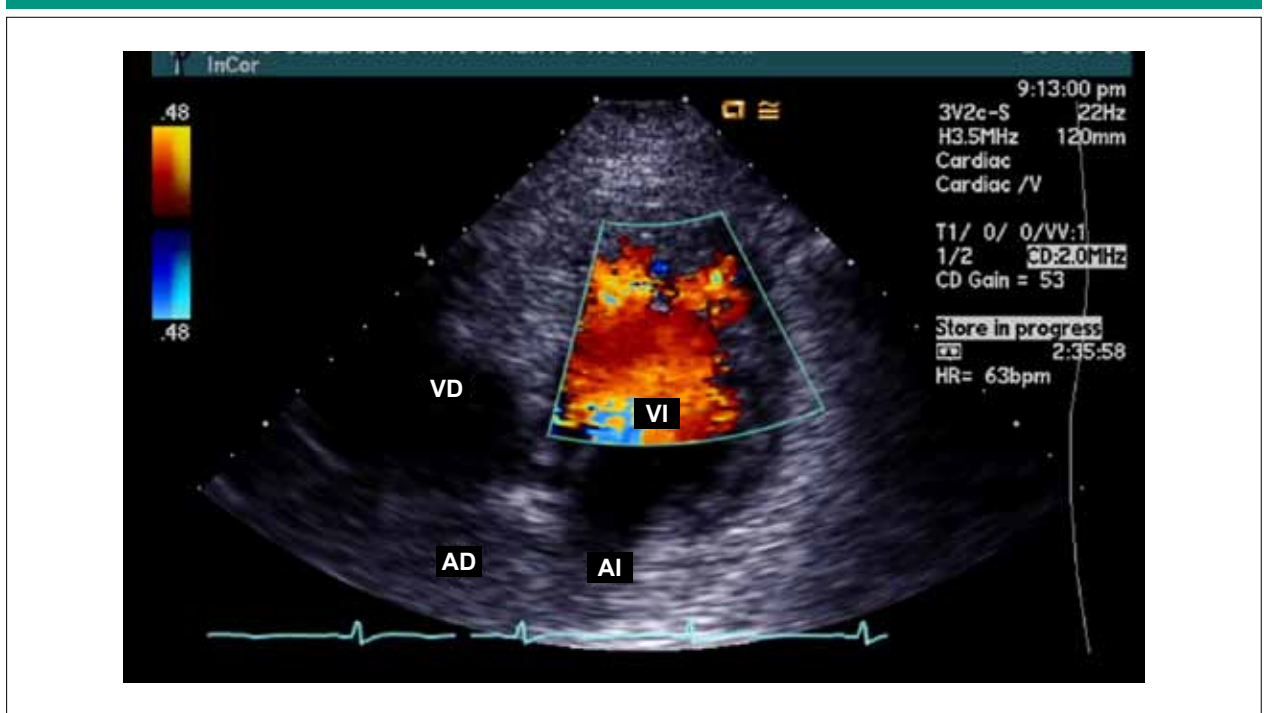


Fig. 1 - Ecocardiograma, imagen apical cuatro cámaras, demostrando trabeculaciones y recesos intertrabeculares en el ventrículo izquierdo. Por el doppler color se verifica el flujo en las trabéculas.

Tabla 2 - Ubicación de las trabeculaciones en pacientes con diagnóstico de miocardiopatía no compactada

	Pacientes pediátricos Ichida <sup>26</sup>	Pacientes adultos Oechslin <sup>7</sup>	Sengupta <sup>41</sup>
Ápice VI	100%	94%	100%
Pared inferior	70%	94%	95%
Pared lateral	41%	100%	100%
Segmentos basales del VI		< 20%	< 27%

VI - ventrículo izquierdo.

pacientes con miocardiopatía hipertrófica, enfermedad cardíaca hipertensiva y estenosis aórtica<sup>35</sup> y fue observado:

1. Áreas de no compactación son más comúnmente encontradas en las porciones apical y lateral del ventrículo izquierdo<sup>35</sup>.
2. La relación miocárdico no compactado y compactado debe ser mayor que 2,3 durante la diástole (sensibilidad de 86% y especificidad de 99%)<sup>35</sup>.

#### Limitaciones de los criterios de los diagnósticos

Ya existen evidencias suficientes que apoyan el concepto de miocardiopatía no compactada como una enfermedad real y que puede, en algunos casos, tener asociación con otras anomalías cardíacas y sistémicas, principalmente desórdenes neuromusculares. Entre tanto, estudio reciente<sup>36</sup> demostró que una gran proporción de pacientes con diagnóstico de insuficiencia cardíaca sistólica llena los criterios utilizados

para MNC, por lo menos cuando esos criterios son aplicados a posteriori. También se verificó que 8,3% de los controles normales enrolados en ese estudio llenaban tales criterios, sugiriendo que trabeculaciones prominentes podrían ser más un hallazgo incidental. Eso es particularmente verdadero en personas de la raza negra, que tienen una mayor incidencia de hipertrabeculación que cumplen los actuales criterios de diagnóstico, independientemente de la presencia de la enfermedad ventricular izquierda.

Para evitar un exceso de diagnósticos de MNC, se recomienda la confirmación de la sospecha diagnóstica con el uso de la resonancia cardíaca, justamente para diferenciar las trabéculas de bandas aberrantes, falsos tendones e inserción anormal de músculos papilares. Considerar diagnóstico diferencial con trombos, cardiomiopatía hipertrófica apical, fibroma, proceso obliterante, hematoma intramiocárdico, metástasis cardíacas o absceso intramiocárdico (Tabla 3)<sup>37,38</sup>.

En niños, esa cardiomiopatía debe ser diferenciada de la atresia valvular pulmonar, con septo interventricular intacto y de patologías que puedan inducir obstrucción del flujo de salida del ventrículo izquierdo. Algunos tumores cardíacos como los hemangiomas, que son caracterizados por la proliferación de vasos sanguíneos, pueden tener la apariencia de recesos<sup>26</sup>.

#### Tratamiento

Las principales complicaciones relacionadas a la miocardiopatía no compactada son tromboembolismo, arritmias y insuficiencia cardíaca progresiva. La prevención de las complicaciones tromboembólicas han sido blanco de

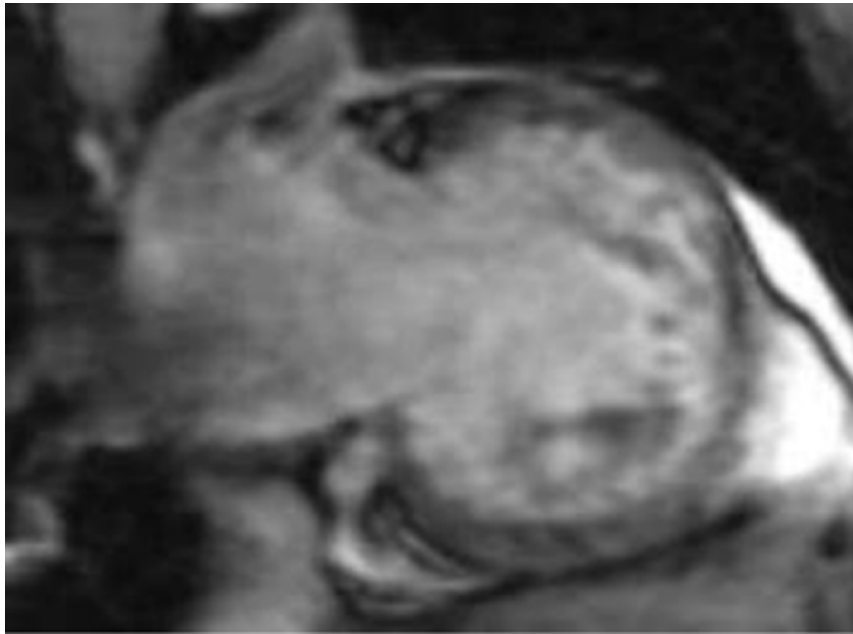


Fig. 2 - Adquisiciones acopladas al ECG, en cine FIESTA, al final de la diástole, en el plano eje largo del VI. Notar el espesor total de la pared y el aumento de la trabeculación subendocárdica del VI. La relación espesor miocárdica diastólica no compactada (trazado rojo/trazado verde) máxima fue de 3,8. La relación media de 2,4.

**Tabla 3 - Diagnósticos alternativos cuando aspectos de la MCNC están presentes en el ecocardiograma y que pueden ser confirmados por la resonancia cardíaca**

Corazón de atleta	Enfermedad de Fabry
Sarcoidosis cardíaca	Amiloidosis primaria
Cardiomiopatía hipertrófica	Tumores cardíacos
Ataxia de Friedrich	Hiperparatiroidismo
Síndrome Hipereosinofílico	Síndrome de Noonan
Síndrome Klinefelter	Enfermedad de Pompe
Desórdenes del glucógeno	Feocromocitoma

intensos debates, algunos autores recomiendan anticoagulación profiláctica, a largo plazo, para todos los pacientes con diagnóstico de no compactación ventricular, independientemente de la función ventricular<sup>4,7</sup>. Mientras tanto, el riesgo de tromboembolismo es probablemente menor de lo que se creía anteriormente, con eso algunas directrices, incluyendo la brasileña<sup>39</sup>, recomiendan anticoagulación a los pacientes que presentan función sistólica disminuida con fracción de eyección inferior a 40%, historia de tromboembolismo o fibrilación atrial<sup>8</sup>. Se preconiza el uso de la aspirina en pacientes asintomáticos y con función sistólica normal. En relación a los betabloqueantes, su utilización en la disfunción ventricular izquierda promovida por la no compactación es hecha por extrapolación de las indicaciones de manejo en la insuficiencia cardíaca. Aunque los resultados sean escasos, deben ser utilizados, juntamente con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensinógeno (IECAS). Existe apenas un único estudio que evaluó el uso de betabloqueante en niños con MNC<sup>40</sup>.

Debido a la frecuencia aumentada de taquicardia ventricular y riesgo significativo de muerte súbita, la evaluación de arritmias atriales y ventriculares por el monitoreo ambulatorio del ECG debe ser realizada anualmente. En el caso de arritmia ventricular sintomática y en el contexto de la función sistólica perjudicada, la prevención de un evento sustentado y de arritmia potencialmente letal es indicada por medio de agentes antiarrítmicos o de desfibriladores cardíacos implantables, de acuerdo con las directrices internacionales. Rastreo ecocardiográfico de los familiares ha sido preconizado. Debido a la gran prevalencia de desórdenes neuromusculares relacionadas en pacientes con MNC, evaluaciones neurológicas y musculoesqueléticas son también recomendadas.

El motivo por el cual existe una asociación frecuente entre no compactación y desórdenes neuromusculares es desconocido. La prevalencia de desórdenes neuromusculares fue de 82% en 49 pacientes con MNC que fueron investigados neurológicamente<sup>32</sup>. En algunos de esos casos, el trastorno neuromuscular aun no se había manifestado clínicamente. En tales casos, el diagnóstico de la MNC puede llevar al diagnóstico neurológico, por eso, se recomienda que los pacientes con MNC sean sometidos a exámenes neurológicos, independientemente de haber o no síntomas.

Oechslin et al<sup>7</sup> relataron que ciertas características clínicas eran observadas más frecuentemente en los pacientes que fueron a óbito, comparados a los sobrevivientes con MNC, incluyendo mayor diámetro diastólico final del ventrículo izquierdo, baja fracción de eyección, clase funcional III-IV (*Nova York Heart Association*), fibrilación atrial persistente o permanente y bloqueo de rama. Pacientes con esas características son de alto riesgo y candidatos precoces

a intervenciones agresivas, incluyendo consideración de cardiodesfibrilador implantable y evaluación para trasplante.

El pronóstico de los pacientes con miocardiopatía no compactada es determinado por el grado y progresión de la insuficiencia cardíaca, presencia de eventos tromboembólicos y arritmias. En una serie inicial, aproximadamente 60% de los pacientes sufrieron muerte súbita o fueron sometidos a trasplante cardíaco, en el plazo de seis años después del diagnóstico<sup>4</sup>. De forma similar, en otra serie de 34 adultos con MNC aislada, 47% de aquellos pacientes murieron o fueron sometidos a trasplante cardíaco, en un período de *follow-up* de  $44 \pm 39$  meses<sup>7</sup>. La ocurrencia de eventos embólicos, arritmias ventriculares y muerte súbita parece ser considerablemente menor en los enfermos pediátricos<sup>26</sup> cuando es comparada a la subpoblación de adultos en la descripción inicial de Chin et al<sup>2</sup>, a pesar de que aproximadamente 90% de los enfermos seguidos en un período de diez años desarrollaron disfunción ventricular izquierda. Recientemente, Murphy et al<sup>8</sup> observaron mejora en el pronóstico, comparándolo al que fuera relatado en estudios previos. Durante un período medio de 46 meses, se encontró una muerte en una cohorte de 45 pacientes con no compactación ventricular, que pasó por un estrecho control clínico con intervalos regulares cada seis meses en centro especializado.

## Conclusión

La miocardiopatía no compactada es una enfermedad con diagnóstico creciente en la práctica clínica y que

puede, en algunos casos, tener asociación con otras anomalías cardíacas y sistémicas, principalmente desórdenes neuromusculares. Su presentación clínica es altamente variable y puede ser asintomática en muchos casos, o llevar a la insuficiencia cardíaca grave y muerte súbita en otros. La alta incidencia de miocardiopatía no compactada verificada en los últimos años, principalmente debido a la mejora de las técnicas ecocardiográficas y utilización de la resonancia cardíaca, sugiere que la hipertrabeculación ocurre también en otras comorbilidades y que puede ser falsamente diagnosticada como no compactación ventricular<sup>41</sup>. Siendo así, sugerimos que el diagnóstico de sospecha de no compactación miocárdica sea criteriosamente evaluado por los métodos de imagen para evitar el diagnóstico inapropiado y exagerado.

## Potencial Conflicto de Intereses

Declaro no haber conflicto de intereses pertinentes.

## Fuentes de Financiación

El presente estudio no tuvo fuentes de financiación externas.

## Vinculación Académica

No hay vinculación de este estudio a programas de postgrado.

## Referencias

1. Bellet S, Gouley BA. Congenital heart disease with multiple cardiac anomalies: report of a case showing aortic atresia, fibrous scar in myocardium and embryonal sinusoidal remains. *Am J Med Sci.* 1932; 183: 458-65.
2. Chin TK, Perloff JK, Williams RG, Jue J, Mohrmann R. Isolated noncompaction of left ventricular myocardium: a study of eight cases. *Circulation.* 1990; 82 (2): 507-13.
3. Maron BJ, Towbin JA, Thiene G, Antzelevitch C, Corrado D, Arnett D, 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 (14): 1807-16.
4. Ritter M, Oechslin E, Sutsch G, Attenhofer C, Schneider J, Jenni R. Isolated noncompaction of the myocardium in adults. *Mayo Clin Proc.* 1997; 72 (1): 26-31.
5. Weiford BC, Subbarao VD, Mulhern KM. Noncompaction of the ventricular myocardium. *Circulation.* 2004; 109 (24): 2965-71.
6. Jenni R, Wyss CA, Oechslin EN, Kaumann PA. Isolated ventricular noncompaction is associated with coronary microcirculatory dysfunction. *J Am Coll Cardiol.* 2002; 39 (3): 450-4.
7. 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 (2): 493-500.
8. Murphy RT, Thaman R, Blanes JC, Ward D, Sevdalis E, Papra E, et al. Natural history and familial characteristics of isolated left ventricular non-compaction. *Eur Heart J.* 2005; 26 (2): 187-92.
9. Taylor GP. Cardiovascular system. In: Dimmick JE, Kalousek DK, eds. *Developmental pathology of the embryo and fetus.* Philadelphia, Pa: Lippincott; 1992. p. 467-508.
10. Zambrano E, Marshalko SJ, Jaffe CC, Hui P. Isolated noncompaction of the ventricular myocardium: clinical and molecular aspects of a rare cardiomyopathy. *Lab Invest.* 2002; 82 (2): 117-22.
11. Finsterer J, Stollberger C, Feichtinger H. Histological appearance of left ventricular hypertrabeculation/noncompaction. *Cardiology.* 2002; 98 (3): 162-4.
12. Conraads V, Paelinck B, Vorlat A, Goethals M, Jacobs W, Vrints C. Isolated non-compaction of the left ventricle: a rare indication for transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2001; 20 (8): 904-7.
13. Daimon Y, Watanabe S, Takeda S, Hijikata Y, Komuro I. Two-layered appearance of noncompaction of the ventricular myocardium on magnetic resonance imaging. *Circ J.* 2002; 66 (6): 619-21.
14. Hamamichi Y, Ichida F, Hashimoto I, Uese KH, Miyawaki T, Tsukano S, et al. Isolated noncompaction of the ventricular myocardium: ultrafast computer tomography and magnetic resonance imaging. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2001; 17 (4): 305-14.
15. Lauer RM, Fink HP, Petry EL, Dunn MI, Diehl AM. Angiographic demonstration of intramyocardial sinusoids in pulmonary-valve atresia with intact ventricular septum and hypoplastic right ventricle. *N Engl J Med.* 1964; 271: 68-72.
16. Attenhofer Jost CH, Connolly HM, O'Leary PW, Warnes CA, Tajik AJ, Seward JB. Left heart lesions in patients with Ebstein anomaly. *Mayo Clin Proc.* 2005; 80 (3): 361-8.
17. Friedberg MK, Ursell PC, Silverman NH. Isomerism of the left atrial appendage associated with ventricular noncompaction. *Am J Cardiol.* 2005; 96 (7): 985-90.

18. Lilje C, Razek V, Joyce JJ, Rau T, Finckh BF, Weiss F, et al. Complications of non-compaction of the left ventricular myocardium in a paediatric population: a prospective study. *Eur Heart J*. 2006; 27 (15): 1855-60.
19. Zaragoza MV, Arbustini E, Narula J. Noncompaction of the left ventricle: primary cardiomyopathy with an elusive genetic etiology. *Curr Opin Pediatr*. 2007; 19 (6): 619-27.
20. Ichida F, Tsubata S, Bowles KR, Haneda N, Uese K, Miyawaki T, et al. Novel gene mutations in patients with left ventricular noncompaction or Barth syndrome. *Circulation*. 2001; 103 (9): 1256-63.
21. Xing Y, Ichida F, Matsuoka T, Isobe T, Ikemoto Y, Higaki T, et al. Genetic analysis in patients with left ventricular noncompaction and evidence for genetic heterogeneity. *Mol Genet Metab*. 2006; 88 (1): 71-7.
22. Vatta M, Mohapatra B, Jimenez S, Sanchez X, Faulkner G, Perles Z, et al. Mutations in cypher/ZASP in patients with dilated cardiomyopathy and left ventricular non-compaction. *J Am Coll Cardiol*. 2003; 42 (11): 2014-27.
23. Sasse-Klaassen S, Probst S, Gerull B, Oechslin E, Nürnberg P, Heuser A, et al. Novel gene locus for autosomal dominant left ventricular noncompaction maps to chromosome 11p15. *Circulation*. 2004; 109 (22): 2720-3.
24. Monserrat L, Hermida-Prieto M, Fernandez X, Rodríguez I, Dumont C, Cazón L, 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 (16): 1953-61.
25. Conces DJ Jr, Ryan T, Tarver RD. Noncompaction of ventricular myocardium: CT appearance. *Am J Roentgenol*. 1991; 156 (4): 717-8.
26. Ichida F, Hanamichi Y, Miyawaki T, Ono Y, Kamiya T, Akagi T, et al. Clinical features of isolated noncompaction of the ventricular myocardium: long-term clinical course, hemodynamic properties, and genetic background. *J Am Coll Cardiol*. 1999; 34 (1): 233-40.
27. Hook S, Ratliff NB, Rosenkranz E, Sterba R. Isolated noncompaction of the ventricular myocardium. *Pediatr Cardiol*. 1996; 17 (1): 43-5.
28. Pignatelli RH, McMahon CJ, Dreyer WJ, Denfield SW, Price J, Belmont JW, et al. Clinical characterization of left ventricular noncompaction in children: a relatively common form of cardiomyopathy. *Circulation*. 2003; 108 (21): 2672-8.
29. Salerno JC, Chun TU, Rutledge JC. Sinus bradycardia, Wolff Parkinson White, and left ventricular noncompaction: an embryologic connection? *Pediatr Cardiol*. 2008; 29 (3): 679-82.
30. 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 (6): 666-71.
31. Frischknecht BS, Jost CH, Oechslin EN, Seifert B, Hoigné P, Roos M, et al. Validation of noncompaction criteria in dilated cardiomyopathy, and valvular and hypertensive heart disease. *J Am Soc Echocardiogr*. 2005; 18 (8): 865-72.
32. Stollberger C, Finsterer J, Blazek G. Left ventricular hypertrabeculation/noncompaction and association with additional cardiac abnormalities and neuromuscular disorders. *Am J Cardiol*. 2002; 90 (8): 899-902.
33. Rigopoulos A, Rizos IK, Aggeli C, Kloufetos P, Papacharalampous X, Stefanadis C, et al. Isolated left ventricular noncompaction: an unclassified cardiomyopathy with severe prognosis in adults. *Cardiology*. 2002; 98 (1-2): 25-32.
34. Daimon Y, Watanabe S, Takeda S, Higikata Y, Komuro I. Two-layered appearance of noncompaction of the ventricular myocardium on magnetic resonance imaging. *Circ J*. 2002; 66 (6): 619-21.
35. Petersen SE, Selvanayagam JB, Wiesmann F, Robson MD, Francis JM, Andersen RH, et al. Left ventricular non-compaction: insights from cardiovascular magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol*. 2005; 46 (1): 101-5.
36. Kohli SK, Pantazis AA, Shah JS, Adeyemi B, Jackson G, McKenna WJ, et al. Diagnosis of left-ventricular noncompaction in patients with left-ventricular systolic dysfunction: time for a reappraisal of diagnostic criteria? *Eur Heart J*. 2008; 29 (1): 89-95.
37. Stollberger C, Finsterer J. Pitfalls in the diagnosis of left ventricular hypertrabeculation/non-compaction. *Postgrad Med J*. 2006; 82 (972): 679-83.
38. Alhabshan F, Smallhorn JF, Golding F, Musewe N, Freedom RM, Yoo SJ. Extent of myocardial non-compaction: comparison between MRI and echocardiographic evaluation. *Pediatr Radiol*. 2005; 35 (11): 1147-51.
39. Bocchi EA, Braga FGM, Ferreira SMA, Rohde LEP, Oliveira WA, Almeida DR, et al/Sociedade Brasileira de Cardiologia. III Diretriz brasileira de insuficiência cardíaca crônica. *Arq Bras Cardiol*. 2009; 93 (1 supl.1): 1-71.
40. Toyono M, Kondo C, Nakajima Y, Nakazawa M, Momma K, Kusakabe K. Effects of carvedilol on left ventricular function, mass, and scintigraphic findings in isolated left ventricular non-compaction. *Heart*. 2001; 86 (1): E4.
41. Sengupta PP, Mohan JC, Mehta V, Jain V, Arora R, Pandian NG, et al. Comparison of echocardiographic features of noncompaction of the left ventricle in adults versus idiopathic dilated cardiomyopathy in adults. *Am J Cardiol*. 2004; 94 (3): 389-91.