

CARDIOMIOPATIA IPERTROFICA

F. Cecchi, M. A. Losi, S. Nistri, A. Sgalambro

INTRODUZIONE

La Cardiomiopatia Ipertrica (CMI) è una malattia ereditaria dovuta a mutazioni di numerosi geni, per lo più sarcomerici, caratterizzata da ipertrofia del ventricolo sinistro (IVS) o biventricolare in assenza di cause cardiache e/o sistemiche capaci di indurre un simile grado di ipertrofia^{1,2}. La distribuzione dell'ipertrofia è eterogenea e varia da forme localizzate con aumento di spessore lieve, a forme con distribuzione diffusa ed ipertrofia massiva. Sul piano istopatologico sono presenti ipertrofia dei cardiomiociti, spesso mal allineati (disarray), aree di fibrosi, riduzione del lume delle arterie coronariche intramurali per ipertrofia della tunica media. Utilizzando in ecocardiografia (ECO) un valore di spessore di parete ≥ 15 mm, la CMI ha una prevalenza nella popolazione generale di 1:500 (2 per mille)³. Aspetti peculiari della CMI sono l'ostruzione dinamica all'efflusso ventricolare sinistro, associata spesso ad insufficienza mitralica, lembi mitralici allungati o anomala inserzione dei muscoli papillari, la disfunzione diastolica e l'ipoperfusione miocardica da disfunzione del microcircolo, che può indurre ischemia e rimodellamento ventricolare sinistro nel lungo termine.

La presentazione clinica è variabile: il decorso clinico può essere stabile e benigno, oppure caratterizzato da sintomi invalidanti anche severi e refrattari alla terapia, stroke cardio-embolico, morte improvvisa o scompenso. In un sottogruppo (~5%) di pazienti si osserva un grado variabile di rimodellamento cardiaco, caratterizzato da progressiva dilatazione atriale sinistra, riduzione dello spessore parietale e della frazione d'eiezione e, talora, aumento dei volumi che, in alcuni casi, può rendere difficile la distinzione con una Cardiomiopatia dilatativa⁴⁻⁵.

IDENTIFICAZIONE DEL RUOLO DELLA METODICA ECO NEL PERCORSO CLINICO DELLA PATOLOGIA ED IN PARTICOLAR MODO NEGLI SNODI DECISIONALI

La dispnea è il sintomo più frequente; è generalmente causata dall'aumento delle pressioni intraventricolari determinato dalla disfunzione diastolica e/o dall'ostruzione all'efflusso, quest'ultima non sempre evidente a riposo. L'ostruzione può essere abolita farmacologicamente (beta-bloccanti e/o disopiramide) o, in caso di insuccesso, con l'intervento di miectomia estesa, che presenta dati consolidati di efficacia a lungo termine, oppure mediante alcolizzazione dei rami settali, indicata in un sottogruppo di pazienti, in particolare negli anziani o quelli con alto rischio operatorio. L'ECO permette di identificare entità e meccanismo dell'ostruzione, di valutare nel follow-up l'esito delle differenti opzioni terapeutiche. E' indispensabile anche nel corso delle procedure interventistiche. In caso di intervento chirurgico l'ECO transesofagea (ETE) permette di valutare l'estensione della miectomia e la necessità e l'esito di una eventuale correzione di anomalie strutturali dell'apparato valvolare mitralico. Durante l'alcolizzazione settale l'ECO con mezzo di contrasto consente di identificare il ramo settale da iniettare.

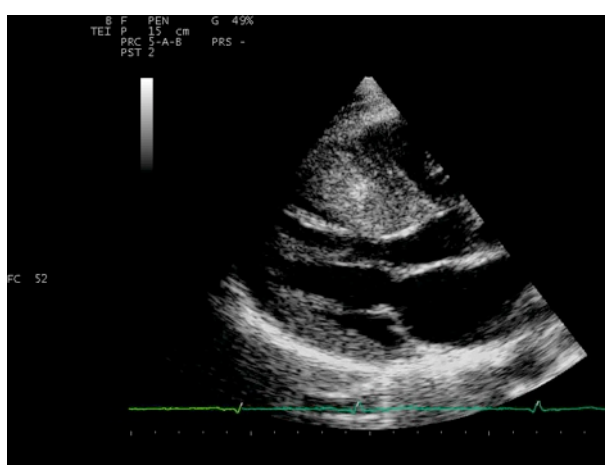
La misura dello spessore parietale massimo è uno dei criteri proposti per la stratificazione del rischio, anche se dati recenti indicano che non esiste una correlazione precisa fra spessore massimo e massa del VS valutata mediante Risonanza Magnetica cardiaca (RM).

E' ancora dibattuto se il riscontro di uno spessore massimo ≥ 30 mm sia sufficiente a porre indicazione all'impianto di ICD ⁶⁻⁷.

METODO D'INDAGINE

La misura degli spessori di parete deve essere effettuata, quando la qualità delle immagini lo consenta, in asse corto, sia a livello mitralico che a livello medio-ventricolare, identificando setto anteriore e posteriore, parete posteriore e antero-laterale. Lo spessore all'apice viene misurato dall'approccio apicale con multiple proiezioni. Attualmente i valori limite di spessore parietale considerati necessari per la diagnosi di CMI nella popolazione generale sono di 15 mm, ma nei familiari dei probandi viene considerato sufficiente uno spessore ≥ 13 mm.

L'IVS è spesso asimmetrica, con massimo spessore a livello del setto anteriore basale o medio nella maggioranza dei casi ed interessa almeno 2 segmenti (clip 1 e figura 1).



Clip 1. Cardiomiopatia ipertrofica

[clicca qui per visualizzare la clip](#)

Avviso: per la corretta visualizzazione di questa clip si raccomanda una connessione Internet ADSL 2 Mbps o superiore oppure, se connessi da mobile, connettività 3G/HSDPA 2 Mbps o superiore.

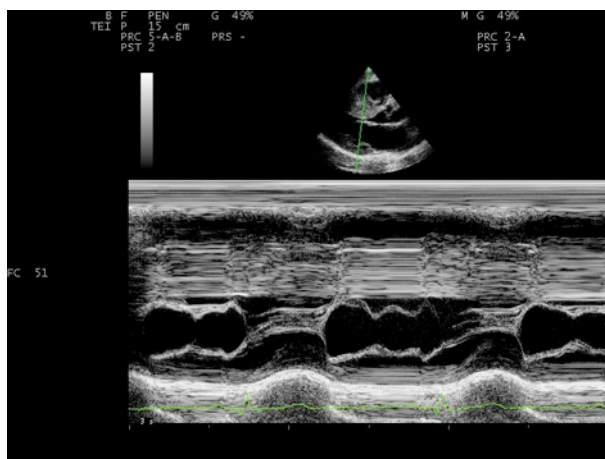


Figura 1. Cardiomiopatia ipertrofica con tecnica M-MODE

L'ipertrofia concentrica è rara ed è più spesso presente nelle forme sindromiche, carenziali (es. m. di Anderson-Fabry) o da accumulo di glicogeno (es. m. di Pompe, M. di Danon)¹⁻². L'amiloidosi cardiaca familiare o secondaria, presenta un ispessimento parietale che simula una ipertrofia concentrica (figura 2 e 3).

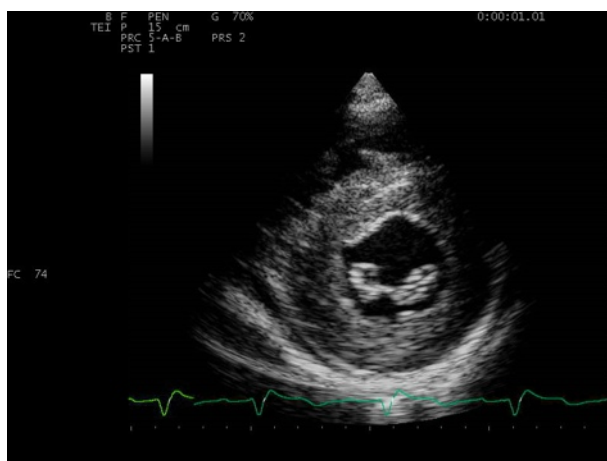


Figura 2. Amiloidosi cardiaca con tecnica 2D in asse corto

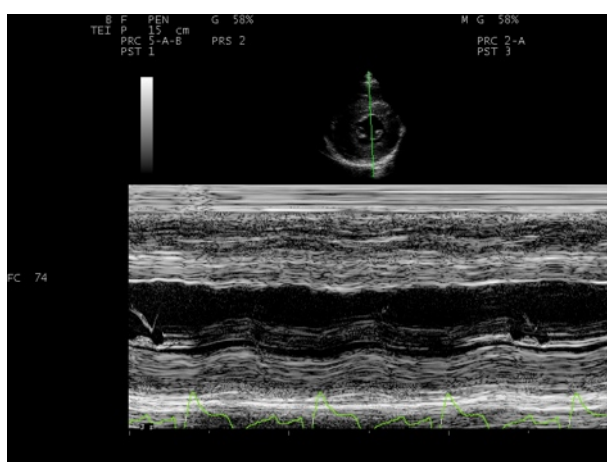


Figura 3. Amiloidosi cardiaca con tecnica M-MODE

L'ipertrofia apicale è rara nella popolazione caucasica, circa 5%, ma è riportata nel 20-25% dei pazienti asiatici. L'eterogeneità della distribuzione dell'ipertrofia determina la distorsione della camera ventricolare e rende inapplicabili le formule usate per la misura della massa cardiaca con metodica ECO M-mode (figura 4).

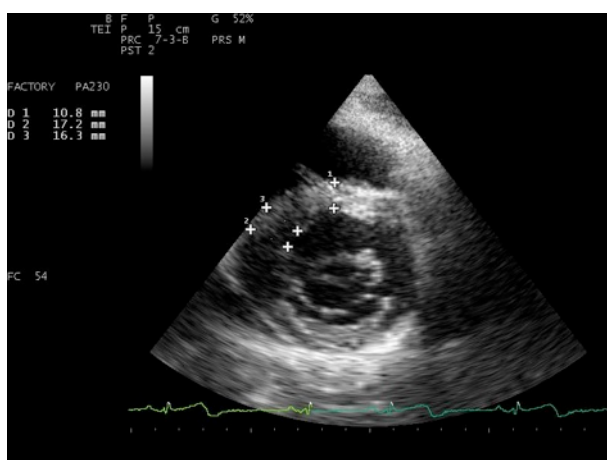


Figura 4. Cardiomiopatia ipertrofica con localizzazione setto posteriore con tecnica 2D in asse corto

La precisa determinazione della massa può essere fatta con ECO 3D o con RMN cardiaca. Quest'ultima, in particolare, consente di valutare l'ipertrofia in zone, come la parete antero-laterale basale e l'apice, la cui visualizzazione è spesso subottimale con l'ECO,

anche utilizzando l'iniezione di mezzo di contrasto ventricolare sinistro. La RMN, inoltre, consente di eseguire la caratterizzazione tissutale e di identificare e quantificare aree di fibrosi intramiocardica con acquisizione tardiva dopo iniezione di m.d.c (LGE "late gadolinium enhancement"). Anche i diversi indici ecocardiografici proposti per quantificare la severità e la distribuzione dell'IVS vengono scarsamente utilizzati nella pratica clinica, con l'eccezione dello spessore parietale massimo, il cui valore numerico e la cui sede è opportuno riportare in ogni referto.

L'ostruzione al tratto di efflusso del VS (TEVS), presente a riposo in circa il 25% dei pazienti è dovuta nella maggior parte al contatto della mitrale col setto interventricolare in sistole (movimento sistolico anteriore della mitrale o SAM), facilmente documentabile sia con l'eco M-mode che col bidimensionale. E' necessario visualizzare il TEVS con accuratezza per identificare l'eventuale presenza di una membrana subaortica, che contribuisce o determina il gradiente all'efflusso. Il Doppler continuo (figura5) consente la valutazione della sua severità;

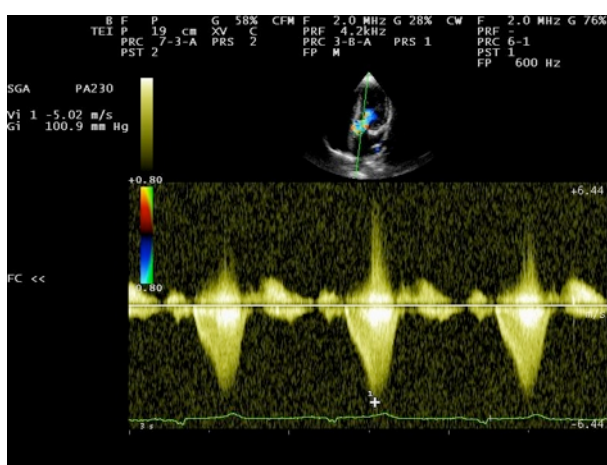


Figura 5. Esempio di valutazione del gradiente sull'efflusso VS

la presenza di un gradiente di picco ≥ 30 mmHg definisce la CMI come ostruttiva in condizioni basali. In una importante percentuale di pazienti l'ostruzione non è presente in condizioni basali, ma può essere slatentizzata con manovre provocative. L'eco stress con Dobutamina determina frequentemente falsi positivi, mentre la manovra di Valsalva, spesso utilizzata, ha un effetto emodinamico non quantizzabile, un risultato incostante a seconda della sua efficienza ed è dotata di bassa sensibilità.

Il metodo più fisiologico è lo stress fisico (cicloergometro o tapis roulant), che andrebbe eseguito nella valutazione iniziale in tutti i pazienti con CMI, registrando il gradiente in condizioni basali, durante e subito dopo sforzo. Considerando come valore limite 30 mmHg, l'ostruzione dinamica all'efflusso ventricolare sinistro, spontanea o inducibile, è presente fino al 70% dei pazienti con CMI, mentre, se si considera un valore limite di 50 mmHg, la sua prevalenza si riduce al 60%⁸⁻¹⁰.

Benchè il SAM sia il meccanismo più frequente alla base dell'ostruzione, questa può essere presente a livello medio-ventricolare, sia isolata che associata all'ostruzione all'efflusso. Il sito della ostruzione deve quindi essere ricercato con cura, utilizzando il Color Doppler e il Doppler pulsato per la sua esatta localizzazione, il Doppler continuo per la sua quantizzazione. L'ostruzione medio-ventricolare produce tipicamente un picco tele-sistolico tardivo al Doppler continuo: in rari casi è presente un aspetto a picco duplice, con un primo picco telesistolico ed un secondo picco post-sistolico, con massimo durante il periodo di rilasciamento isovolumetrico (figura 6).

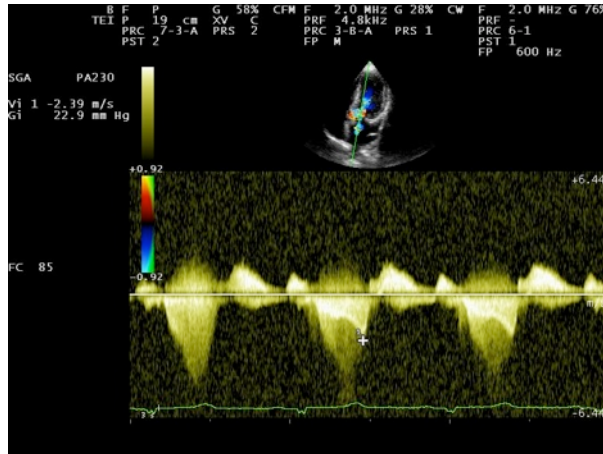


Figura 6. Esempio di valutazione del gradiente medio ventricolare

I pazienti con ostruzione medio-ventricolare presentano un alto rischio di sviluppare alterazioni della cinesi, sia diffuse che segmentali, fino ad un aneurisma apicale, che può associarsi a trombosi intracavitaria o ad aritmie ventricolari ipercinetiche. L'aneurisma apicale è talvolta difficile da visualizzare, ma, in presenza di una ostruzione medio-ventricolare, va ricercato con accuratezza, mediante RMN ¹¹⁻¹³.

Il SAM, oltre a provocare ostruzione, è frequentemente causa di un rigurgito mitralico associato, anche di rilevante entità. Il jet è tipicamente eccentrico e diretto posteriormente e la sua severità si accentua di pari passo con la severità dell'ostruzione. Un jet centrale o diretto anteriormente, deve far sospettare la presenza di anomalie strutturali dell'apparato mitralico, spesso presenti nella CMI (ridondanza dei lembi, anomalie di sviluppo e di inserzione dei muscoli papillari e/o delle corde tendinee), che necessitano una accurata definizione (figura 7 e 8).



Figura 7. Cardiomiopatia ipertrofica con impianto anomalo di muscolo papillare con tecnica 2D in asse lungo parasternale

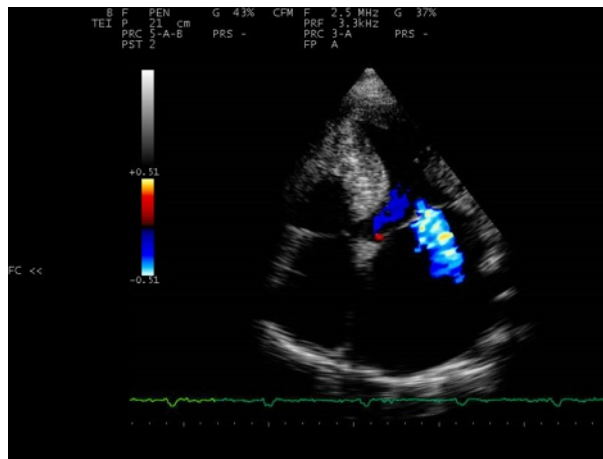


Figura 8. Cardiomiopatia ipertrofica end stage con dilatazione atriale sinistra e rigurgito mitralico con tecnica Color Doppler in proiezione 4 camere

Il grado di IVS varia con l'età del paziente: raramente è presente alla nascita, si sviluppa frequentemente durante l'adolescenza o in età adulta. Questo avviene più spesso nelle femmine, che presentano una espressione più tardiva della CMI, fino alla sesta ed ottava decade. Raggiunto il massimo sviluppo, in alcuni casi si può osservare una riduzione degli spessori, spesso non associata a depressione della funzione sistolica del VS. Solo un sottogruppo di pazienti, inferiore al 10%, evolve nella forma terminale "end-stage", caratterizzata da marcato assottigliamento delle pareti ventricolari e riduzione della frazione di eiezione (FE), con o senza dilatazione della cavità del VS. Occorre sottolineare che nella CMI la FE è inizialmente supernormale (70-80%). Valori di FE inferiori al 50% devono essere considerati, pertanto, indicativi di disfunzione sistolica significativa.

La maggioranza dei pazienti con CMI presenta gradi diversi di disfunzione diastolica, che può riconoscere momenti fisiopatologici differenti e complessi, coinvolgenti sia il rilasciamento attivo che la rigidità di parete. Difficilmente, pertanto, un unico parametro è in grado di definire la funzione diastolica del singolo paziente e deludenti sono risultati i tentativi di correlazione dei parametri di funzione diastolica, anche più recenti, con i valori delle pressioni di riempimento¹⁰. Ciò rende necessaria una valutazione poliparametrica accurata, che tenga conto delle caratteristiche del flusso mitralico, delle velocità protodiastoliche dell'anello mitralico al Doppler Tissutale, del rapporto e/e' e delle caratteristiche del flusso venoso polmonare (in particolare una differenza fra durata dell'onda a polmonare e mitralica > 30 msec), senza trascurare le dimensioni dell'atrio sinistro (AS), espressione del sovraccarico cronico di pressione determinato dalla malattia. Un significato prognostico sfavorevole è comunque da attribuire al riscontro di un flusso mitralico di tipo restrittivo, con rapporto $e/a > 2$ ed un tempo di decelerazione < 130 msec¹⁴⁻¹⁵.

Le dimensioni dell'AS sono un parametro importante nella valutazione dei pazienti con CMI. Solitamente aumentano nel tempo in relazione al rigurgito mitralico ed alla disfunzione diastolica, e sono correlate con il rischio di fibrillazione atriale, a sua volta un importante indicatore prognostico¹⁶ (figura 9).

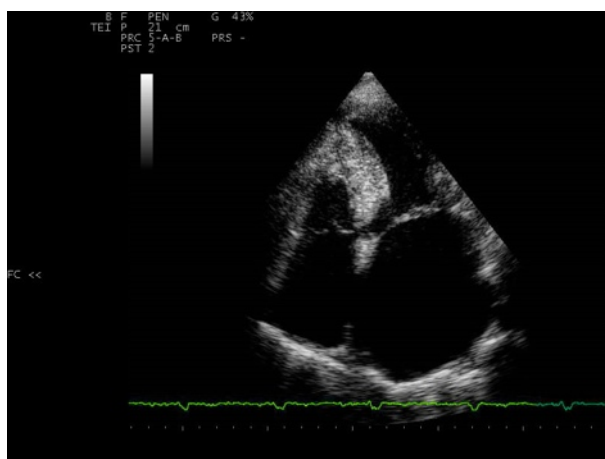


Figura 9. Cardiomiopatia ipertrofica end stage con dilatazione AS con tecnica 2D in proiezione 4 camere

Nella valutazione routinaria viene eseguita la misura in M-mode del diametro antero-posteriore, ma la determinazione del volume biplano col metodo area-lunghezza, indicizzato per superficie corporea è più accurata, e sembra particolarmente utile per predire il successo dell'ablazione con radiofrequenza della fibrillazione atriale refrattaria ¹⁶⁻²⁰

CADENZA DEL FOLLOW-UP

Nel paziente adulto con CMI l'ECO va ripetuto annualmente anche in assenza di variazioni di sintomi per rivalutare lo spessore parietale, la variazione della funzione sistolica (FE) e diastolica, il diametro e il volume dell'AS, l'ostruzione all'efflusso e/o il rigurgito mitralico. Nel caso in cui il paziente venga sottoposto a terapia medica per l'ostruzione all'efflusso, occorre rivalutare il gradiente nel corso dell'aggiustamento della terapia.

SCREENING FAMILIARE

Lo screening familiare è fortemente consigliato in questa malattia vista la trasmissione genetica autosomica dominante. In assenza di spessori parietali anormali, il riscontro col TDI di velocità anulari protodiastoliche (settale e laterale) ridotte può essere considerata come una precoce manifestazione di cardiomiopatia, anche se non ne autorizza la diagnosi, che, nell'ambito di screening familiare, viene posta in presenza di uno spessore parietale massimo ≥ 13 mm. Viceversa valori normali di TDI non consentono di escludere la presenza dell'alterazione genetica, che potrebbe manifestarsi fenotipicamente più tardi. Nello screening familiare si ritengono opportuni controlli ogni 3 anni nei bambini, una volta all'anno nell'adolescente, e anche semestrali in caso di ECG positivo o sospetto per ipertrofia del VS. Nell'adulto può essere eseguito ogni 3-5 anni, anche in età avanzata, visto che alcune mutazioni possono esprimersi anche nella quinta o sesta decade di vita.

CMI E CUORE D'ATLETA

La corretta diagnosi di CMI in atleti è importante sia sul piano clinico che medico-legale, per la possibilità che l'esercizio fisico intenso possa indurre morte improvvisa. Il problema si pone, fortunatamente, solo in una minoranza di sportivi: solo nel 2% degli atleti, anche professionisti, sono presenti spessori di parete > 12 mm, che possono rientrare nella zona grigia fra ipertrofia fisiologica e CMI (13-15 mm). La presenza di sintomi, di storia familiare positiva per CMI o per morte improvvisa giovanile, di alterazioni elettrocardiografiche marcate, di disfunzione diastolica e/o di riduzione della velocità protodiastolica dell'anello mitralico al TDI (e') al di sotto dei valori normali per l'età depongono per una CMI. In casi

particolari per dirimere il dubbio diagnostico possono essere necessari una valutazione dei familiari di I grado, il decondizionamento fisico per 3-6 mesi, il ricorso alla RMN cardiaca (per documentare zone di ipertrofia non identificabili con l'ECO, recessi miocardici, o zone di fibrosi) e l'analisi genetica per i geni sarcomerici più comuni ²⁰⁻²¹ (tabella I).

Tabella I. Diagnosi differenziale fra CMI e cuore d'atleta (zona grigia: spessori fra 13 e 15 mm)

DATI CLINICI	CMI	ATLETI
STORIA FAMILIARE DI CMI, MORTE IMPROVVISA GIOVANILE O PER SCOMPENSO	+	-
SINCOPI DA SFORZO, PRESINCOPE, PALPITAZIONI, DISPNEA DA SFORZO, DOLORE TORACICO ANCHE ATIPICO	+	-
SESSO FEMMINILE	+	-
ETA' < 16 a.	+	-
PARAMETRI ECOCARDIOGRAFICI		
DIAMETRO TELEDIASTOLICO VENTRICOLO SINISTRO (non indicizzato)	< 45 mm	> 55 mm
DISTRIBUZIONE ANOMALA IPERTROFIA (ASIMMETRICA O APICALE)	+	-
SAM E/O OSTRUZIONE al TEVS	+	-
SPESSORE DEL SETTO > 15 mm	+	-
ECG : ONDE Q PATOLOGICHE, SOTTOSLIVELLAMENTO ST, T NEGATIVE ANTERO-LATERALI, BLOCCO DI BRANCA SINISTRO	+	-
DISFUNZIONE DIASTOLICA E/O VALORI DI e' SETTALE (TDI) INFERIORI AI VALORI NORMALI PER L'ETA'	+	-
PERSISTENZA DELL'IPERTROFIA DOPO DECONDIZIONAMENTO	+	-
ALTRI		
PRESENZA DI LATE ENHANCEMENT ALLA RMN CON GADOLINIO	+	-
MUTAZIONI NEI GENI SARCOMERICI	+	-

RACCOMANDAZIONI DI TECNICA: COME EVITARE GLI ERRORI PIÙ COMUNI

Gli errori più comuni sono legati essenzialmente alla valutazione dell'IVS e dell'ostruzione intraventricolare. Nella misura degli spessori del setto deve essere posta attenzione a non includere eventuali falsi tendini parasettali, che determinano una sovrastima dello spessore effettivo. E' consigliabile ottenere le misure da sezioni standard (asse corto parasternale, asse lungo parasternale, 4-camere sottocostale), mentre bisogna porre cautela quando si derivino misure di spessore dalle sezioni apicali, per la limitata risoluzione laterale. Un'altra fonte di errore è data dalla eventuale presenza di aree di "non compattazione del VS", soprattutto a livello apicale, che possono essere erroneamente interpretate come ipertrofia della parete.²²

La severità dell'ostruzione può essere sovrastimata per l'erronea registrazione di un jet da rigurgito mitralico, frequentemente associato all'ostruzione. In questi casi è sempre utile

valutare il gradiente VS/AS, quando l'analisi Doppler continuo del rigurgito mitralico lo consente, e rivedere alla luce del suo valore il gradiente attribuito all'ostruzione.

BIBLIOGRAFIA

1. Maron BJ, Towbin JA, Thiene G, Antzelevitch C, Corrado D, Arnett D, Moss AJ, Seidman C, Young JB. 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;113:1807-1816.
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, Peterson EE, Maron MS, et al.: Prevalence of hypertrophic cardiomyopathy in an outpatient population referred for echocardiographic study. *Am J Cardiol* 1994; 7: 577-580.
4. Cecchi F, Olivotto I, Betocchi S, Rapezzi C, Conte MR, Sinagra G, Zachara E, Gavazzi A, Rordorf R, Carnemolla G, Porcu M, Nistri S, Gruppillo P, Giampaoli S. The Italian Registry for hypertrophic cardiomyopathy: a nationwide survey. *Am Heart J*. 2005 Nov;150(5):947-54.
5. Olivotto I, Cecchi F, Gistri R, Lorenzoni R, Chiriatti G, Girolami F, Torricelli F, Camici PG Relevance of coronary microvascular flow impairment to long-term remodeling and systolic dysfunction in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2006 Mar 7;47(5):1043-8
6. Spirito P, Bellone P, Harris KM, Bernabo P, Bruzzi P, Maron BJ. Magnitude of left ventricular hypertrophy and risk of sudden death in hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2000;342:1778-85.
7. Olivotto I, Gistri R, Petrone P, Pedemonte E, Vargiu D, Cecchi F. Maximum left ventricular thickness and risk of sudden death in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:315-21.
8. Klues HG, Leuner C, Kuhn H: Left ventricular outflow tract obstruction in patients with hypertrophic cardiomyopathy: increase in gradient after exercise. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19: 527-533.
9. Maron MS, Olivotto I, Zenovich AG, et al. Hypertrophic Cardiomyopathy Is Predominantly a Disease of Left Ventricular Outflow Tract Obstruction. *Circulation*. 2006;114:2232-2239.
10. Nistri S, Olivotto I, Maron MS, Grifoni C, Baldini K, Baldi M, Sgalambro A, Cecchi F, Maron BJ. Timing and significance of exercise-induced left ventricular outflow tract pressure gradients in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 2010 Nov 1;106:1301-6
11. Cecchi F, Olivotto I, Nistri S, Antonucci D, Yacoub MH. Midventricular Obstruction and Clinical Decision-Making in Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy. *Herz*. 2006;31: 871-876
12. Falicov RE, Resnekov L, Bharati S, Lev M: Midventricular obstruction: a variant of obstructive cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1976; 37: 432-437.

13. Maron MS, Finley JJ, Bos JM, et al. Prevalence, Clinical Significance, and Natural History of Left Ventricular Apical Aneurysms in Hypertrophic Cardiomyopathy. *Circulation*. 2008;118 :1541-1549
14. Geske JB, Sorajja P, Nishimura RA, Ommen SR. Evaluation of Left Ventricular Filling Pressures by Doppler Echocardiography in Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy: Correlation With Direct Left Atrial Pressure Measurement at Cardiac Catheterization. *Circulation* 2007;116;2702-2708
15. Pinamonti B, Di Lenarda A, Nucifora G, Gregori D, Perkan A, Sinagra G. Incremental prognostic value of restrictive filling pattern in hypertrophic cardiomyopathy: a Doppler echocardiographic study. *Eur J Echocardiogr* 2008; 9 : 466–471
16. Yang H, Woo A, Monakier D, Jamorski M, Fedwick K, Wigle ED, Rakowski H. Enlarged left atrial volume in hypertrophic cardiomyopathy: a marker for disease severity. *J Am Soc Echocardiogr*. 2005;10 :1074-82.
17. Kjaergaard J, Johnson BD, Pellikka PA, Cha SS, Oh JK, Ommen SR. Left atrial index is a predictor of exercise capacity in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Soc Echocardiogr*. 2005;18(12):1373-80.
18. Nistri S, Olivotto I, Betocchi S, et al. Prognostic Significance of Left Atrial Size in Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy (from the Italian Registry for Hypertrophic Cardiomyopathy). *Am J Cardiol* 2006;98:960–965.
19. Di Donna P, Olivotto I, Delcrè SD, Caponi D, Scaglione M, Nault I, Montefusco A, Girolami F, Cecchi F, Haissaguerre M, Gaita F. Efficacy of catheter ablation for atrial fibrillation in hypertrophic cardiomyopathy: impact of age, atrial remodelling, and disease progression. *Europace*. 2010 Mar;12(3):347-55.
20. Pelliccia A, Maron BJ, Spataro A, et al.: The upper limit of physiologic cardiac hypertrophy in highly trained elite athletes. *N Engl J Med* 1991; 324: 295-301.
21. Rawlins J, Bhan A, Sharma S. Left ventricular hypertrophy in athletes. *Eur J Echocardiogr* 2009; 10 : 350-356
22. Baldi M, Sgalambro A, Nistri S, Girolami F, Baldini K, Fantini S, Grifoni C, Rega L, Olivotto I, Cecchi F. Clinical and genetic features of left ventricular noncompaction: a continuum in cardiomyopathies *G Ital Cardiol (Rome)*. 2010 May;11(5):377-85.