

© Коллектив авторов, 2024

УДК 616.12-008.311

E.K. Кульбачинская¹, В.В. Березницкая¹, Н.В. Терехова¹✉, И.А. Ковалев²

Структурные изменения миокарда у больных с катехоламинергической полиморфной желудочковой тахикардией

¹ Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии им. академика Ю.Е. Вельтищева ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Кульбачинская Екатерина Константиновна, врач – детский кардиолог, ассистент кафедры;
orcid.org/0000-0003-4214-6078

Березницкая Вера Васильевна, канд. мед. наук, заведующая детским кардиологическим отделением нарушений сердечного ритма; orcid.org/0000-0002-2119-169X

✉ Терехова Наталья Викторовна, аспирант; orcid.org/0009-0007-5198-757X,
e-mail: budusheekardiologii@rambler.ru

Ковалев Игорь Александрович, д-р мед. наук, профессор, советник директора;
orcid.org/0000-0001-8195-5682

Резюме

Цель исследования – определить представленность повышенной трабекулярности и некомпактной кардиомиопатии в коротке больных с катехоламинергической полиморфной желудочковой тахикардией (КПЖТ).

Материал и методы. В исследование включены 68 больных с КПЖТ, наблюдающихся в Институте им. Ю.Е. Вельтищева. Для выявления наличия структурных изменений всем больным проведена эхокардиография экспертного класса, магнитно-резонансная томография сердца по показаниям.

Результаты. У детей с КПЖТ частота повышенной трабекулярности миокарда левого желудочка / некомпактной кардиомиопатии составила 24% случаев.

Заключение. У больных с КПЖТ ассоциированным структурным изменением миокарда является повышенная трабекулярность миокарда левого желудочка и некомпактная кардиомиопатия.

Ключевые слова: повышенная трабекулярность миокарда, некомпактный миокард, катехоламинергическая полиморфная желудочковая тахикардия, внезапная сердечная смерть, эхокардиография

Для цитирования: Кульбачинская Е.К., Березницкая В.В., Терехова Н.В., Ковалев И.А. Структурные изменения миокарда у больных с катехоламинергической полиморфной желудочковой тахикардией. *Детские болезни сердца и сосудов*. 2024; 21 (4): 326–331. DOI: 10.24022/1810-0686-2024-21-4-326-331

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 23.10.2024

Поступила после доработки 25.11.2024

Принята к печати 18.12.2024

E.K. Kulbachinskaya¹, V.V. Bereznitskaya¹, N.V. Terekhova¹✉, I.A. Kovalev²

Structural changes in the myocardium in patients with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia

¹ Research Clinical Institute of Pediatrics and Pediatric Surgery named after Academician Yu.E. Veltishchev, Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Moscow, Russian Federation

² Bakoulev National Medical Research Center for Cardiovascular Surgery, Moscow, Russian Federation

Ekaterina K. Kulbachinskaya, Pediatric Cardiologist, Assistant Professor; orcid.org/0000-0003-4214-6078

Vera V. Bereznitskaya, Cand. Med. Sci., Head of the Children's Cardiology Department of Heart Rhythm Disorders; orcid.org/0000-0002-2119-169X

✉ Natalya V. Terekhova, Postgraduate; orcid.org/0009-0007-5198-757X, e-mail: budusheekardiologii@rambler.ru

Igor A. Kovalev, Dr. Med. Sci., Professor, Advisor to the Director; orcid.org/0000-0001-8195-5682

Abstract

Objective. To determine the prevalence of increased trabecularity and non-compact cardiomyopathy in a cohort of patients with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia (CPVT).

Material and methods. The study included 68 patients with CPVT, observed at the Veltishchev Institute. To identify the presence of structural changes, all patients underwent expert-class echocardiography, magnetic resonance imaging of the heart, as indicated.

Results. In children with CPVT, the incidence of increased left ventricular myocardial trabeculation / non-compact cardiomyopathy was 24% of cases.

Conclusion. In patients with CPVT, the associated structural change in the myocardium is increased trabecularity of the left ventricular myocardium and non-compact cardiomyopathy.

Keywords: increased myocardial trabeculation, non-compact myocardium, catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia, sudden cardiac death, echocardiography

For citation: Kulbachinskaya E.K., Bereznitskaya V.V., Terekhova N.V., Kovalev I.A. Structural changes in the myocardium in patients with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Children's Heart and Vascular Diseases*. 2024; 21 (4): 326–331 (in Russ.). DOI: 10.24022/1810-0686-2024-21-4-326-331

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received October 23, 2024

Revised November 25, 2024

Accepted December 18, 2024

Введение

Согласно текущим клиническим рекомендациям, диагноз «catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia» (КПЖТ) подразумевает наличие первичной электрической патологии сердца в отсутствие ишемических и структурных нарушений, в том числе кардиомиопатий [1]. Распространенность заболевания достоверно не известна и оценивается как 1:10 000 [1]. Однако в последнее время в литературе появились публикации клинических наблюдений, свидетельствующие о возможной ассоциации повышенной трабекулярности / некомпактного миокарда и КПЖТ [2, 3]. Например, Y. Nozaki et al. продемонстрировали особенности течения заболевания у трех больных с КПЖТ из неродственных семей с вариантом гена *RYR2* (R169Q), приводящим к усилению функции рианодинового рецептора. У всех троих пациентов присутствовали признаки некомпактной кардиомиопатии с сохранной фракцией выброса по данным эхокардиографии (ЭхоКГ) [3]. Для постановки диагноза некомпактной кардиомиопатии авторы применяли критерии, разработанные T.K. Chin и R. Jenni [4, 5]. Функциональный анализ варианта гена *RYR2* (R169Q) показал наличие выраженного нарушения функции рианодинового рецептора с нарушением кальциевых токов [3]. В связи с наличием клинических наблюдений сочетания некомпактной кардиомиопатии и КПЖТ у больных с вариантами гена *RYR2* как с усилением, так и с потерей функции белка выдвинуто предположение о связи структурной патологии сердца с участием Ca^{2+} в сиг-

нальных путях внутри клетки, однако в настоящее время этот вопрос остается малоизученным [6, 7].

Цель нашего исследования – определить представленность повышенной трабекулярности и некомпактного миокарда в когорте больных с КПЖТ.

Материал и методы

В когортное ретроспективное исследование были включены 68 пациентов, наблюдающихся в Институте им. Ю.Е. Вельтищева, с клинически установленным диагнозом КПЖТ.

Все больные проходили плановое обследование по кардиологическому профилю. Для оценки наличия структурных нарушений всем больным с КПЖТ проводилась визуализация сердца методом ЭхоКГ с помощью приборов SSD-720 «Aloka» и GE Vivid-7. Двумерная визуализация камер сердца осуществлялась в стандартных эхокардиографических сечениях, с применением дополнительных режимов, таких как М-режим и допплерография. Для детального анализа систолической и диастолической функции сердца вычислялись стандартные эхокардиографические показатели. Для исключения аритмогенной кардиомиопатии правого желудочка (ПЖ) проводилась тщательная оценка структуры и функции ПЖ, определение его размера и фракции выброса, выявление зон акинезии и дискинезии, локальных истончений и аневризм ПЖ. Процент деформации миокарда и скорость деформации миокарда оценивались в режиме цветового тканевого допплеровского картирования. В качестве критериев некомпактной кардиомиопатии при

выполнении ЭхоКГ использовались модифицированные критерии T.K. Chin и R. Jenni [4, 5]. К ним относились визуализация двуслойного миокарда, состоящего из компактного и некомпактного слоев; отношение толщины некомпактного слоя к компактному более 2:1 (измерение в конце диастолы по короткой оси левого желудочка или в четырехкамерной позиции), нарушение ротации и скручивания миокарда.

Магнитно-резонансная томография (МРТ) сердца с контрастированием проводилась с применением томографов с индукцией магнитного поля не ниже 1,5 Тл в специализированных центрах. С помощью МРТ осуществлялась комплексная оценка анатомии и функционирования сердца с выявлением структурных изменений, измерением сократительной способности сердца, включая вычисление фракции выброса желудочков, размеров и объемов камер сердца, с определением жизнеспособности и перфузии миокарда с помощью применения динамического контрастного усиления.

Для диагностики некомпактной кардиомиопатии при МРТ применялись критерии, предложенные S.E. Petersen et al. и основанные на выявлении соотношения некомпактного и компактного слоев более 2,3:1 при измерении длинных осей сердца [8]. Для диагностики аритмогенной кардиомиопатии правого желудочка использовались падуанские критерии, в основе которых лежит оценка степени фиброзно-жирового замещения миокарда и определение тканевых характеристик истонченной стенки ПЖ на основании наличия трансмурального отсроченного накопления гадолиния [9].

Всем больным с клинически установленным диагнозом КПЖТ было рекомендовано проведение молекулярно-генетического исследования в объеме не менее полного экзомного секвенирования.

Проведение исследования одобрено этическим комитетом (протокол № 2 заседания локального этического комитета Института им. Ю.Е. Вельтищева от 17 февраля 2023 г.).

Статистическая обработка данных. Сбор и систематизация исходных данных осуществлялись с помощью электронных таблиц Microsoft Excel 2021. Частоты представлены в процентах. Для сравнения частоты представленности повышенной трабекулярности в популяции и в когорте больных с КПЖТ использован метод сравнения относительных частот (или коэффициента кратности).

Результаты

У 68 больных с КПЖТ (среди них 35 мальчиков и 33 девочки) медиана возраста на момент манифестации заболевания составила 7 [5; 9] лет. Медиана наблюдения за больными – 10 [6; 17] лет. Наличие структурных изменений миокарда в виде повышения трабекулярности было выявлено у 16 (24%) больных, при этом у 4 (6%) из них нарушения соответствовали эхокардиографическим критериям некомпактной кардиомиопатии. Наибольшее значение соотношения компактного слоя к некомпактному составило 1:5. Наиболее часто повышение трабекулярности наблюдалось в верхушечных, реже – в верхушечных и средних сегментах миокарда левого желудочка (ЛЖ). У 3 (4%) больных повышенная трабекулярность визуализировалась не только в левом, но и правом желудочке. Сократительная способность миокарда была сохранна у всех больных. Пример визуализации признаков некомпактного миокарда по данным ЭхоКГ представлен на рисунке 1.

Врожденные пороки сердца на момент диагностики заболевания были исключены у всех больных, один из пациентов ранее перенес малоинвазивное оперативное вмешательство с целью эмболизации открытого артериального протока. Сократительная функция миокарда (фракция выброса ЛЖ и ПЖ) соответствовала норме у всех пациентов. Регургитация на атриовентрикулярных и легочном клапанах не превышала физиологических значений у всех больных. Среди особенностей строения сердца, не влияющих на течение заболевания, у единичных больных встречались аномалии строения подклапанных структур (избыточное количество головок папиллярных мышц ЛЖ, крепление флотирующей нити Ламбла к створке аортального клапана), умеренное (до 8 мм) пролабирование створок митрального клапана, эктопические хорды и трабекулы, визуализируемые в полости ЛЖ, открытое овальное окно с гемодинамически незначимым сбросом. У 2 больных отмечено увеличение времени электромеханической задержки ЛЖ до 104–126 мс.

Магнитно-резонансная томография сердца контрастным усиливанием проведена 8 (12%) пациентам. У одного из них изменения по данным МРТ соответствовали критериям некомпактной кардиомиопатии, в пяти случаях констатировано повышение трабекулярности без соответствия МРТ-критериям некомпактной кардиомиопатии,

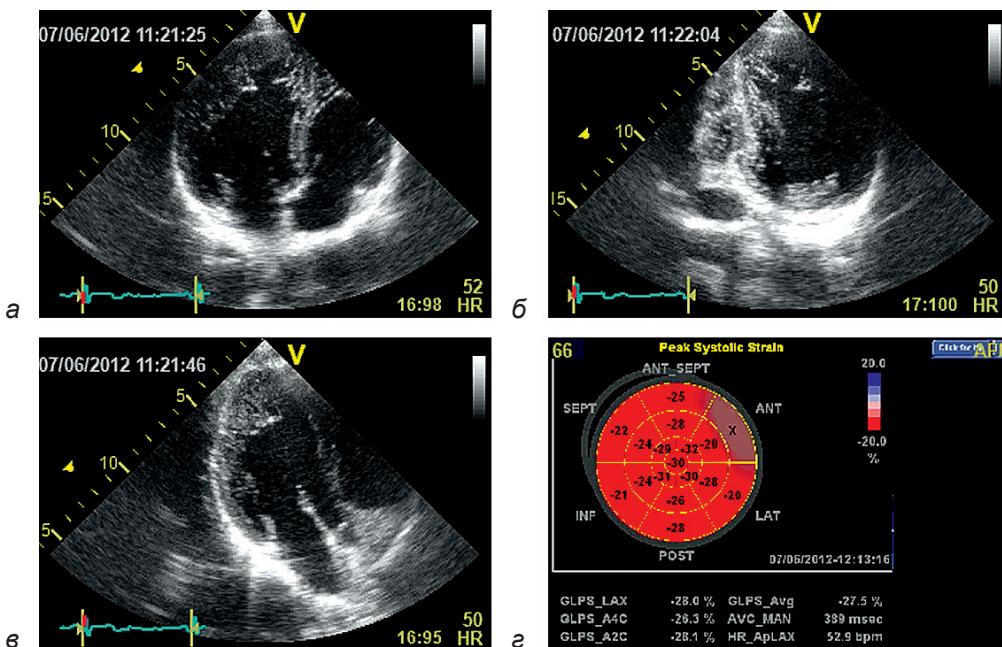


Рис. 1. ЭхоКГ ребенка 12 лет с КПЖТ (а-г). Визуализируются признаки некомпактного миокарда левого желудочка с соотношением компактного и некомпактного слоев $\approx 1:4$, истончением компактного слоя до 4 мм

у двух пациентов структурных изменений миокарда не выявлено. Во всех случаях отмечалось совпадение данных ЭхоКГ и МРТ сердца. Пример визуализации некомпактного миокарда у подростка мужского пола с КПЖТ представлен на рисунке 2.

Соответствия ЭхоКГ- или МРТ-признаков критериям аритмогенной кардиомиопатии ПЖ не обнаружено ни у одного больного.

Молекулярно-генетическое исследование в объеме полного экзомного секвенирования проведено 43 (63%) больным. Варианты гена *RYR2* вы-

явлены у 34 (79%) больных, *CASQ2* – у 6 (14%), *TECRL* – у 2 (5%) и *CALM2* – у 1 (2%) больного.

Признаки повышенной трабекулярности миокарда / некомпактной кардиомиопатии были выявлены у больных со вариантами гена *RYR2* в позициях: p.Ser2425Thr, p.Arg2401His, p.Gly3946Val, p.Asp2397Glu, p.Glu80Ala, p.Thr4755=, p.Arg169Gln (у трёх больных), а также у одного больного с вариантом гена *TECRL* в гомозиготной форме (c.730+1G>C).

При сравнении частоты встречаемости (P_1) некомпактной кардиомиопатии у больных с КПЖТ (0,06) с частотой встречаемости повышенной трабекулярности (P_2) в популяции (0,0000012 [10]) обнаружено, что в когорте больных с КПЖТ повышенная трабекулярность выявляется в 50 000 раз чаще:

$$\frac{P_1}{P_2} = \frac{0,06}{0,0000012} = 50\,000.$$

Обсуждение

Катехоламинергическая полиморфная желудочковая тахикардия является наследственной патологией, которая характеризуется наличием двунаправленной или полиморфной желудочковой тахикардии, развивающейся в ответ на физическую или эмоциональную нагрузку [11]. Заболевание представляет собой ионную каналопатию, вызванную вариантами генов, кодирующими

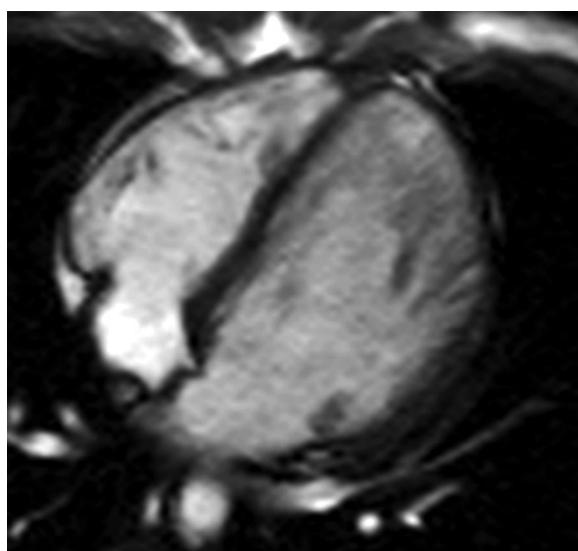


Рис. 2. МР-картина синдрома некомпактного миокарда ЛЖ у пациента 16 лет с КПЖТ

ших белки, транспортирующие кальций [11]. Примерно у 65% пациентов с КПЖТ обнаружаются варианты гена *RYR2* [11]. Известно, что ген *RYR2* находится в хромосоме 1 (1q42.1-q43), состоит из 105 экзонов и кодирует рианодиновый рецептор, образующий крупный (~2,2 МДа) гомотетрамерный канал, расположенный внутри мембраны саркоплазматического ретикулума [12–14]. При этом на N-концевую часть белка приходится ~90% всей массы белка, на долю трансмембранный области – лишь около 10% [12–14]. Комплексное регулирование рианодинового рецептора обеспечивается как отдельно ионами Ca^{2+} , так и другими сигнальными молекулами [14].

В литературе имеются единичные публикации, свидетельствующие о возможном сочетании КПЖТ и повышенной трабекулярности / некомпактной кардиомиопатии, преимущественно при патогенных вариантах и делециях гена *RYR2* [2, 3, 6, 7]. Так, в исследовании S. Ohno et al., включаяющем 24 больных с КПЖТ, продемонстрирована взаимосвязь между наличием делеции экзона 3 гена *RYR2* и некомпактной кардиомиопатией [15]. Из 24 больных у двух probандов 9 и 17 лет с синкопальными состояниями в анамнезе диагностирована некомпактная кардиомиопатия. Проведен каскадный скрининг, в результате которого выявлено шесть родственников с делецией экзона 3 гена *RYR2*, у которых также присутствовали признаки некомпактной кардиомиопатии при кардиологическом обследовании [15].

В работе Z. Szentpáli et al. представлено клиническое наблюдение больной 39 лет с жалобами на эпизоды учащенного сердцебиения, слабости, предсинкопальных состояний во время физической нагрузки [7]. Двунаправленная желудочковая тахикардия была зарегистрирована в ходе выполнения нагрузочного тестирования. По данным ЭхоКГ и МРТ у больной были обнаружены признаки некомпактной кардиомиопатии. В ходе молекулярно-генетического исследования выявлен патогенный вариант гена *RYR2* (c.169-198_273+823del), отвечающий за развитие КПЖТ, что позволило авторам сделать вывод о возможном сочетании КПЖТ и некомпактной кардиомиопатии [7].

В настоящем исследовании впервые в рамках когортного исследования показана высокая представленность повышенной трабекулярности / некомпактной кардиомиопатии у больных с КПЖТ, которая составила 24% (n=16). При этом у 4 (6%) из этих больных структурные нару-

шения соответствовали критериям некомпактного миокарда. Фракция выброса ЛЖ и ПЖ была сохранна у всех пациентов.

Результаты настоящего исследования и данных литературы позволяют констатировать, что в ряде случаев существует взаимосвязь между локализацией патогенных вариантов гена *RYR2* и развитием повышенной трабекулярности / некомпактной кардиомиопатии. Так, в нашем исследовании идентичные изменения по данным ЭхоКГ были выявлены у трех больных с вариантом гена *RYR2* (p.Arg169Gln), что в совокупности с опубликованными ранее данными [3] свидетельствует о том, что для больных с вариантом гена *RYR2* (p.Arg169Gln) характерно развитие как классического фенотипа КПЖТ, так и структурных изменений миокарда в виде повышенной трабекулярности / некомпактной кардиомиопатии.

В исследовании T.M. Roston et al. на примере двух больных с идентичным вариантом гена *RYR2* (I4855M) было показано, что данный вариант ассоциирован с классическим фенотипом КПЖТ в сочетании с некомпактной кардиомиопатией [2]. Влияние варианта I4855M гена *RYR2*, приводящего к аминокислотной замене в поре рианодинового рецептора, на функционирование белка было продемонстрировано с помощью функционального анализа с применением клеточных моделей и соответствовало потере функции белка [2].

Молекулярные механизмы, лежащие в основе развития как нарушений сердечного ритма, так и некомпактной кардиомиопатии при нарушении кальциевых токов внутри кардиомиоцитов, являются объектом изучения [2].

В связи с тем, что и КПЖТ, и некомпактная кардиомиопатия отдельно являются известными причинами развития желудочковых жизнеугрожающих нарушений сердечного ритма, выделение ведущей причины появления тахисистолических нарушений ритма невозможно без тщательной оценки клинико-анамнестических данных. В исследуемой когорте больных развитие синкопальных состояний на фоне физической и/или эмоциональной нагрузки, провокация залпов полиморфной, в том числе двунаправленной, желудочковой тахикардии при повышении ЧСС соответствовали классическому фенотипу КЖПТ. Данное наблюдение позволило сделать вывод о том, что наличие повышенной трабекулярности / некомпактной кардиомиопатии играет второстепенную роль в клинической картине заболевания. Однако долгосрочные последствия

сочетанного фенотипа требуют дальнейшего изучения. Несмотря на то что ни у одного больного с повышенной трабекулярностью миокарда / некомпактной кардиомиопатией не было нарушения сократительной способности миокарда, а также тромбоэмбологических событий, исключить появление данных нарушений в отдаленном возрастном периоде не представляется возможным. По мнению авторов, в связи с вероятным прогрессирующим характером изменений, то есть усугублением степени и выраженности трабекулярности с возможным появлением характерных клинических проявлений некомпактной кардиомиопатии, необходимо динамическое наблюдение с проведением ЭхоКГ экспериментального класса не реже чем один раз в год.

Заключение

Высокая представленность повышенной трабекулярности миокарда и некомпактной кардиомиопатии у больных с КПЖТ предопределяет необходимость проведения ЭхоКГ экспериментального класса больным с установленным диагнозом КПЖТ для выявления структурной патологии. Верно и обратное – больным с диагнозом «некомпактный миокард» следует проводить холтерровское мониторирование ЭКГ и/или трендмилтест с целью определения нарушений сердечного ритма, свидетельствующих о наличии КПЖТ.

Литература/References

1. Zeppenfeld K., Tfelt-Hansen J., de Riva M., Winkel B.G., Behr E.R., Blom N.A. et al. Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *Eur. Heart J.* 2022; 43 (40): 3997–4126. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000548
2. Roston T.M., Guo W., Krahn A.D., Wang R., Van Petegem F., Sanatani S. et al. A novel RYR2 loss-of-function mutation (I4855M) is associated with left ventricular non-compaction and atypical catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Electrocardiol.* 2017; 50 (2): 227–233. DOI: 10.1016/j.jelectrocard.2016.09.006
3. Nozaki Y., Kato Y., Uike K., Yamamura K., Kikuchi M., Yasuda M. et al. Co-phenotype of left ventricular non-compaction cardiomyopathy and atypical catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia in association with R169Q, a ryanodine receptor type 2 missense mutation. *Circ. J.* 2020; 84 (2): 226–234. DOI: 10.1253/circj.CJ-19-0720
4. Chin T.K., Perloff J.K., Williams R.G., Jue K., Mohrman R. Isolated noncompaction of left ventricular myocardium. A study of eight cases. *Circulation.* 1990; 82 (2): 507–513. DOI: 10.1161/01.cir.82.2.507
5. Jenni R., Oechslin E., Schneider J., Attenhofer Jost C., Kaufmann P.A. Echocardiographic and pathoanatomical characteristics of isolated left ventricular non-compaction: a step towards classification as a distinct cardiomyopathy. *Heart.* 2001; 86: 666–671. DOI: 10.1136/heart.86.6.666
6. Campbell M.J., Czosek R.J., Hinton R.B., Miller E.M. Exon 3 deletion of ryanodine receptor causes left ventricular noncompaction, worsening catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia, and sudden cardiac arrest. *Am. J. Med. Genet. A.* 2015; 167 A (9): 2197–2200. DOI: 10.1002/ajmg.a.37140
7. Szentpali Z., Szili-Torok T., Caliskan K. Primary electrical disorder or primary cardiomyopathy? A case with a unique association of noncompaction cardiomyopathy and cathecolaminergic polymorphic ventricular tachycardia caused by ryanodine receptor mutation. *Circulation.* 2013; 127 (10): 1165–1166. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.144949
8. Petersen S.E., Selvanayagam J.B., Wiesmann F., Robson M.D., Francis J.M., Anderson R.H. et al. Left ventricular non-compaction: insights from cardiovascular magnetic resonance imaging. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2005; 46 (1): 101–105. DOI: 10.1016/j.jacc.2005.03.045
9. Corrado D., Perazzolo Marra M., Zorzi A., Beffagna G., Cipriani A., Lazzari M.D. et al. Diagnosis of arrhythmogenic cardiomyopathy: the Padua criteria. *Int. J. Cardiol.* 2020; 319: 106–114. DOI: 10.1016/j.ijcard.2020.06.005
10. Rohde S., Muslem R., Kaya E., Dalinghaus M., van Waning J.I., Majoor-Krakauer D. et al. State-of-the art review: noncompaction cardiomyopathy in pediatric patients. *Heart Fail. Rev.* 2022; 27 (1): 15–28. DOI: 10.1007/s10741-021-10089-7
11. Roston T.M., Yuchi Z., Kannankeril P.J., Hathaway J., Vinothur J.M., Etheridge S.P. et al. The clinical and genetic spectrum of catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia: findings from an international multicentre registry. *Europace.* 2018; 20 (3): 541–547. DOI: 10.1093/europace/euw389
12. Kushnir A., Wajsberg B., Marks A.R. Ryanodine receptor dysfunction in human disorders. *Biochim. Biophys. Acta Mol. Cell. Res.* 2018; 1865: 1687–1697. DOI: 10.1016/j.bbamcr.2018.07.011
13. Woll K.A., Van Petegem F. Calcium-release channels: structure and function of IP3 receptors and ryanodine receptors. *Physiol. Rev.* 2022; 102: 209–268. DOI: 10.1152/physrev.00033.2020
14. Fowler E.D., Zissimopoulos S. Molecular, subcellular, and arrhythmogenic mechanisms in genetic RyR2 disease. *Biomolecules.* 2022; 12 (8): 1030. DOI: 10.3390/biom12081030
15. Ohno S., Omura M., Kawamura M., Kimura H., Itoh H., Makiyama T. et al. Exon 3 deletion of RYR2 encoding cardiac ryanodine receptor is associated with left ventricular non-compaction. *Europace.* 2014; 16 (11): 1646–1654. DOI: 10.1093/europace/eut382