



Комиссарова С.М.¹, *Ринейская Н.М.¹, Чакова Н.Н.², Ниязова С.С.², Долматович Т.В.²

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ НЕКОМПАКТНОЙ КАРДИОМИОПАТИИ У ПАЦИЕНТА С МУТАЦИЕЙ В ГЕНЕ *PKP2*

¹ГУ РЕСПУБЛИКАНСКИЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЦЕНТР «КАРДИОЛОГИЯ», 220036, ул. Розы Люксембург, д.110Б, Минск;
²ГНУ «ИНСТИТУТ ГЕНЕТИКИ И ЦИТОЛОГИИ НАН БЕЛАРУСИ», 220072, ул. Академическая, д.27, Минск, РЕСПУБЛИКА БЕЛАРУСЬ

Сведения об авторах:

Комиссарова Светлана Михайловна, доктор мед. наук, доцент, ведущий научный сотрудник лаборатории хронической сердечной недостаточности РНПЦ «Кардиология», e-mail: kom_svet@mail.ru, ORCID:0000-0001-9917-5932

Чакова Наталья Николаевна, ведущий научный сотрудник лаборатории генетики животных ГНУ «Институт генетики и цитологии НАН Беларуси», e-mail: n.chakova@igc.by, ORCID: 0000-0003-4721-9109

Ниязова Светлана Николаевна, младший научный сотрудник лаборатории генетики животных ГНУ «Институт генетики и цитологии НАН Беларуси», e-mail: kruglenko_svet@tut.by, ORCID: 0000-0002-3566-7644

Долматович Татьяна Владимировна, ведущий научный сотрудник лаборатории генетики животных ГНУ «Институт генетики и цитологии НАН Беларуси», e-mail: t.dolmatovich@igc.by, ORCID: 0000-0001-7562-131X

***Автор, ответственный за связь с редакцией:** Ринейская Надежда Михайловна, младший научный сотрудник лаборатории хронической сердечной недостаточности РНПЦ «Кардиология», e-mail: nadya.rin@gmail.com, ORCID: 0000-0002-1986-1367

РЕЗЮМЕ

Особенности клинического течения некомпактной кардиомиопатии, прогноз и даже ее диагностика до сих пор является предметом дискуссий. Многообразие фенотипов этого заболевания и генетическая гетерогенность диктует необходимость детального клинического и молекулярно-генетического обследования пациентов с этой патологией.

Представлено клиническое наблюдение пациента с дилатационным фенотипом некомпактного миокарда левого желудочка, прогрессирующим хронической сердечной недостаточности, а также наличием желудочковых нарушений ритма и проводимости, потребовавших им-

плантации ресинхронизирующего устройства с функцией дефибриллятора (СРТ-D). У пациента выявлена миссенс-мутация с.1892A>G (p.Tyr631Cys, rs1060501183) в гене *PKP2* в гетерозиготном состоянии. Обсуждены вопросы диагностики, дифференциальной диагностики с аритмогенной дисплазией правого желудочка и стратегии лечения заболевания.

Ключевые слова: некомпактная кардиомиопатия; МРТ-диагностика; мутация; ген *PKP2*; ресинхронизирующее устройство с функцией дефибриллятора

Вклад авторов. Все авторы принимали участие в подготовке статьи и соответствуют критериям авторства ICMJE.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

✉ NADYA.RIN@GMAIL.COM

Для цитирования: Комиссарова С.М., Ринейская Н.М., Чакова Н.Н., Ниязова С.С., Долматович Т.В. Клинический случай некомпактной кардиомиопатии у пациента с мутацией в гене *PKP2*. Евразийский кардиологический журнал. 2020;(3):106-111, <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2020-3-106-111>

Рукопись получена: 17.04.2020 | Принята к публикации: 20.08.2020

© Комиссарова С.М., Ринейская Н.М., Чакова Н.Н., Ниязова С.С., Долматович Т.В.



S. Komissarova¹, *N. Rineiskaya¹, N. Chakova², S. Niyazova², T. Dolmatovich²

CLINICAL CASE OF NON-COMPACTION CARDIOMYOPATHY IN A PATIENT WITH *PKP2* GENE MUTATION

¹STATE INSTITUTION REPUBLICAN SCIENTIFIC AND PRACTICAL CENTRE «CARDIOLOGY», 220036, R. LUXEMBURG 110, MINSK;

²INSTITUTE OF GENETICS AND CYTOLOGY OF BELARUS NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES, 220072, AKADEMICHESKAYA 27, MINSK, BELARUS

Information about authors:

Svetlana M. Komissarova, Dr. med. Sci., Associate Professor, Leading Researcher, Laboratory of Chronic Heart Failure, Republican Scientific and Practical Center «Cardiology», e-mail: kom_svet@mail.ru, ORCID: 0000-0001-9917-5932

Natalya N. Chakova, Leading Researcher, Laboratory of Animal Genetics, State Scientific Institution «Institute of Genetics and Cytology of Belarus National Academy of Sciences», e-mail: n.chakova@igc.by, ORCID: 0000-0003-4721-9109

Svetlana N. Niyazova, Junior Researcher, Laboratory of Animal Genetics, State Scientific Institution «Institute of Genetics and Cytology of Belarus National Academy of Sciences», e-mail: kruglenko_sveta@tut.by, ORCID: 0000-0002-3566-7644

Tatyana V. Dolmatovich, Leading Researcher, Laboratory of Animal Genetics, State Scientific Institution «Institute of Genetics and Cytology of Belarus National Academy of Sciences», e-mail: t.dolmatovich@igc.by, ORCID: 0000-0001-7562-131X

***Author, responsible for communication with the editors: Nadezhda M. Rineyskaya**, junior researcher, laboratory of chronic heart failure, Republican Scientific and Practical Center «Cardiology», e-mail: nadya.rin@gmail.com, ORCID: 0000-0002-1986-1367

SUMMARY

The features of the clinical course of non-compaction cardiomyopathy, its prognosis and even its diagnosis are still the subject of discussion. The variety of phenotypes of this disease and genetic heterogeneity dictates the need for detailed clinical and molecular genetic examination of patients with this pathology. The article presents a clinical observation of a patient with a dilated phenotype of left ventricular non-compaction, progression of chronic heart failure, as well as the presence of ventricular rhythm and conduction disorders that required the implantation of cardiac resynchronization therapy-defibrillator (CRT-D). The patient was found to have a missense mutation c.

1892A>G (p.Tyr631Cys, rs1060501183) in *PKP2* gene in a heterozygous state. The issues of differential diagnostics with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy and treatment strategies for the disease were discussed.

Keywords: non-compaction cardiomyopathy; cardiac magnetic resonance; mutation; *PKP2* gene; cardiac resynchronization therapy-defibrillator

Authors' contributions. All authors participated in the preparation of the article and meet the ICMJE criteria for authorship.

Conflict of Interest: All authors declare that there is no potential conflict of interest requiring disclosure in this article.

✉ NADYA.RIN@GMAIL.COM

For quotation: Svetlana M. Komissarova, Nadezhda M. Rineyskaya, Natalya N. Chakova, Svetlana N. Niyazova, Tatyana V. Dolmatovich. Clinical case of non-compaction cardiomyopathy in a patient with *PKP2* gene mutation. Eurasian heart journal. 2020;(3):106-111 (In Russ.) <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2020-3-106-111>

Received: 17.04.2020 | **Accepted:** 20.08.2020

© Svetlana M. Komissarova, Nadezhda M. Rineyskaya, Natalya N. Chakova, Svetlana N. Niyazova, Tatyana V. Dolmatovich

ВВЕДЕНИЕ

Некомпактная кардиомиопатия левого желудочка (НКМП) – клинически гетерогенное заболевание, характеризующееся повышенной трабекулярностью и глубокими межтрабекулярными углублениями миокарда, сообщающимися с полостью левого желудочка [1]. Согласно литературным данным распространенность заболевания колеблется в пределах 3-26 на 10 000 человек [2]. Описаны как изолированная форма некомпактного миокарда левого желудочка (НМЛЖ), так и его сочетание с другой патологией, прежде всего с различными формами кардиомиопатий: дилатационная (ДКМП), гипертрофическая (ГКМП), рестриктивная (РКМП) и аритмогенная кардиомиопатия правого желудочка (АДПЖ), а также с врожденными пороками сердца [3,4]. НМЛЖ имеет, в основном, аутосомно-доминантный тип наследования, однако встречается также аутосомно-рецессивное, X-сцепленное и митохондриальное наследование этого заболевания [5]. К настоящему времени известно не менее 80 генов, в которых обнаруживаются мутации при НМЛЖ [1], при этом большинство из этих генов ассоциированы преимущественно с развитием других кардиомиопатий. Знание генетических причин развития заболевания, особенно у пациентов с тяжелым течением, позволяет улучшить прогноз и выбрать оптимальную тактику лечения.

В данной работе приведены результаты комплексного клинико-инструментального и генетического исследования пациента с дилатационным фенотипом НМЛЖ и наличием желудочковых нарушений ритма и проводимости.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Пациенту (мужчина, 53 г.) было проведено клиническо-инструментальное обследование, включавшее общепринятый биохимический анализ крови, ЭКГ в 12 отведениях, суточное мониторирование ЭКГ, ЭхоКГ и МРТ сердца с отсроченным контрастированием.

Критерии НМЛЖ были подтверждены с помощью двух визуализирующих методов исследования: 1) согласно ЭхоКГ критериям Jenni et al. [6], включающим наличие соотношения некомпактного (NC) и компактного (C) слоев $NC/C > 2,0$ в конце систолы; многочисленных чрезмерно выдающихся трабекул и глубоких межтрабекулярных углублений; наличие более 2-х трабекулярных углублений, снабжаемых внутрижелудочковой кровью, по данным цветного доплеровского анализа; 2) согласно МРТ-критериям (Petersen) [7], включающим конечно-диастолическое соотношение $NC/C \geq 2,3$ в одном из сегментов ЛЖ по длинным

осям МРТ-изображения и критериям, описанным A. Jaquier [8] при доле некомпактного миокарда $>20\%$.

При суточном мониторировании ЭКГ (СМ ЭКГ) оценивали количество желудочковых экстрасистол, наличие эпизодов неустойчивой желудочковой тахикардии (ЖТ), фибрилляции предсердий (ФП) и другие нарушения ритма и проводимости.

Методом высокопроизводительного секвенирования (NGS) на приборе MiSeq (Illumina) осуществлялся поиск мутаций в кодирующей последовательности 174 генов, ассоциированных с сердечно-сосудистой патологией.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациент Л. – 53-летний мужчина, нормального телосложения, рост 178 см, вес 80 кг. Семейный анамнез отягощен наличием нарушений ритма сердца у матери (ФП с 50-летнего возраста). В возрасте 48 лет пациент обратился к кардиологу по месту жительства с жалобами на периодические сердцебиения, сопровождающиеся ощущением нехватки воздуха и головокружением.

На исходной ЭКГ зарегистрирован синусовый ритм с ЧСС 59 уд/мин и полная блокада левой ножки пучка Гиса (QRS – 170 мс) (рис. 1). С предварительным диагнозом «ИБС, атеросклеротический кардиосклероз с полной блокадой левой ножки пучка Гиса (ПБЛНПГ), частая желудочковая экстрасистолия, неустойчивая желудочковая тахикардия, ХСН ФК III NYHA» был направлен на госпитализацию в РНПЦ «Кардиология» для уточнения диагноза и определения тактики лечения.

При поступлении в РНПЦ «Кардиология» отмечал сердцебиение, одышку при малейшей физической нагрузке, общую слабость и утомляемость.

Для исключения гемодинамически значимого поражения коронарных артерий пациенту была выполнена коронароангиография. По данным коронароангиографии: ствол левой коронарной артерии без видимой патологии. В 3-м сегменте передней межжелудочковой ветви определяется мышечный мостик со стенотическим сужением в систолу до 70%. Огибающая ветвь, ветви тупого края, правая коронарная артерия – без видимой патологии. Тип кровоснабжения – правый.

При проведении ультразвукового исследования было выявлено снижение фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) до 24%, дилатация камер сердца (ЛП 44 мм, ОЛП/ППТ 59 мм, КДР ЛЖ 96 мм, КСР ЛЖ 69 мм, КДО ЛЖ 380 мм, КСО ЛЖ 289 мм, митральная регургитация III степени с объемом 34 мл) (рис. 2); расширение правого предсердия до 50/52 мм, правого желудочка до 31 мм,



Рисунок 1. ЭКГ пациента изначально

Figure 1. Patient's ECG initially

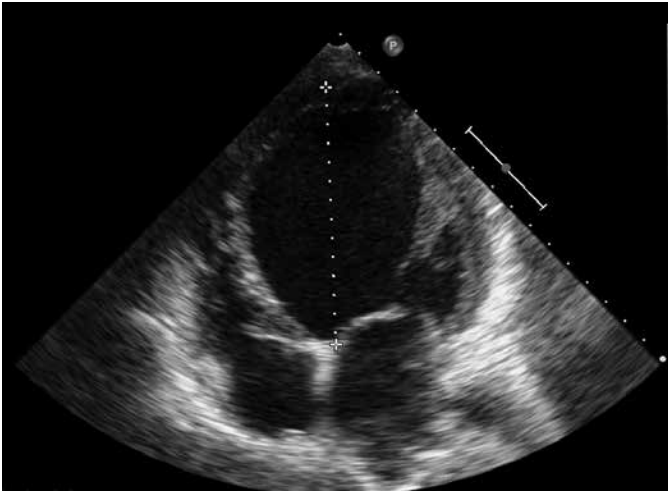


Рисунок 2. ТТ ЭхоКГ – 4-х камерная позиция
Figure 2. TTE: apical 4 chamber view

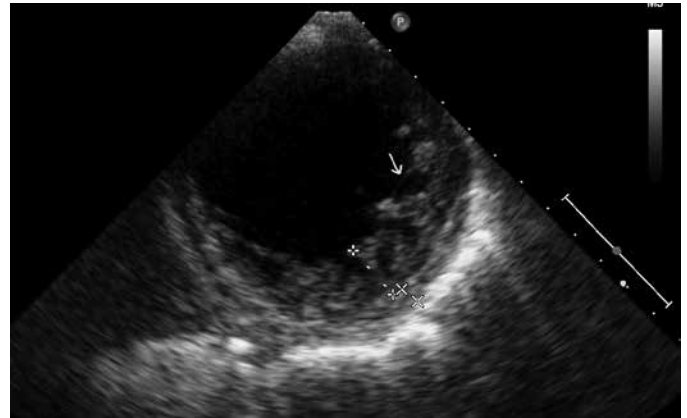


Рисунок 3. ТТ ЭхоКГ – позиция по короткой парастеральной оси на уровне средних сегментов
Figure 3. TTE: parasternal short axis view (papillary muscle level)

ПЖ 57 мл, КСО ПЖ 33 мл, ФВ ПЖ 43%, толщина свободной стенки ПЖ 3 мм, трикуспидальная регургитация I-II степени, систолическое давление легочной артерии (СДЛА) 46 мм рт.ст., диффузный гипокинез ЛЖ, признаки некомпактного миокарда ЛЖ (трабекулярное строение переднебоковой стенки верхушечных сегментов с распространением на средние) (рис. 3).

Отмечено снижение глобальной (GLS -7,4%) и региональной продольной сократимости ЛЖ по данным 2D Strain (рис. 4).

По данным МРТ с отсроченным контрастированием гадолинием выявлены снижение ФВ ЛЖ до 15%, дилатация полости ЛЖ (индекс КДО ЛЖ 136,8 мл/м², индекс КСО 129,7 мл/м²), картина некомпактного миокарда с гипертрабекулярностью, удовлетворяющей критериям (Petersen, Jaquier), (рис. 5) с признаками интрамиокардиального накопления контрастного вещества в отсроченную фазу в базальных и средних сегментах передне- и задне-боковой стенки неишемического характера, при этом процент объема фиброза миокарда составил 25% (рис. 6).

По данным суточного мониторинга ЭКГ отмечалась частая желудочковая экстрасистолия, 627 (0,61%) за сутки, с неустойчивыми пробежками мономорфной желудочковой тахикардии

(ЖТ), ПБЛН пучка Гиса.

Пациенту была назначена стандартная многокомпонентная терапия ХСН. На фоне регулярного приема лекарственных средств отмечалась слабая положительная динамика и сохранялись симптомы. Было принято решение имплантировать пациенту ресинхронизирующее устройство с функцией дефибриллятора (СРТ-D) в режиме DDD (AsVp).

В динамике наблюдения проявления ХСН объективно уменьшились. По данным ЭхоКГ через год отмечено значительное ремоделирование левых отделов сердца (ЛП 42 мм, иОЛП 40,3 мл/м², КДР 74 мм, КСР 59 мм, КДО 238 мл, КСО 184 мл), ФВ ЛЖ сохранялась низкой и составила 27%. По данным последнего ЭхоКГ-исследования отмечена значительная положительная динамика (ЛП 34 мм, иОЛП 37 мл/м², КДР 62 мм, КСР 55 мм, КДО 189 мл, КСО 133 мл), ФВ ЛЖ возросла до 29%, переднезадний размер ПЖ составил 20 мм, фракция изменения площади 38%.

При контроле работы СРТ-D через месяц процент бивентрикулярной стимуляции составил более 99%. Нарушений в сенсинге и стимуляции не обнаружено, запрограммирована терапия ЖТ/ФЖ. При выполнении контрольной ЭКГ отмечалось значительное

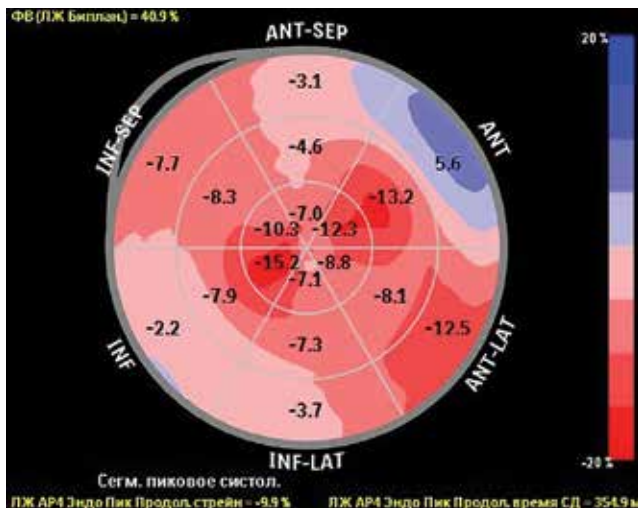


Рисунок 4. ТТ ЭхоКГ с определением глобальной и региональной продольной сократимости
Figure 4. LV global and regional longitudinal strain determined by speckle-tracking EchoCG

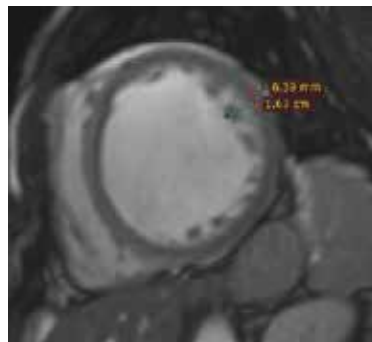


Рисунок 5. МРТ сердца в проекции короткой оси левого желудочка на уровне средних сегментов. NC/C>2.3
Figure 5. CMR, short-axis view of the left ventricle at the level of the middle segments

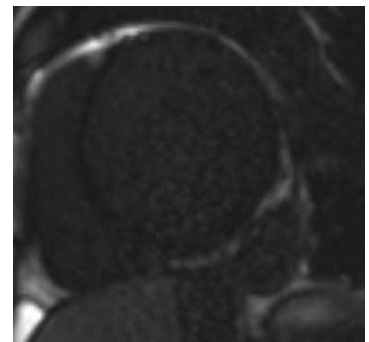


Рисунок 6. МРТ сердца в проекции короткой оси левого желудочка на уровне базальных сегментов
Figure 6. CMR, short-axis view of the left ventricle at the level of the basal segments

сужение интервала QRS, свидетельствующее в пользу эффективной работы ресинхронизирующего устройства (рис. 7).

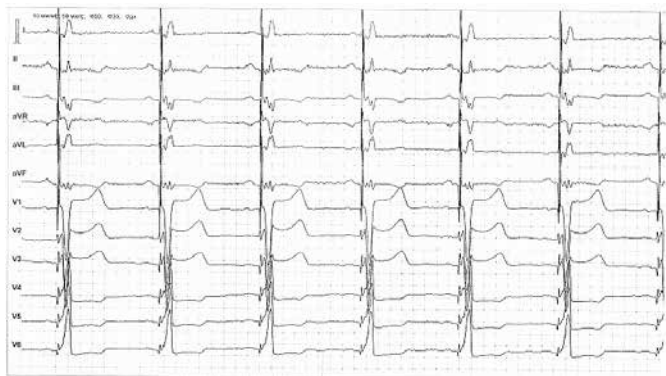


Рисунок 7. ЭКГ пациента после имплантации CRT-D. QRS=100 ms
Figure 7. Patient's ECG after CRT-D implantation. QRS=100 ms

В результате проведенного генетического исследования была выявлена миссенс-мутация с.1892 A> G в гене *PKP2*, приводящая к замене тирозина на цистеин в 631 кодоне аминокислотной последовательности белка плакофилина-2 (p.Tyr631Cys, rs1060501183). Остаток тирозина является высококонсервативным, кроме того, существует большая физико-химическая разница между тирозином и цистеином. Этот вариант был выявлен ранее у пациента с АДПЖ [9]. При сегрегационном анализе не доказана однозначная связь данной замены с фенотипом, однако это можно объяснить различной пенетрантностью и экспрессивностью данного заболевания. Диагностическую значимость обнаруженной замены подтверждает и факт отсутствия этого варианта в больших популяционных исследованиях населения. На данный момент выявленная замена p.Tyr631Cys классифицирована как вариант неопределенного значения (VUS), поскольку считается, что имеющихся данных недостаточно для определения его роли в заболевании. Запланировано проведение ближайшим родственникам каскадного скрининга на наличие у них мутации с целью сегрегационного анализа и пресимптоматической диагностики.

ОБСУЖДЕНИЕ

По результатам обследования ЭхоКГ и МРТ сердца с отсроченным контрастированием диагноз НМЛЖ у представленного пациента не вызывал сомнений. Однако наблюдаемое нарушение ритма и выявленная мутация p.Tyr631Cys в гене *PKP2*, дефекты в котором являются наиболее частой генетической причиной развития АДПЖ, побудили к проведению дифференциальной диагностики с данным типом кардиомиопатии. В ходе обследования у пациента не выявлено ни «больших», ни «малых» критериев АДПЖ. На ЭКГ отсутствовала ε – волна, негативные зубцы Т в левых и правых грудных отведениях, снижение вольтажа комплекса QRS. При МРТ сердца не обнаружено дилатации правого желудочка со снижением его фракции выброса, что является типичным признаком АДПЖ. Напротив, у пациента отмечалось преобладание дилатации левых отделов (индекс КДО ЛЖ 58 мл/м², ФВ ЛЖ 50%) со снижением ФВ ЛЖ до 25%. В литературе описана бивентрикулярная форма АДПЖ с вовлечением ЛЖ и прогрессированием ХСН [10]. Ведущая роль в постановке диагноза при этой форме наряду с ЭхоКГ и МРТ- критериям принадлежит ДНК-диагностике.

Ген *PKP2*, впервые охарактеризованный в 1996 году [11], кодирует белок плакофилин-2, который является компонентом десмосомного комплекса и известен, прежде всего, своей ролью в межклеточной адгезии. До недавнего времени мутации

в гене *PKP2* преимущественно связывали с развитием АДПЖ, поскольку у пациентов с данной патологией дефекты в гене *PKP2* являются наиболее частыми и составляют 40-60% от выявляемых мутаций [12,13]. Расширение генетического тестирования в области сердечных аритмий, вызванное увеличением доступности больших комплексных панелей, привело к открытию того, что варианты в одних и тех же генах могут иметь различные фенотипические проявления. Так, мутации в гене *PKP2* были обнаружены и у пациентов с другими заболеваниями: синдром Бругада (BrS), идиопатическая фибрилляция желудочков, ГКМП, ДКМП и НМЛЖ. Такой эффект гена может быть обусловлен многими причинами, в том числе различной локализацией мутаций, их функциональной значимостью, а также многообразием функций кодируемого белка и многочисленностью его взаимодействий с другими белками. Плакофилин-2 обнаружен в различных клетках и тканях организма [11]. Как выяснилось, этот белок, в дополнение к своей основной роли в клеточной адгезии, обеспечивает внутриклеточную сигнальную регуляцию и оказывает влияние на транскрипцию генов *RYR2*, *ANK2*, *CACNA1C*, *TRDN* и *CASQ2*, которые контролируют внутриклеточный цикл кальция и ассоциированы с развитием опасных для жизни аритмий [14]. Все эти многочисленные функции и взаимосвязи плакофилина-2 могут быть основой для фенотипического разнообразия клинической картины АДПЖ.

С другой стороны, наблюдаемые фенотипы синдрома Бругада (BrS), ГКМП, ДКМП и НМЛЖ у носителей мутации в гене *PKP2* на определенной стадии развития заболевания могут быть маской АДПЖ в зависимости от генетического фона, в том числе дополнительных мутаций, образа жизни пациента и т.д. Так, по видимому, по типу BrS в некоторых случаях АДПЖ может протекать на начальной стадии, при этом ДКМП может быть конечной стадией АДПЖ [15].

К настоящему времени в научной литературе имеются также единичные сообщения о связи мутаций в гене *PKP2* с развитием НМЛЖ. Так, в одном из исследований описана гомозиготная делеция (hg19, chr12: 32,936,266_33,056,189) размером 120 kb, захватывающей весь ген *PKP2*, у брата и сестры с диагнозом некомпактного миокарда левого и правого желудочков [16]. Отсутствие гена оказалось летальным: один ребенок умер пренатально, второй – в возрасте 12 дней. Однако у гетерозиготных по данной делеции родителей, состоявших в близкородственном браке, ультразвуковое исследование сердца было без отклонений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты данного исследования расширяют представления о клинической и генетической гетерогенности фенотипов НМЛЖ. Идентификация мутаций в гене, кодирующем десмосомный белок, при дилатационном фенотипе НМЛЖ предполагает, что некомпактный миокард может быть частью спектра АДПЖ. Показано, что наличие некомпактного миокарда у пациента с миссенс-мутацией с.1892A>G (p.Tyr631Cys, rs1060501183) в гене *PKP2*, ассоциировано с ранним развитием нарушений ритма и проводимости, а также прогрессированием ХСН с дилатационным ремоделированием ЛЖ. Все это крайне важно для определения стратегии лечения, рекомендации оптимального образа жизни, и снижения риска неблагоприятных исходов заболевания среди этой когорты пациентов. В данном случае сердечная ресинхронизирующая терапия позволила скорректировать внутрисердечное проведение и минимизировала электрическую и механическую диссинхронию сердца у пациента с СН с низкой ФВ. В итоге улучшилась сократимость миокарда и снизилась выраженность ХСН: уменьшились регургитация на митральном клапане, систолическая дисфункция ЛЖ.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. 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: 1840-50. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.08.030
2. Oechslin E, Attenhofer Jost CH, Rojas JR, et al. 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. DOI: 10.1016/s0735-1097(00)00755-5
3. Finsterer J. Cardiogenetics, Neurogenetics, and Pathogenetics of Left Ventricular Hypertrabeculation/Noncompaction. *Pediatr Cardiol* 2009; 30: 659-81. DOI: 10.1007/s00246-008-9359-0
4. Towbin J, Lorts A, Jefferies J. Left ventricular non-compaction cardiomyopathy. *The Lancet*, 2015; 386: 813-25. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)61282-4
5. Ichida F, Hamamichi Y, Miyawaki T, et al. Clinical features of isolated noncompaction of the ventricular myocardium: hemodynamic properties and genetic background: long-term clinical course. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 1233-40. DOI: 10.1016/s0735-1097(99)00170-9
6. Jenni R, Oechslin E, Schneider J, et al. Echocardiographic and pathoanatomical characteristics of isolated left ventricular non-compaction: a step towards classification as a distinct cardiomyopathy. *Heart (British Cardiac Society)*. 2001;86(6):666-71. PMID: 11711464
7. Petersen S, Selvanayagam J, Wiesmann F, et al. Left ventricular non-compaction: in-sights from cardiovascular magnetic resonance imaging. *Journal of the American College of Cardiology*. 2005;46(1):101-5. DOI: 10.1016/j.jacc.2005.03.045
8. 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 non-compaction. *European Heart Journal*. 2010;31(9):1098- 104. DOI: 10.1093/eurheartj/ehp595
9. Rasmussen T., Nissen P., Palmfeldt J. et al. Truncating plakophilin-2 mutations in arrhythmogenic cardiomyopathy are associated with protein haploinsufficiency in both myocardium and epidermis. *Circ Cardiovasc Genet*. 2014;7(3):230-40. DOI: 10.1161/CIRCGENETICS.113.000338.
10. Fontaine G., Brestescher C., Fontaliran F. et al. Outcome of arrhythmogenic right ventricular dysplasia. Apropos of 4 cases. *Arch Mal Coeur Vaiss*. 1995 Jul;88(7):973-9. PMID: 7487328
11. Mertens C, Kuhn C, Franke WW. Plakophilins 2a and 2b: constitutive proteins of dual location in the karyoplasm and the desmosomal plaque. *J Cell Biol*. (1996) 135:1009-25. DOI: 10.1083/jcb.135.4.1009
12. Agullo-Pascual E, Reid D, Keegan S, et al. Super-resolution fluorescence microscopy of the cardiac connexome reveals plakophilin-2 inside the connexin43 plaque. *Cardiovasc Res*. (2013) 100:231-40. DOI: 10.1093/cvr/cvt191
13. Groeneweg JA, Bhonsale A, James CA, te Riele AS, Dooijes D, Tichnell C, et al. Clinical presentation, long-term follow-up, and outcomes of 1001 arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy patients and family members. *Circ Cardiovasc Genet*. (2015) 8:437-46. DOI: 10.1161/CIRCGENETICS.114.001003
14. Cerrone M1, Montnach J1, Lin X1, et al. Plakophilin-2 is required for transcription of genes that control calcium cycling and cardiac rhythm. *Nat Commun*. 2017 Jul 24;8(1):106. DOI: 10.1038/s41467-017-00127-0.
15. Kapplinger JD, Landstrom AP, Salisbury BA, Callis T, Pollevick GD, Tester DJ, et al. Distinguishing arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia-associated mutations from background genetic noise. *J Am Coll Cardiol*. (2011) 57:2317-27. DOI: 10.1016/j.jacc.2010.12.036
16. Ramond F, Janin A, Di Filippo S, et al. Homozygous PKP2 deletion associated with neonatal left ventricle noncompaction. *Clin Genet*. 2017;91(1):126-130. DOI: 10.1111/cge.12780