



Комиссарова С.М.¹, Ринейская Н.М.¹ ✉, Чакова Н.Н.², Ниязова С.С.², Ефимова А.А.¹

¹ Республиканский научно-практический центр «Кардиология», Минск, Беларусь

² Институт генетики и цитологии Национальной академии наук Беларуси, Минск, Беларусь

Недилатационная кардиомиопатия левого желудочка: новый фенотип кардиомиопатии, предложенный экспертами Европейского общества кардиологов

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Комиссарова С.М. – концепция и дизайн статьи, обзор литературы, динамическое наблюдение за пациентами, написание текста; Ринейская Н.М. – концепция и дизайн статьи, диагностические исследования, обзор литературы, написание текста, оформление статьи; Чакова Н.Н. – проведение и интерпретация результатов генетического анализа пациентов, написание текста; Ниязова С.С. – проведение и интерпретация результатов генетического анализа пациентов; Ефимова А.А. – проведение и интерпретация МРТ-исследования.

Информированное согласие: авторы получили подписанные информированные согласия пациентов на опубликование их данных в медицинском издании.

Подана: 11.07.2024

Принята: 01.10.2024

Контакты: nadya.rin@gmail.com

Резюме

Эксперты Европейского общества кардиологов (ESC) обновили рекомендации по диагностике и лечению пациентов с кардиомиопатиями и предложили новое клиническое определение недилатационной кардиомиопатии левого желудочка. Особое внимание уделено критериям диагностики этой патологии и профилактике внезапной сердечной смерти с учетом данных генотипирования пациентов.

Фенотип недилатационной кардиомиопатии левого желудочка включает лиц с дилатационной кардиомиопатией, но без дилатации левого желудочка; аритмогенную кардиомиопатию левого желудочка; леводоминантную аритмогенную кардиомиопатию правого желудочка или аритмогенную дилатационную кардиомиопатию (но часто без соответствия диагностическим критериям для аритмогенной кардиомиопатии правого желудочка). Наиболее часто генетическими причинами недилатационной кардиомиопатии левого желудочка являются варианты в генах DSP, FLNC, DES, LMNA и PLN, при этом существует значительное пересечение с генами, ассоциированными с дилатационной кардиомиопатией и аритмогенной кардиомиопатией правого желудочка.

В представленной статье освещены основные аспекты диагностики и опыт практического применения новых критериев для распознавания фенотипа недилатационной кардиомиопатии левого желудочка на примере двух пациентов с новыми вероятно патогенными вариантами: делеция c.6466_6467del (p.Arg2156fs*8) в гене DSP и вариант в акцепторном сайте сплайсинга c.2656-1G>A в гене RBM20.

Ключевые слова: недилатационная кардиомиопатия левого желудочка, фенотип, критерии диагностики, генетическое тестирование, внезапная сердечная смерть

Komissarova S.¹, Rineiska N.¹ ✉, Chakova N.², Niyazova S.², Efimova A.¹

¹ Republican Scientific and Practical Centre "Cardiology", Minsk, Belarus

² Institute of Genetics and Cytology of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Belarus

Non-Dilated Left Ventricular Cardiomyopathy: A New Phenotype of Cardiomyopathy Proposed by Experts of the European Society of Cardiology

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Komissarova S. – article concept and design, literature review, clinical follow-up of patients, writing – original draft; Rineiska N. – article concept and design, data curation, diagnostic studies, literature review, writing – original draft, review and editing; Chakova N. – genetic analysis conducting and results interpreting, writing – original draft; Niyazova S. – genetic analysis conducting and results interpreting; Efimova A. – MRI conducting and data obtained interpreting.

Informed consent: the authors received the signed informed consents of the patients to publish their data in a medical journal.

Submitted: 11.07.2024

Accepted: 01.10.2024

Contacts: nadya.rin@gmail.com

Abstract

The experts of the European Society of Cardiology (ESC) have provided new Guidelines for the management of cardiomyopathies and proposed a novel clinical definition of non-dilated left ventricular cardiomyopathy (NDLVC). Particular attention has been paid to the criteria for practical diagnostic and treatment framework for patients, notably the prevention of sudden cardiac death, considering genotyping data.

The phenotype of NDLVC includes individuals with dilated cardiomyopathy (DCM), precisely without left ventricular dilation; arrhythmogenic left ventricular cardiomyopathy; left-dominant arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy (ARVC) or arrhythmogenic DCM (scarcely meeting the diagnostic criteria for ARVC). The predominant genetic causes of NDLVC are variants in DSP, FLNC, DES, LMNA and PLN genes, while there is significant overlap with genes associated with DCM and ARVC.

The presented article highlights the main aspects of diagnosis and the experience of practical application of new criteria for the recognition of the NDLVC phenotype on the grounds of two clinical cases with new likely pathogenic variants: deletion c.6466_6467del (p.Arg2156fs*8) in DSP gene and a variant in the acceptor splicing site c.2656-1G>A in RBM20 gene.

Keywords: non-dilated left ventricular cardiomyopathy, phenotype, diagnostic criteria, genetic testing, sudden cardiac death

■ ВВЕДЕНИЕ

На Конгрессе Европейского общества кардиологов 2023 года (ESC-2023) рабочая группа ESC обновила существующие клинические рекомендации по кардиомиопатиям, включив новые фенотипические описания для упрощения терминологии и одновременно для обеспечения концептуальной основы для диагностики и лечения кардиомиопатий [1].



До настоящего времени определение дилатационной кардиомиопатии (ДКМП) имело ряд важных ограничений, в первую очередь исключение генетических и приобретенных нарушений, проявляющихся в виде промежуточных фенотипов, которые не соответствуют стандартным определениям болезни, несмотря на наличие заболевания миокарда при кардиовизуализации или гистологическом анализе тканей сердца. Более того, патофизиология и потенциальная этиология ДКМП неоднородны [2, 3]. В существующих консенсусных документах и рекомендациях предпринята попытка классифицировать фенотип ДКМП в соответствии с этиологией и генетическими факторами [4, 5]. Европейское общество кардиологов предложило новое клиническое определение кардиомиопатии – недилатационная кардиомиопатия левого желудочка (неДКЛЖ) для случаев, демонстрирующих нарушение движения стенки или фиброз в левом желудочке (ЛЖ) без дилатации ЛЖ [1].

Фенотип неДКЛЖ определяется наличием неишемического рубцевания ЛЖ или замещения жировой ткани при отсутствии дилатации ЛЖ с глобальными или регионарными нарушениями движения стенки или без них либо изолированной глобальной гипокинезией ЛЖ без рубцевания (по оценке наличия фиброза при выполнении магнитно-резонансной томографии (МРТ) сердца), что необъяснимо исключительно аномальными условиями нагрузки (гипертония, заболевание клапанов) или ишемической болезнью сердца (ИБС). Глобальная систолическая дисфункция ЛЖ определяется аномальной фракцией выброса (ФВ) ЛЖ (т. е. <50%) [4].

Фенотип неДКЛЖ будет включать лиц, которые до сих пор, возможно, по-разному описывались как имеющие ДКМП (но без дилатации ЛЖ), аритмогенную кардиомиопатию левого желудочка (АКЛЖ), леводоминантную аритмогенную кардиомиопатию правого желудочка (АКПЖ) или аритмогенную ДКМП (но часто без соответствия диагностическим критериям для АКПЖ).

■ КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

У большинства пациентов с неДКЛЖ заболевание протекает бессимптомно, но у некоторых развиваются симптомы, связанные с аритмией или нарушением проводимости (например, синкопе, сердцебиение) или диастолической сердечной недостаточностью (например, одышка). У части пациентов начальными проявлениями заболевания могут быть устойчивая желудочковая аритмия, остановка сердца или внезапная сердечная смерть (ВСС).

■ ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАФИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ

Оценка электрокардиографии (ЭКГ) в амбулаторных условиях имеет особое значение у пациентов с неДКЛЖ, поскольку специфические особенности могут указывать на генетическую причину заболевания. Удлиненный интервал PR или AV-блокада часто встречаются при нейромышечных причинах неДКЛЖ и при саркоидозе. Ламинапатии характеризуются удлиненным интервалом PR, фибрилляцией предсердий (ФП) и желудочковыми эктопиями (ЖЭС) и часто имеют низкий вольтаж в предсердных отведениях [6]. Нарушение деполяризации, такое как низкий вольтаж QRS, тоже часто встречается при неДКЛЖ и вызывается вариантами генов DSP и PLN [7]. Суточное мониторирование (СМ) ЭКГ у пациентов с неДКЛЖ позволяет выявлять наджелудочковые и желудочковые аритмии или брадикардию вследствие блокады AV-проводимости и рекомендуется не реже одного раза в год или при изменении

клинического статуса. У некоторых пациентов с неДКЛЖ с высоким риском развития нарушений проводимости и/или аритмий (включая ламинопатии, обусловленные мутациями в гене LMNA, нейромышечные заболевания, а также наличие патогенных вариантов в гене PLN и вариантов, укорачивающих белок, в гене FLNC) может потребоваться более частое выполнение СМ ЭКГ.

■ ОСОБЕННОСТИ ВИЗУАЛИЗАЦИИ МИОКАРДА

Всем пациентам с неДКЛЖ рекомендуется комплексная эхокардиография, поскольку она предоставляет всю необходимую информацию об общей и региональной анатомии, функциях и гемодинамике ЛЖ и правых отделов сердца; пороках клапанов сердца; легочном давлении; геометрии предсердий и других особенностях [8, 9]. Передовые методы эхокардиографии (включая визуализацию деформации с использованием тканевой доплерографии и отслеживание спеклов – 2D Strain) могут позволить раннее выявление субклинической дисфункции миокарда в конкретных ситуациях (например, у носителей генетических вариантов, ассоциированных с неДКЛЖ) [10].

MPT сердца с отсроченным контрастированием гадолинием (LGE) является основным методом визуализации при неДКЛЖ, поскольку он обеспечивает подтверждение наличия неишемического фиброза миокарда, что в большинстве случаев необходимо для постановки диагноза. Также может быть важно выявление наличия отека миокарда, который может свидетельствовать о воспалительной или миокардитической этиологии, а также для описания степени и характера распространения фиброза.

■ ГЕНЕТИЧЕСКОЕ ТЕСТИРОВАНИЕ

Наиболее часто генетическими причинами неДКЛЖ являются варианты в генах DSP, FLNC (усекающие варианты), DES, LMNA и PLN, при этом существует значительное пересечение с генами, ассоциированными с ДКМП и АКПЖ. Варианты десмоплакина (ген DSP), в частности, вызывают уникальную форму кардиомиопатии с высокой распространенностью фиброза ЛЖ и эпизодов воспаления миокарда [11]. Идентификация класса патогенности LP/P (IV–V класс) выявленных генетических вариантов у пациентов с неДКЛЖ позволяет прогнозировать исход (табл. 1), а также способствует определению показаний к имплантации кардиовертера-дефибриллятора (ИКД) и проведению генетического консультирования с последующим семейным скринингом родственников. Из всего этого следует, что генетическое тестирование рекомендуется всем пациентам с неДКЛЖ.

■ ПРОФИЛАКТИКА ВНЕЗАПНОЙ СЕРДЕЧНОЙ СМЕРТИ ПРИ НЕДИЛАТАЦИОННОЙ КАРДИОМИОПАТИИ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА

Прогнозирование и профилактика ВСС являются краеугольными камнями клинической помощи пациентам с неДКЛЖ.

Как и при других кардиомиопатиях, имплантация ИКД рекомендуется выжившим после остановки сердца и пациентам, перенесшим устойчивые желудочковые аритмии с нарушением гемодинамики [12]. Решение об имплантации должно приниматься с учетом согласия пациента и его качества жизни, а также ожидаемой продолжительности жизни более 1 года.

Таблица 1
Генотипы высокого риска и связанные с ними предикторы внезапной сердечной смерти
Table 1
High-risk genotypes and associated predictors of sudden cardiac death

Гены	Годовой показате- ль ВСС	Предикторы ВСС
LMNA	5–10%	Предполагаемый 5-летний риск развития опасной для жизни аритмии, установленный с использованием шкалы риска LMNA (https://lmna-risk-vta.fr)
FLNC (усекающие варианты)	5–10%	LGE на МРТ сердца ФВ ЛЖ <45%
TMEM43	5–10%	Мужчины и женщины Любое из следующих: ФВ ЛЖ <45%, неустойчивая ЖТ, LGE на МРТ сердца, ЖЭС >200 при СМ ЭКГ
PLN	3–5%	Предполагаемый 5-летний риск развития опасной для жизни аритмии, установленный с использованием шкалы риска PLN (https://plnriskcalculator.shinyapps.io/final_shiny) ФВ ЛЖ <45% LGE на МРТ сердца Неустойчивая ЖТ
DSP	3–5%	LGE на МРТ сердца ФВ ЛЖ <45%
RBM20	3–5%	LGE на МРТ сердца ФВ ЛЖ <45%

Примечания: ВСС – внезапная сердечная смерть; LGE – отсроченное контрастирование гадолинием; МРТ – магнитно-резонансная томография; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; ЖТ – желудочковая тахикардия; ЖЭС – желудочковая экстрасистолия; СМ ЭКГ – суточное мониторирование электрокардиографии.

До настоящего времени отсутствуют доступные рандомизированные контролируемые исследования (РКИ), изучающие целесообразность имплантации ИКД для профилактики ВСС у пациентов с легкой или умеренной дисфункцией ЛЖ. Рекомендации по имплантации ИКД у пациентов с ДКМП с ФВ ЛЖ <35% также применимы к пациентам с недКЛЖ и ФВ ЛЖ <35%. Однако большинство пациентов с недКЛЖ имеют либо нормальную, либо слегка нарушенную систолическую функцию ЛЖ. Большая часть данных о естественном анамнезе и прогнозировании риска при недКЛЖ получена из когорт, которые включают пациентов либо с ДКМП, либо с АКПЖ, вследствие чего данные о пациентах с недКЛЖ неизбежно очень ограничены. Имеющиеся данные в настоящий момент свидетельствуют о том, что генотип является основным фактором, определяющим риск ВСС, при этом у пациентов с вариантами в генах PLN, TMEM43, DES, DSP, LMNA, FLNC (усекающие варианты) и RBM20 частота серьезных аритмических событий значительно выше, чем при других причинах, независимо от ФВ ЛЖ [7, 13]. Для некоторых генотипов высокого риска (например, LMNA [<https://lmna-risk-vta.fr>] [14] и PLN [https://plnriskcalculator.shinyapps.io/final_shiny]) [7] были разработаны шкалы прогнозирования риска, которые учитывают характеристики генотипа и дополнительные фенотипические особенности. Там, где такие показатели доступны, их следует использовать для принятия решения об имплантации ИКД для первичной профилактики (рис. 1).

Существует очень мало данных, позволяющих провести стратификацию риска у пациентов с недКЛЖ без известной генетической причины, но на основе существующей литературы Task Force предполагает, что может быть разумно рассмотреть

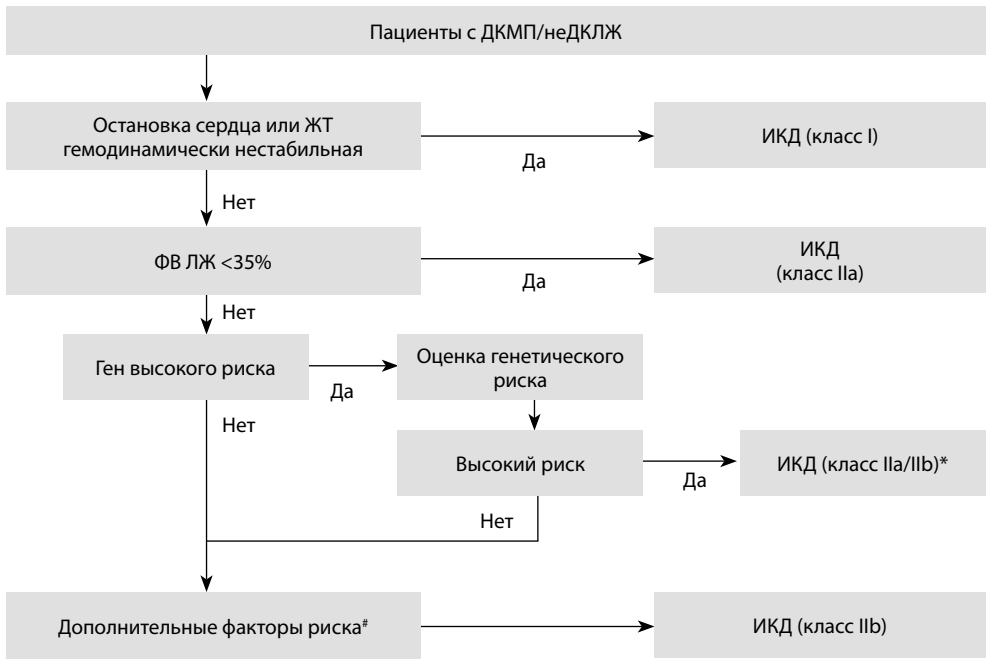


Рис. 1. Схема принятия решения об имплантации ИКД пациентам с ДКМП/неДКЛЖ

Примечания: * класс рекомендаций зависит от гена и класса патогенности; # к дополнительным факторам риска относятся синкопе, наличие LGE на МРТ.

Fig. 1. Flowchart for taking decision on implantable cardioverter defibrillators implanting in patients with dilated cardiomyopathy or non-dilated left ventricular cardiomyopathy

имплантацию ИКД для первичной профилактики у пациентов с неустойчивой желудочковой тахикардией, семейным анамнезом ВСС или значительным LGE. Дополнительные факторы риска, такие как тяжесть ЖЭС, также могут учитываться при имплантации ИКД, но в настоящее время нет данных, подтверждающих конкретный порог тяжести ЖЭС, и это будет зависеть от основного генотипа и других клинических факторов [15, 16]. Дополнительную информацию о степени тяжести ЖЭС у пациентов с необъяснимым обмороком может предоставить электрофизиологическое исследование (ЭФИ) [17]. Нет точных данных, подтверждающих регулярное выполнение ЭФИ для стратификации риска первичной профилактики у пациентов с неДКЛЖ, но оно может быть целесообразным у пациентов с неДКЛЖ и миотонической дистрофией для оценки нарушений проводимости [18]. Учитывая совпадение с ДКМП и имеющимися данными, а также в соответствии с рекомендациями ESC 2022 г. по ведению пациентов с желудочковыми аритмиями и профилактике внезапной сердечной смерти, Task Force согласилась с тем, что рекомендации по имплантации ИКД для первичной профилактики при неДКЛЖ должны быть такими же, как и для ДКМП (рис. 1), но с уровнем доказательства ниже.

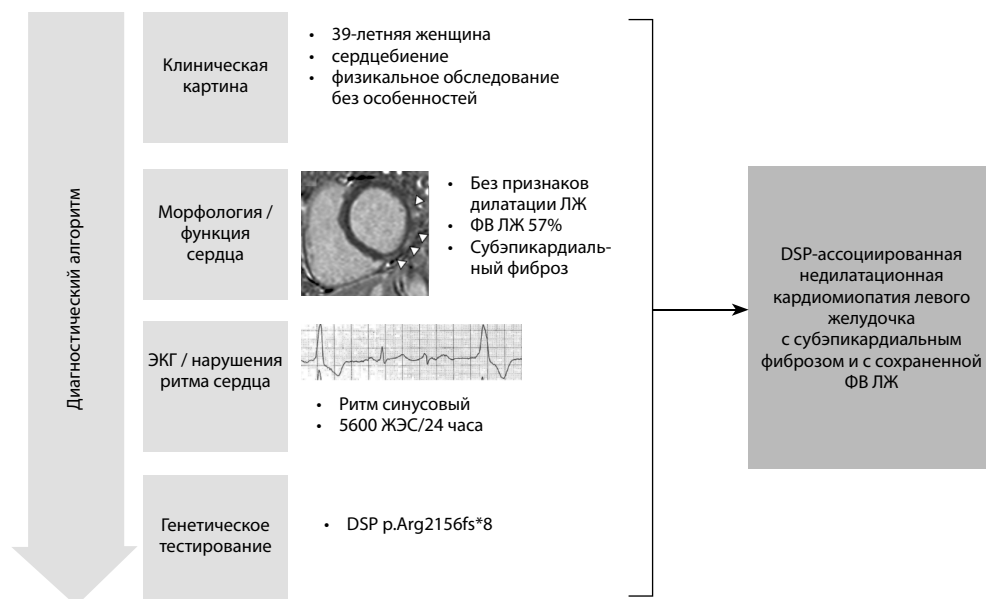


Рис. 2. Алгоритм диагностики недКЛЖ на примере пациентки С.

Fig. 2. Worked example of the non-dilated left ventricular cardiomyopathy phenotype of patient S.

Для демонстрации опыта применения новых рекомендаций Европейского общества кардиологов по ведению кардиомиопатий 2023 г. представляем клинические наблюдения 2 пациентов с фенотипом недКЛЖ (рис. 2), наблюдаемых в РНПЦ «Кардиология».

■ КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ 1

Пациентка С., женщина 39 лет. Нарушения ритма сердца беспокоили в течение 3 лет. Синкопальных состояний не отмечала. Семейный анамнез неотягощен. При СМ ЭКГ регистрировалась наджелудочковая (предсердная экстрасистолия с аберрантным проведением на желудочки) и желудочковая эктопия (5600 ЖЭС/24 часа, групповые ЖЭС, эпизоды неустойчивой желудочковой тахикардии) (рис. 3). На ЭКГ аномалий де- и реполяризации не выявлено. При ЭхоКГ признаков дилатации и систолической дисфункции правого желудочка не обнаружено (ФВ ЛЖ 59%, конечно-диастолический размер (КДР) ЛЖ 56 мм, индекс конечно-диастолического объема (иКДО) ЛЖ 59 мл/м²). По данным МРТ сердца обнаружены локальные зоны гипокинеза нижней и боковой стенок стенки ЛЖ, сохраненная ФВ ЛЖ 57%, отсутствие дилатации ЛЖ (иКДО ЛЖ 93 мл/м²) и зоны отсроченного контрастирования ниже-боковой стенки ЛЖ (рис. 4).

При генотипировании выявлена новая вероятно патогенная делеция двух нуклеотидов c.6466_6467del в 24-м экзоне гена DSP, приводящих к сдвигу рамки считывания и образованию преждевременного стоп-кодона p.Arg2156fs*8, в результате чего синтезируется укороченный белок десмоплакин (рис. 5).

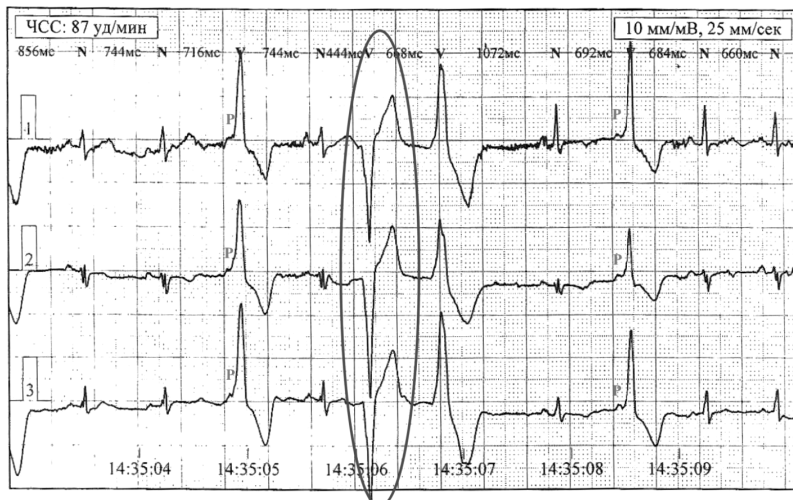


Рис. 3. Фрагмент СМ ЭКГ пациентки С. Наджелудочковая (предсердная экстрасистола с aberrантным проведением на желудочки) и желудочковая экстрасистолия (эллипс)
Fig. 3. Patient S. 24-hour ECG fragment. Supraventricular (premature atrial complex which is conducted with aberration) and ventricular extrasystole (ellipse)

Учитывая данные МРТ сердца, наличие аритмического компонента и данных генотипирования пациентке был установлен диагноз неДКЛЖ. Назначено медикаментозное лечение – сотакор 80 мг по 1/2 таб. 1 раз в сутки с последующим титрованием дозы до максимально переносимой.

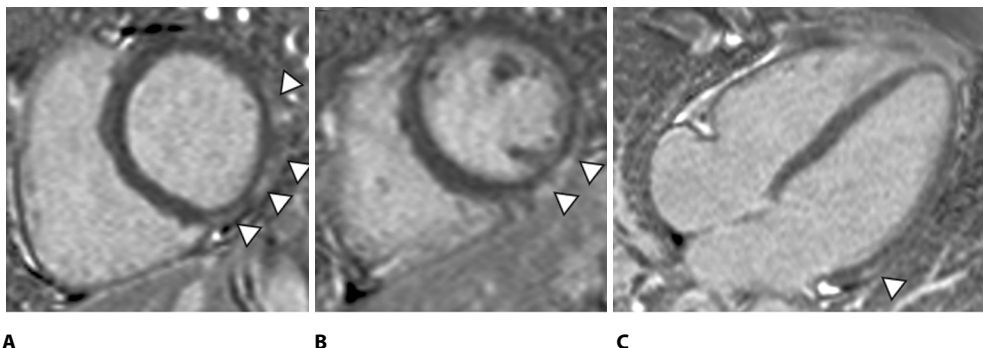


Рис. 4. МРТ сердца пациентки С. Последовательность с отсроченным контрастным усилением в проекции по короткой оси на уровне базальных (А) и средних отделов (В) ЛЖ, в четырехкамерной проекции (С), конечно-диастолическая фаза: субэпикардиальный фиброз нижней и нижнебоковой стенок миокарда ЛЖ (стрелки)
Fig. 4. CMR imaging of patient S. A sequence with LGE, short axis view, LV basal (A) and mid segments (B), four-chamber view (C), end-diastolic phase: subepicardial fibrosis of the lower and lower lateral walls of the LV myocardium (arrows)

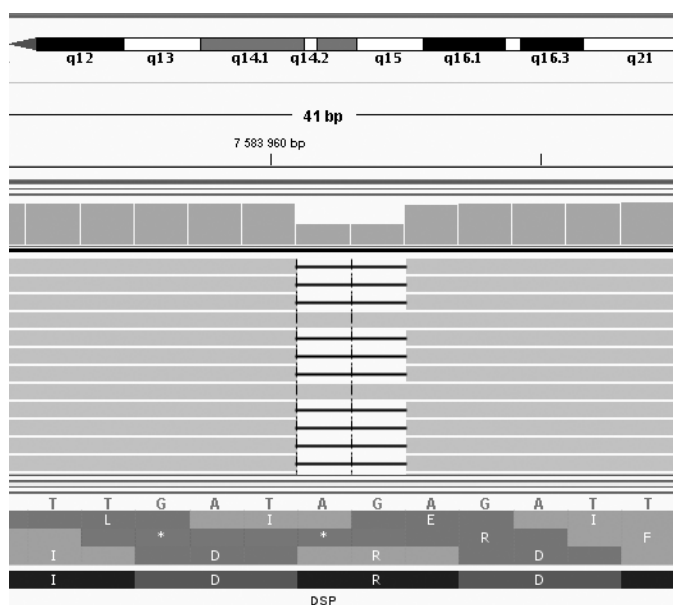


Рис. 5. Визуализация с использованием IGV-браузера делеции двух нуклеотидов c.6466_6467del в гене DSP, выявленной у пациентки С. методом NGS

Fig. 5. Visualization of two nucleotides deletion c.6466_6467del in DSP gene detected in patient S. by NGS using an IGV-browser

■ КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ 2

У пациента К., мужчина 19 лет, заболевание манифестировало развитием частой желудочковой эктопии. При проведении ЭФИ развилась фибрилляция желудочков, ритм восстановлен электроимпульсной терапией (рис. 6). При анализе серии ЭКГ регистрировались желудочковые нарушения ритма (ЖЭС по типу тригеминии) (рис. 7). Впоследствии от имплантации ИКД пациент отказался. Было принято решение установить событийный монитор. В семейном анамнезе у пациента была ВСС у матери в возрасте 33 лет. На момент произошедшего события (ФЖ) пациент не имел явного клинического фенотипа, структурных нарушений миокарда по данным ЭхоКГ обнаружено не было (ФВ ЛЖ 57%, иКДО ЛЖ 50 мл/м²). При выполнении 2D-Strain ЭхоКГ выявлено умеренное снижение глобальной продольной деформации (GLS) (рис. 8). При МРТ сердца ЛЖ не расширен (иКДО ЛЖ 97 мл/м²) без признаков гипертрофии, глобальная сократительная функция не нарушена (ФВ ЛЖ 59%), зон отсроченного контрастирования не обнаружено.

При генотипировании выявлен новый вероятно патогенный (IV класс) вариант в акцепторном сайте сплайсинга c.2656-1G>A в 10-м интроне гена RBM20, кодирующем РНК-связывающий белок 20 (рис. 9). Мутации в этом гене в первую очередь связаны с развитием семейной дилатационной кардиомиопатии, злокачественной желудочковой аритмии и терминальной стадии сердечной недостаточности [19].

У пациента К. обнаружен также вариант с неизвестным клиническим значением (III класс патогенности) c.4984C>T (p.Arg1662Cys, rs773977507) в 35-м экзоне гена

МҮН7 (рис. 10), ассоциированного с различными кардиомиопатиями. Наличие данного варианта может усилить фенотипические проявления мутации в гене RBM20, поскольку этот ген отвечает за сплайсинг более 40 генов, в том числе участвующих в образовании саркомеров кардиомиоцитов.

С учетом наличия аритмического компонента, субклинические структурные нарушения и данные генотипирования пациенту был установлен диагноз неДКЛЖ.

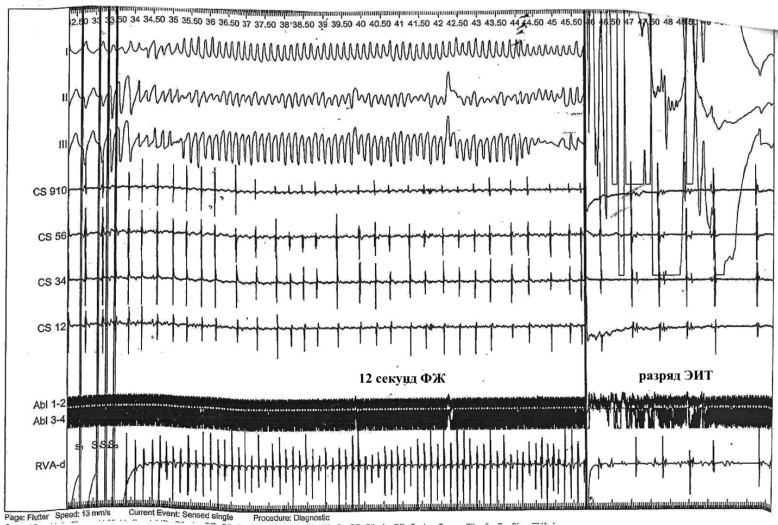


Рис. 6. Эндоэлектрограмма пациента К. Пароксизм фибрилляции желудочков продолжительностью 12 секунд, купируемый электроимпульсной терапией
Fig. 6. Endoelectrogram of patient K. Paroxysm of ventricular fibrillation lasting 12 seconds, relieved by defibrillation

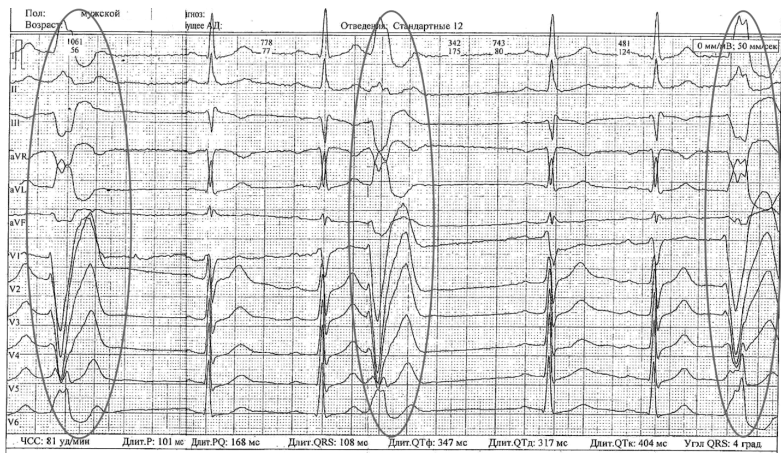


Рис. 7. ЭКГ-12 пациента К. Желудочковая экстрасистолия по типу тригеминии (эллипсы)
Fig. 7. ECG-12 of patient K. Pattern of ventricular trigeminy (ellipses)

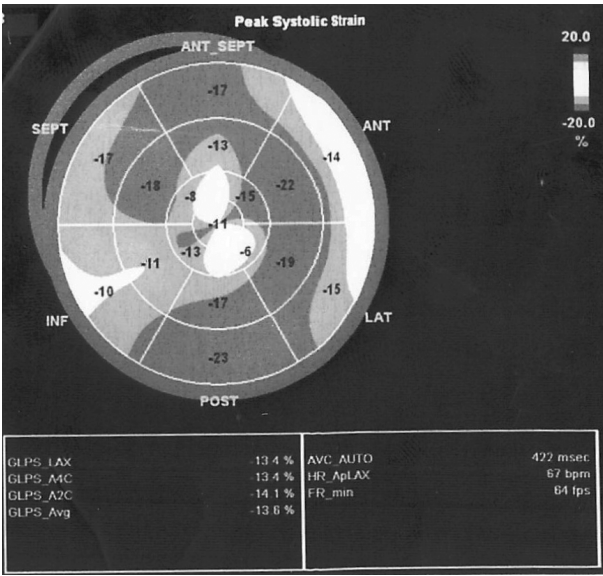


Рис. 8. 2D-Strain ЭхоКГ пациента К. Глобальная продольная деформация левого желудочка – 13,6%
Fig. 8. Patient K. Two-Dimensional Speckle Tracking Echocardiography. Left ventricular global longitudinal strain is 13.6%

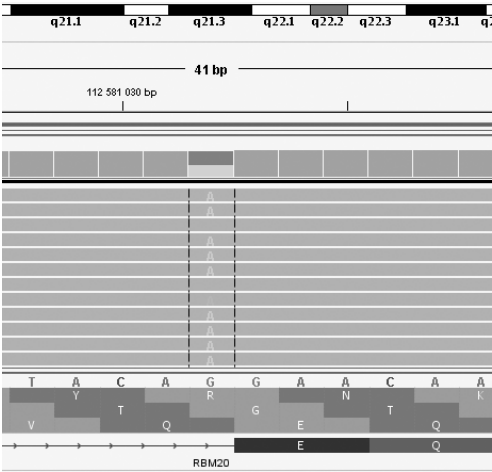


Рис. 9. Визуализация с использованием IGV-браузера варианта в акцепторном сайте сплайсинга с.2656-1G>A гена RBM20, выявленного у пациента К. методом NGS
Fig. 9. Visualization of the variant in the acceptor splicing site с.2656-1G>A in RBM20 gene detected in patient K. by NGS using the IGV-browser

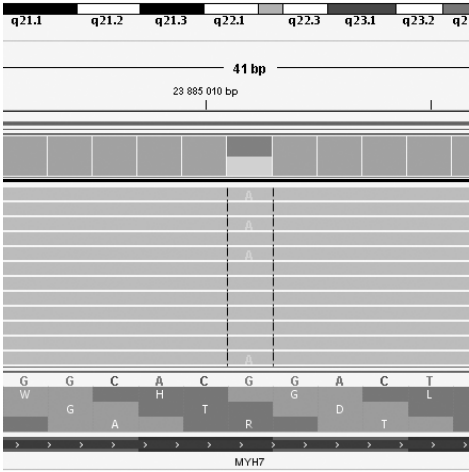


Рис. 10. Визуализация с использованием IGV-браузера варианта с.4984C>T в гене MYH7, выявленного у пациента К. методом NGS
Fig. 10. Visualization of the variant с.4984C>T in MYH7 gene detected in patient K. by NGS using the IGV-browser

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты нашего наблюдения показывают, что критерии диагностики, предложенные экспертами Европейского общества кардиологов, позволяют диагностировать фенотип неДКЛЖ. Представленные выше клинические случаи свидетельствуют о важности распознавания данного фенотипа для выбора стратегии лечения и пользе генотипирования таких пациентов.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Arbelo E, Protonotarios A, Gimeno JR, et al. ESC Scientific Document Group. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiomyopathies. *Eur Heart J*. 2023;44(37):3503–3626. doi: 10.1093/eurheartj/ehad194.
2. Seferović PM, Polovina M, Bauersachs J, et al. Heart failure in cardiomyopathies: a position paper from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2019;21(5):553–576. doi: 10.1002/ehfj.1461.
3. Weintraub RG, Semisarian C, Macdonald P. Dilated cardiomyopathy. *Lancet*. 2017;390(10092):400–414. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31713-5.
4. Pinto YM, Elliott PM, Arbustini E, et al. Proposal for a revised definition of dilated cardiomyopathy, hypokinetic non-dilated cardiomyopathy, and its implications for clinical practice: a position statement of the ESC working group on myocardial and pericardial diseases. *Eur Heart J*. 2016;37(23):1850–8. doi: 10.1093/eurheartj/ehv727.
5. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2021;42(36):3599–3726. doi: 10.1093/eurheartj/ehab368.
6. Hasselberg NE, Edvardsen T, Petri H, et al. Risk prediction of ventricular arrhythmias and myocardial function in Lamin A/C mutation positive subjects. *Europace*. 2014;16(4):563–71. doi: 10.1093/europace/eut291.
7. Verstraeten TE, van Lint FHM, Bosman LP, et al. Prediction of ventricular arrhythmia in phospholamban p.Arg14del mutation carriers-reaching the frontiers of individual risk prediction. *Eur Heart J*. 2021;42(29):2842–2850. doi: 10.1093/eurheartj/ehab294.
8. Donal E, Delgado V, Bucciarelli-Ducci C, et al. 2016–18 EACVI Scientific Documents Committee. Multimodality imaging in the diagnosis, risk stratification, and management of patients with dilated cardiomyopathies: an expert consensus document from the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2019;20(10):1075–1093. doi: 10.1093/ehjci/jez178.
9. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015;28(1):1–39.e14. doi: 10.1016/j.echo.2014.10.003.
10. Lancellotti P, Nkomo VT, Badano LP, et al. European Society of Cardiology Working Groups on Nuclear Cardiology and Cardiac Computed Tomography and Cardiovascular Magnetic Resonance; American Society of Nuclear Cardiology; Society for Cardiovascular Magnetic Resonance; Society of Cardiovascular Computed Tomography. Expert consensus for multi-modality imaging evaluation of cardiovascular complications of radiotherapy in adults: a report from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2013;14(8):721–40. doi: 10.1093/ehjci/jet123.
11. Smith ED, Lakdawala NK, Papoutsidakis N, et al. Desmoplakin Cardiomyopathy, a Fibrotic and Inflammatory Form of Cardiomyopathy Distinct From Typical Dilated or Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy. *Circulation*. 2020;141(23):1872–1884. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044934.
12. Connolly SJ, Hallstrom AP, Cappato R, et al. Meta-analysis of the implantable cardioverter defibrillator secondary prevention trials. AVID, CASH and CIDS studies. Antiarrhythmics vs Implantable Defibrillator study. Cardiac Arrest Study Hamburg. Canadian Implantable Defibrillator Study. *Eur Heart J*. 2000;21(24):2071–8. doi: 10.1053/euhj.2000.2476.
13. Kumar S, Baldinger SH, Gandjbakhch E, et al. Long-Term Arrhythmic and Nonarrhythmic Outcomes of Lamin A/C Mutation Carriers. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68(21):2299–2307. doi: 10.1016/j.jacc.2016.08.058.
14. Wahbi K, Ben Yaou R, Gandjbakhch E, et al. Development and Validation of a New Risk Prediction Score for Life-Threatening Ventricular Tachyarrhythmias in Laminopathies. *Circulation*. 2019;140(4):293–302. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.039410.
15. Akhtar MM, Lorenzini M, Pavlou M, et al. European Genetic Cardiomyopathies Initiative Investigators. Association of Left Ventricular Systolic Dysfunction among Carriers of Truncating Variants in Filamin C With Frequent Ventricular Arrhythmia and End-stage Heart Failure. *JAMA Cardiol*. 2021;6(8):891–901. doi: 10.1001/jamacardio.2021.1106.
16. Akhtar MM, Lorenzini M, Cicerchia M, et al. Clinical Phenotypes and Prognosis of Dilated Cardiomyopathy Caused by Truncating Variants in the TTN Gene. *Circ Heart Fail*. 2020;13(10):e006832. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.119.006832.
17. Brilakis ES, Shen WK, Hammill SC, et al. Role of programmed ventricular stimulation and implantable cardioverter defibrillators in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy and syncope. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2001;24(11):1623–30. doi: 10.1046/j.1460-9592.2001.01623.x.
18. Merino JL, Carmona JR, Fernández-Lozano I, et al. Mechanisms of sustained ventricular tachycardia in myotonic dystrophy: implications for catheter ablation. *Circulation*. 1998;98(6):541–6. doi: 10.1161/01.cir.98.6.541.
19. Cannie DE, Protonotarios A, Bakalakos A, et al. Risks of Ventricular Arrhythmia and Heart Failure in Carriers of RBM20 Variants. *Circ Genom Precis Med*. 2023;16(5):434–441. doi: 10.1161/CIRCGEN.123.004059.