

LVNC: élt 17 évet, avagy a nonkompakt CMP-ről az új ESC-ajánlás tükrében

Rábai Miklós¹, Fekete Krisztina¹, Habon Tamás¹, Csányi Beáta²,
Hategan Lídia², Sepp Róbert², Halmosi Róbert¹



Szerzői video-összefoglaló

¹Pécsi Tudományegyetem, Klinikai Központ, I. sz. Belgyógyászati Klinika, Kardiológiai Tanszék, Pécs

²Szegedi Tudományegyetem, Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ, Belgyógyászati Klinika, Kardiológiai Centrum, Szeged

Levelezési cím:

Prof. Dr. Halmosi Róbert, 7624 Pécs, Ifjúság útja 13. E-mail: halmosi.robert@pte.hu

A bal kamrai nonkompaktáció (LVNC) az új európai cardiomyopathia-irányelvben leírtak szerint a továbbiakban már nem sorolható a cardiomyopathiák közé. Jelen írás egy LVNC-vel diagnosztizált betegpopuláció adatait felhasználva a myocardium ezen jellegzetes morfológiai eltéréseinek fizikai és klinikai hátterét kísérel meg körbejárni, emellett – tekintettel a válaszok hiányára – kérdéseket fogalmaz meg az érintett betegek jövőbeni ellátásával kapcsolatban.

Kulcsszavak: szívelégtelenség, cardiomyopathiák, izolált hipertrabekuláció, genetika

LVNC: passed away after 17 years, or what the new ESC guideline declares about the non-compaction CMP

According to the new European cardiomyopathy guideline, the left ventricular non-compaction (LVNC) is no longer classified as one of the cardiomyopathies. Based on the clinical data of a patient population diagnosed with LVNC, present writing tries to clarify the physical and clinical background of this pronounced morphological alteration of myocardium, plus considering the lack of the answers, several questions are asked regarding the future clinical care of the affected patients.

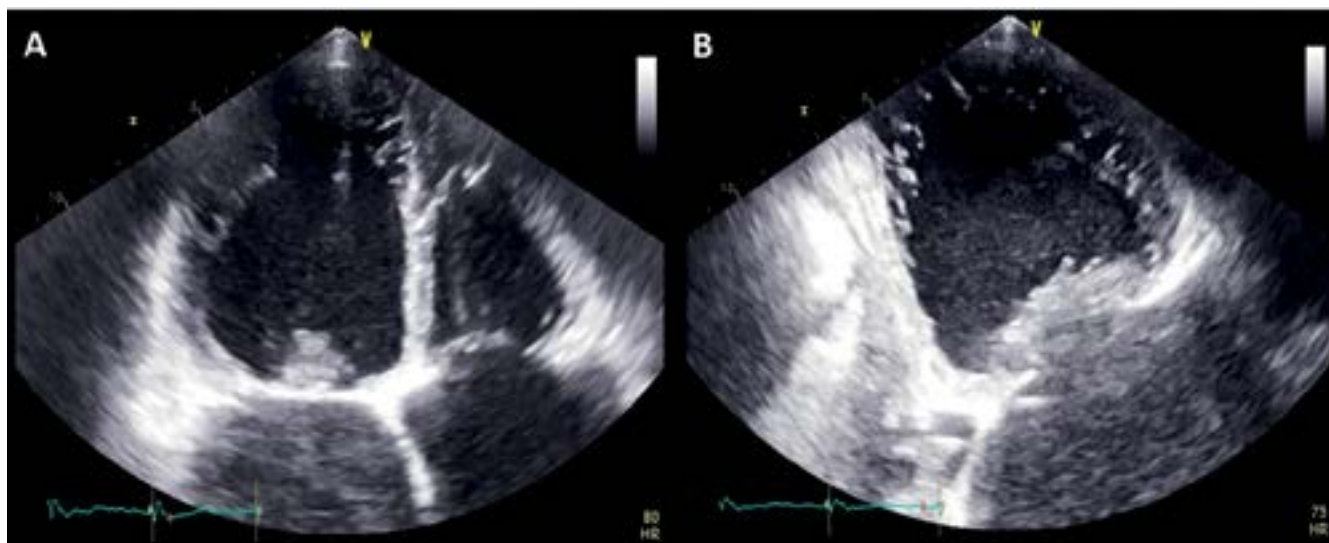
Keywords: heart failure, cardiomyopathies, isolated hypertrabeculation, genetics

Bevezetés

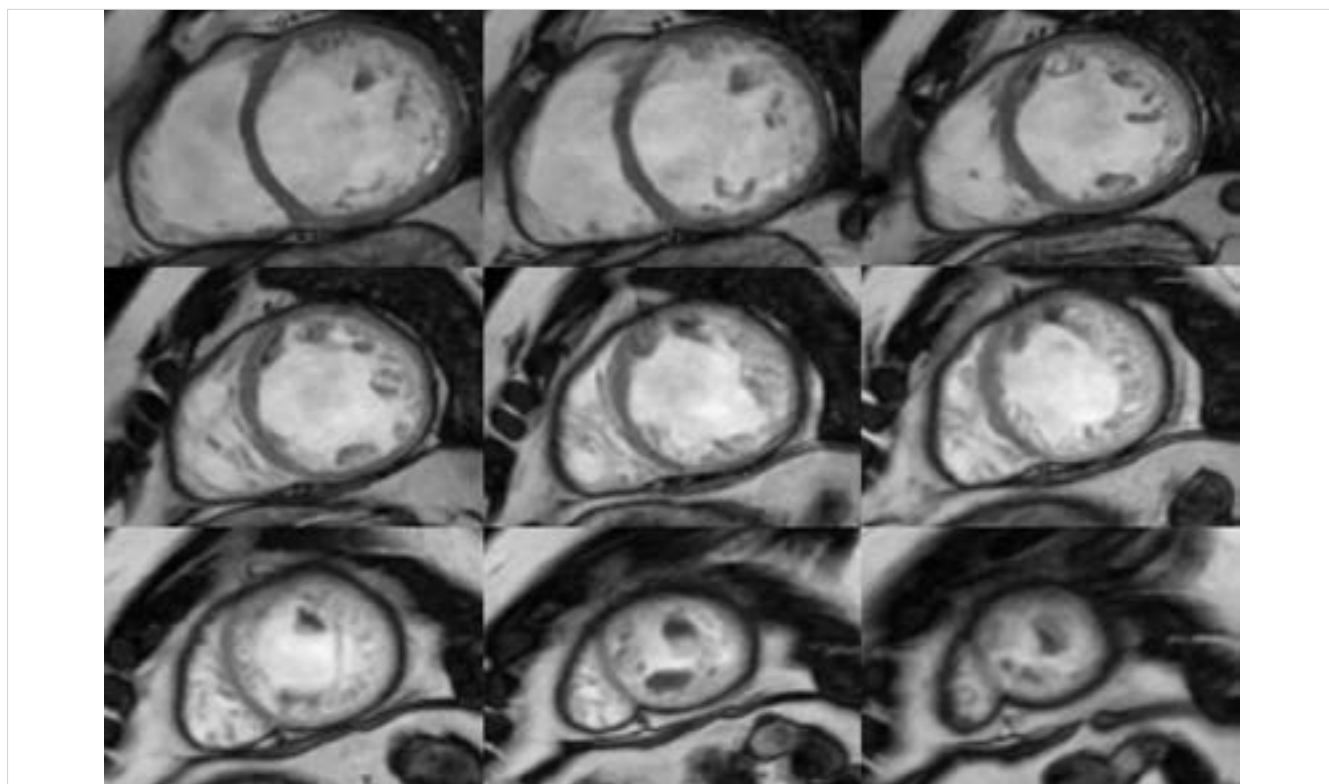
A myocardium jellegzetes, masszív trabeculákkal és a köztük lévő mély recessusokkal jellemzett morfológiai megjelenését az elmúlt évtizedekben számos névvel illették már, kezdve az első kórbonctani leleteken nyugvó „szivacsos myocardium” megnevezéssel. Végül a bal kamrai nonkompaktáció (LVNC), vagy más néven nonkompakt cardiomyopathia vált az elfogadott megnevezéssé (1). Az első szakirodalmi esetleírásra 1984-ben került sor (2). Ezután, főleg a kardiológiai diagnosztikai eszközök (echokardiográfia, szív-MR) minél szélesebb elterjedésének köszönhetően, számos esetben diagnosztizálták világszinten is a fent említett fenotípusos megjelenést (1. és 2. ábra).

A kórkép tényleges megszületésének 2006-ban, az amerikai cardiomyopathia- (CMP) ajánlás megalkotásakor lehettünk tanúi, ez külön genetikai eredetű entitásként írta le az LVNC-t (3). Az európai válasza sem kellett sokat várni, a 2008-ban elkészült európai állásfoglalás a genetikai eredet mellett szerzett vagy épp kevert etiológiát is társított a bal kamrai nonkompaktációhoz (4). A CMP-k legrészletesebb leírását adó 2013-as MOGE(S) klasszifikáció is definitív kórképként jellemezte az eltérést (5).

Az elmélet szerint az embrionális korban végbemenő szívfejlődés során a 4. gesztációs héten indul el a myocardium trabeculáinak kifejlődése, amelyek a szívcső, majd a későbbi szívkamrák első kontraktilis elemeit képezik. Ezen izomgerendáknak az interventrikuláris



1. ÁBRA. A bal kamrai nonkompaktáció típusos echokardiográfiás megjelenési formája a bal kamra apikális és középső szegmentumaiban. **A:** csúcsi 4 üregű, **B:** csúcsi 2 üregű metszet



2. ÁBRA. Típusos bal kamrai nonkompaktáció az anterolaterális falon és körkörös a csúcsi szegmentumokban, apikálisan több thrombus is látható (natív, rövid tengelyű szív-MR-metszetek)

szeptum és a papilláris izmok kialakításában is jelentős szerepük van. Az 5-8. gesztációs héten történik meg a trabeculák tövében lévő szívizomsejtek megsokszorozódása, amely a myocardium kompaktációjának folyamataként ismert, ez a megvastagodó, tömör izomréteg veszi át a kontrakció szerepét a trabeculáktól. A fentiek alapján az LVNC kialakulásában alapvetően 2 folyamat szerepe merülhet fel; a trabeculák kialakulása nem áll

le, vagy a kompaktáció folyamata nem indul el a megfelelő időben (6–8).

A kórkép tekintetében több altípust is meghatároztak (9, 10). Létezik az izolált bal kamrai nonkompaktáció jelensége, amely normális bal kamrai üregméretek, volumenek, falvastagságok, valamint normális szisztolés és diasztolés funkció mellett észlelt hipertrabekuláció jelenségét takarja. Emellett egyéb CMP-k (pl. dilatatív,

hipertrófiás) vagy veleszületett szívfejlődési rendellenességek mellett is leírták a morfológiai eltérést, amely a bal kamrai lokalizáció mellett vagy épp annak hiányában is megjelenhet a jobb kamra falán is. Monogén vagy kromoszómaabnormalitással járó, sporadikusan megjelenő vagy familiaritást mutató kongenitális szindrómák (pl. myopathiák) kardiális részjelenségeként is felismerhetnek bal kamrai nonkompaktációt. A fentiek mellett leírások születtek szerzett vagy reverzibilitást mutató nonkompaktációról is (pl. sportolóknál, terhességben).

A diagnosztikában az LVNC gyanúja az echokardiográfiás vizsgálat során merülhet fel először. Habár különböző megközelítésből végzett mérésekből indultak ki, de *Jenni és munkatársai*, valamint *Chin és munkatársai* voltak az elsők, akik a nonkompakt és a kompakt myocardiumrétegek arányát felhasználva akarták diagnosztizálni a kórképet (6, 7). Ugyanakkor az echokardiográfiával kapcsolatban széles körben elfogadott diagnosztikai kritériumrendszert a mai napig nem dolgoztak ki. Ezért az LVNC definitív diagnózisához szív-MR-vizsgálat végzése szükséges. Az évek alatt különböző, MR-alapú diagnosztikai módszereket fejlesztettek ki, amelyek főleg a nonkompaktáció túldiagnosztizálását eredményezték. *Peterson és munkatársai* szerint diagnosztikusnak tekinthető, ha a bal kamra falát a hosszanti tengely mentén, végdiasztolében vizsgálva a nonkompakt és kompakt réteg aránya nagyobb, mint 2,3 (11). Ezzel szemben *Stacey és munkatársai* szerint az LVNC diagnózisához a végszisztolében lévő bal kamrát keresztmetszetben javasolt vizsgálni, ahol a nonkompakt és kompakt réteg aránya nagyobb, mint 2 (12).

A kórkép tünettana szupraventrikuláris és ventrikuláris ritmuszavarok, hirtelen szívhalál, progresszív szívelégtelenség vagy épp a trabeculák közti mély recessusokban kialakuló thrombusok, tromboembóliák, pl. iszkémiás stroke képében ölthet testet (13–15). Tényleges iránymutatások hiányában a kórképben alkalmazott terápia az észlelt tüneteknek megfelelően indítható. Ritmuszavarok esetén antiaritmias kezelés, szívelégtelenség esetén szívelégtelenség elleni terápia, bal kamrai thrombus jelenléte esetén antikoaguláns-kezelés alkalmazandó. Ellentétben a hipertrófiás CMP-vel, a hirtelen szívhalál rizikóját megbecslő pontszámítási rendszer LVNC esetében nem áll rendelkezésre, ezért az intrakardiális eszközök implantációjának indikációját (CRT és/vagy ICD) is egyéb irányelvekben szükséges keresni. A beteggondozás, az orvos-beteg találkozások rendszeressége is független a nonkompaktáció jelenlététől. Ugyanakkor a kórkép hátterében valószínűsített genetikai eredet, így a családi halmozódás esélye miatt az érintett betegek családjában az elsőfokú rokonok esetében családsszűrés, a diagnosztizált esetekben genetikai teszt végzése javasolt.

Az LVNC-vel diagnosztizált esetek 50%-ában genetikai háttér feltételezhető, 30%-ában pedig igazolható is

a genetikai eltérés (16). A családi halmozódást mutató esetekben az öröklődés autoszomális domináns, a penetrancia alacsony. A genetikai vizsgálattal igazolt esetek több mint felében a sarcomerfehérjéken találták meg a mutációt, ezek leggyakrabban a béta-miozin nehézlánc (MYH7), a miozinkötő C-fehérje (MYBPC3), az aktin (ACTC1) és a titin (TTN), de a citoszkeleton és a Z-lemezt alkotó fehérjék is nagyobb számban érintettek (17).

Ugyanakkor a nonkompakt CMP tekintetében – a fentebb említettek miatt talán kissé meglepő módon – az új európai cardiomyopathia-irányelvben világos állásfoglalást fogalmaztak meg; az LVNC innentől kezdve nem sorolandó a cardiomyopathiák közé, mert az emberi populációban a myocardium kompaktációjának folyamatát tudományosan még nem bizonyították. Ebből fakadóan az irányelv a fentebb részletezett eltérést mindössze a myocardium egy jellemvonásának, egy morfológiai megjelenésnek bélyegzi, és az LVNC vagy a *nonkompakt CMP* megnevezés helyett a *hipertrabekuláció* kifejezés használatát javasolja (18). Azonban a korábban LVNC-vel diagnosztizált, vagy a jövőben hipertrabekulációval észlelt betegekkel kapcsolatos kardiológiai teendők tekintetében javaslatot az új irányelvben nem írtak le.

Módszertan és eredmények

Az új CMP-ajánlás iránymutatásait szem előtt tartva megvizsgáltuk a 2019 és 2023 között a Pécsi Tudományegyetem, Klinikai Központ, I. sz. Belgyógyászati Klinika, Kardiológiai Tanszéke által a CABERNET (CARDiomyopathiás BETegek Regionális és NEMzetközi adaTbázisa) regiszterbe bevont, LVNC-vel észlelt betegeket. Adatbázisunkban 32 pácienset azonosítottunk. Az új ajánlást követve, a hipertrabekulációt más kórképek morfológiai részjelenségének tekintve átosztottuk a betegeket a többi CMP-osztályba (1. táblázat), ennek során a betegek 25,0%-a dilatatív (DCM), 21,9%-a nem dilatált bal kamrai (NDLVC) és 9,4%-a hipertrófiás

1. TÁBLÁZAT. A Pécsi Tudományegyetem, Klinikai Központ, I. sz. Belgyógyászati Klinika, Kardiológia Tanszéke által 2019 és 2023 között LVNC-vel diagnosztizált betegeinek fenotípusos megoszlása és a populáció egyéb jellemzői (n=32)

Fenotípus	Életkori átlag ± SEM	n (%)
Izolált	49,3±4,5	14 (43,7%)
DCM	61,5±4,0	8 (25,0%)
NDLVC	57,7±4,6	7 (21,9%)
HCM	60,0±6,4	3 (9,4%)
Egyéb jellemző		n (%)
Szívfejlődési rendellenesség		2 (6,3%)
Szindróma részjelensége		3 (9,4%)
Familiaritás		4 (12,5%)

2. TÁBLÁZAT. Az LVNC-s betegek szívelégtelenség szerinti megoszlása (n=32)

Szívelégtelenség	n (%)
HF nincs	18 (56,3%)
HFrEF	10 (31,2%)
HFmrEF	4 (12,5%)
HFpEF	0 (0,0%)

(HCM) irányú fenotípust mutatott. Ugyanakkor a betegek 43,7%-a nem volt CMP-k szempontjából karakterizálható, ezen pácienseknél a hipertrabekulációt izolált myocardiumeltérésként értelmeztük.

A betegek életkori megoszlását vizsgálva a CMP-k szempontjából beosztható betegek átlagéletkora magasabbnak bizonyult, mint az izolált fenotípust mutató pácienseké ($61,5 \pm 4,0$; $57,7 \pm 4,6$ és $60,0 \pm 6,4$ vs. $49,3 \pm 4,5$). Az esetek 6,3%-ában szívfejlődési rendellenesség (kamrai sövényhiány és bicuspidalis aortabillentyű), illetve 9,4%-ában szindrómák részjelenségeként (kongenitális myopathia) azonosítottuk a hipertrabekulációt. Familiaritást 12,5%-ban igazoltunk (1. táblázat).

Klinikai szempontból vizsgálva a populációt, szívelégtelenséget (HF) a betegek 43,7%-ánál találtunk; csökkent ejekciós frakciójú szívelégtelenség (HFrEF) 31,2%-ban, enyhén csökkent ejekciós frakciójú szívelégtelenség (HFmrEF) 12,5%-ban igazolódott, megtartott ejekciós frakciójú szívelégtelenséget (HFpEF) nem diagnosztizáltunk. Ugyanakkor a betegek 56,3%-a nem mutatott szívelégtelenségre utaló tüneteket vagy fizikális jeleket (2. táblázat).

Genetikai vizsgálat 11 beteg esetében történt a Szegedi Tudományegyetem, Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ, Belgyógyászati Klinika, Kardiológiai Centrumában (3. táblázat). A betegek között LVNC tekintetében izolált fenotípus mellett DCM-es, NDLVC-s és HCM-es morfológiát mutató páciensek is megtalálhatóak voltak. Míg a DCM-es és NDLVC-s betegek szívelégtelenség szempontjából HFrEF-esnek bizonyultak, addig az izo-

lált hipertrabekulációval és HCM-mel észleltek nem mutattak szívelégtelenség-tüneteket. A genetikai vizsgálatot preteszt genetikai tanácsadást követő, informált beleegyezés után végeztük. Ennek során – egy korábban már közölt metodikával megegyező módon (19) – új generációs szekvenálás révén 98, igazoltan cardiomyopathiát okozó génpanel célzott újraszekvenálására került sor. Az azonosított variánsok klasszifikációja a CardioClassifier nevű program segítségével és a ClinVar adatbázis elemzésével történt meg (20, 21). A 11 betegben patogén (P) vagy valószínűleg patogén (LP) variáns nem igazolódott. Öt betegben 6 bizonytalan hatású, ún. variant of uncertain significance (VUS) minősítéssel bíró genetikai variánst azonosítottunk, amelyek az alfa-aktinin-2 (ACTN2, 2 esetben), a titin (TTN, 3 esetben) és a béta-miozin nehézlánc (MYH7, 1 esetben) géneket érintették (3. táblázat). Hat esetben csak benignus (B) vagy valószínűleg benignus (LB) variánst detektáltunk, vagy nem volt jelen variáns.

Diszkusszió

Eredményeink érdeemben nem térnek el a nemzetközi irodalomban leírtaktól. Az LVNC-vel diagnosztizált betegek több fenotípusos megjelenést (izolált, DCM, NDLVC, HCM) is mutathatnak, a leggyakrabban az egyéb morfológiai és funkcionális eltéréssel nem járó, izolált myocardium-hipertrabekuláció észlelhető. Az izolált fenotípusú betegek fiatalabbak, mint az egyéb cardiomyopathia irányú morfológiai eltérést mutató páciensek. Emellett a nonkompaktáció kisebb eséllyel megjelenhet szívfejlődési rendellenesség (pl. kamrai sövényhiány és bicuspidalis aortabillentyű) vagy egyéb szindrómák (pl. kongenitális myopathia) kardiális részjelenségeként is. Az eltérés családi halmozódást is mutathat. Klinikai oldalról megközelítve a betegek nagyobb része nem szívelégtelen, ugyanakkor ha a tünetek és a fizikális jelek hátterében szívelégtelenség

3. TÁBLÁZAT. Genetikai teszttel vizsgált LVNC-s betegek jellemzői (életkor, fenotípusos megjelenés és szívelégtelenség) és az új generációs szekvenálással azonosított, „variant of uncertain significance” (VUS) minősítéssel bíró genetikai variánsok. A 4. betegnél korábban észlelt HFrEF reverzibilizálásának hátterében tachycardiomyopathia állt

Beteg	Életkor	Fenotípus	Szívelégtelenség	Igazolt VUS-variáns
1.	68	Izolált	HF nincs	ACTN2
2.	63	Izolált	HF nincs	–
3.	44	Izolált	HF nincs	TTN
4.	52	Izolált	Reverzibilis HFrEF	–
5.	29	Izolált	HF nincs	TTN
6.	71	DCM	HFrEF	–
7.	52	DCM	HFrEF	–
8.	71	DCM	HFrEF	TTN
9.	53	NDLVC	HFrEF	ACTN2, MYH7
10.	72	HCM	HF nincs	–
11.	50	HCM	HF nincs	–

valószínűsége merül fel, akkor nagy eséllyel csökkent szisztolés balkamra-funkció (HFrEF) igazolódik. Egyes betegek esetén – függetlenül az észlelt fenotípustól – a genetikai vizsgálat is eredményre vezethet.

Tekintettel arra, hogy az új cardiomyopathiaajánlás a korábban LVNC-vel és a jövőben hipertrabekulációval észlelt páciensek további ellátásával kapcsolatban nem nyilatkozik, ezért joggal merülhetnek fel kérdések:

- Soroljuk-e át másik cardiomyopathiascsoportba az észlelt fenotípus alapján a hipertrabekulációt mutató betegeket?
- Mi történjen az izolált hipertrabekulációt mutató, egyéb cardiomyopathia irányú morfológiai eltéréssel nem rendelkező páciensekkel? Mennyiben tekinthető ez a fenotípusos jegy benignus jellemvonásnak? Döntően amiatt merülhetnek fel ezek a kérdések, mert az izolált hipertrabekulációt mutató fenti betegeink fiatalabbak voltak. Nem lehetséges, hogy az ő esetükben még nem láttuk kifejlődni a teljes kórképet? Főleg akkor, ha még genetikai eltéréssel is rendelkeznek?
- Mi történjen a jövőben egy echokardiográfiás vizsgálat során felmerülő izolált hipertrabekuláció gyanúja esetén? Szükséges-e a beteget tovább vizsgálni? Készüljön-e szív-MR, genetikai vizsgálat? Hogy kell értelmezni a kapott genetikai eredményt? Szükséges-e családszűrést végezni? Kell-e gondolni, és ha igen, akkor milyen gyakorisággal történjen meg a betegek felülvizsgálata?

Egyelőre biztos válaszok még nem állnak rendelkezésre. További alapkutatások, eszközös vizsgálatok, genetikai tesztek és való életből vett adatok szükségesek ahhoz, hogy a korábban nonkompakt cardiomyopathiával vagy bal kamrai nonkompaktációval, jelenleg mindössze csak hipertrabekulációval észlelt betegek ellátása nyugvópontonra kerülhessen.

Támogatások

A kutatás a GINOP-2.3.2-15-2016-00048 STAY ALIVE c. projekt során létrehozott CABERNET (CARDIOMYOPATHIÁS BETEGEK REGIONÁLIS ÉS NEMZETKÖZI ADATBÁZISA) regiszter keretein belül valósult meg.

Nyilatkozat

A szerzők kijelentik, hogy az összefoglaló közlemény megírásával kapcsolatban nem áll fenn velük szemben pénzügyi vagy egyéb lényeges összeütközés, összeférhetetlenségi ok, amely befolyásolhatja a közleményben bemutatott eredményeket, az abból levont következtetéseket vagy azok értelmezését.

Irodalom

1. Gerecke BJ, Engnerding R. Noncompaction cardiomyopathy – history and current knowledge for clinical practice. *J Clin Med* 2021; 10: 2457. <https://doi.org/10.3390/jcm10112457>
2. Engberding R, Bender F. Identification of a rare congenital anomaly of the myocardium by two-dimensional echocardiography: Persistence of isolated myocardial sinusoids. *Am J Cardiol* 1984;

- 53: 1733–1734. [https://doi.org/10.1016/0002-9149\(84\)90618-0](https://doi.org/10.1016/0002-9149(84)90618-0)
3. Maron BJ, Towbin JA, Thiene G, et al. Contemporary definitions and classifications 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 the Council on Epidemiology and Prevention. *Circulation* 2006; 113: 1807–1816. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.174287>
4. 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: 270–276. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehm342>
5. Arbustini E, Narula N, Dec GW, et al. The MOGE(S) Classification for a Phenotype–Genotype Nomenclature of Cardiomyopathy: Endorsed by the World Heart Federation. *Glob Heart* 2013; 8: 355–382. <https://doi.org/10.1016/j.gheart.2013.11.001>
6. Jenni R, Goebel N, Tartini R, et al. Persisting myocardial sinusoids of both ventricles as an isolated anomaly: Echocardiographic, angiographic, and pathologic anatomical findings. *Cardiovasc Interv Radiol* 1986; 9: 127–131. <https://doi.org/10.1007/BF02577920>
7. Chin TK, Perloff JK, Williams RG, et al. Isolated noncompaction of left ventricular myocardium. A study of eight cases. *Circulation* 1990; 82: 507–513. <https://doi.org/10.1161/01.cir.82.2.507>
8. Jensen B, van der Wal AC, Moorman AFM, et al. Excessive trabeculations in noncompaction do not have the embryonic identity. *Int J Cardiol* 2017; 227: 325–330. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.11.089>
9. Towbin JA, Lorts A, Jefferies JL. Left ventricular non-compaction cardiomyopathy. *Lancet* 2015; 386: 813–825. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61282-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61282-4)
10. Arbustini E, Favalli V, Narula N, et al. Left ventricular noncompaction: A distinct genetic cardiomyopathy? *J Am Coll Cardiol* 2016; 68: 949–966. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.05.096>
11. Petersen SE, Selvanayagam JB, Wiesmann F, et al. Left ventricular non-compaction. Insights from cardiovascular magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 101–105. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2005.03.045>
12. Stacey RB, Andersen MM, Clair MS, et al. Comparison of systolic and diastolic criteria for isolated LV noncompaction in CMR. *JACC Cardiovasc Imaging* 2013; 6: 931–940. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2013.01.014>
13. Engberding R, Stöllberger C, Schneider B, et al. Heart failure in noncompaction cardiomyopathy – Data from the German noncompaction registry (ALKK). *Circulation* 2012; 126: A14769.
14. Gerecke B, Stöllberger C, Schneider B, et al. Arrhythmias in isolated noncompaction cardiomyopathy – Data from the German Noncompaction Registry (ALKK). *Circulation* 2011; 124: A11978.
15. Stöllberger C, Blazek G, Dobias C, et al. Frequency of stroke and embolism in left ventricular hypertrabeculation/noncompaction. *Am J Cardiol* 2011; 108: 1021–1023. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2011.05.039>
16. van Waning JI, Moesker J, Heijnsman D, et al. Systematic review of genotype-phenotype correlations in noncompaction cardiomyopathy. *J Am Heart Assoc* 2019; 8: e012993. <https://doi.org/10.1161/JAHA.119.012993>
17. van Waning JI, Caliskan K, Michels M, et al. Cardiac phenotypes, genetics, and risks in familial noncompaction cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2019; 73: 1601–1611. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.12.085>
18. Arbelo E, Protonotarios A, Gimeno JR, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiomyopathies. *Eur Heart J* 2023; 44: 3503–3626. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad194>
19. Sepp R, Hategan L, Csanyi B, et al. The Genetic Architecture of Hypertrophic Cardiomyopathy in Hungary: Analysis of 242 Patients with a Panel of 98 Genes. *Diagnostics* 2022; 12: 1132. <https://doi.org/10.3390/diagnostics12051132>
20. Whiffin N, Walsh R, Govind R, et al. CardioClassifier: disease- and gene-specific computational decision support for clinical genome interpretation. *Genet Med* 2018; 20: 1246–1254. <https://doi.org/10.1038/gim.2017.258>
21. Landrum M, Lee JM, Benson M, et al. ClinVar: improving access to variant interpretations and supporting evidence. *Nucleic Acids Res* 2018; 46: D1062–D1067. <https://doi.org/10.1093/nar/gkx1153>